



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE QUIMICA  
INCORPORADA A LA U. N. A. M.

30627

23

TES

" ESTUDIO DE USO DE CLORANFENICOL EN  
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN UN HOSPITAL  
DE SEGUNDO NIVEL HGR No. 25 "

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
PAOLA JASSO CASTRO

ASESOR DE TESIS: ENRIQUE CALDERON

MEXICO, D. F.,

1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

***JURADO***

**PRESIDENTE:** Enrique Calderón García

**VOCAL:** Dr. Mariano Ramírez Degollado

**SECRETARIO:** Leticia Linares Estudillo

**SUPLENTE:** José Luis Ibarnea

**ASESOR EXTERNO:** Maestra. Juana Leticia Rodríguez y Betancourt

El lugar donde se realizó este trabajo fue el Hospital  
General Regional No. 25 del IMSS

DOY GRACIAS

A DIOS

por haberme dado la vida y proporcionarme esta oportunidad además de ser el soporte de mi vida.

A MIS PADRES

por su guía y apoyo durante mi vida.

A MI HERMANO

Por que su presencia será siempre un estímulo de superación

A LA SALLE

Por otorgarme la beca para mi formación como profesional

A MIS AMIGOS

Por el invaluable tesoro de la amistad

A todas las personas que hicieron posible la realización de este trabajo:

Director de Tesis:

Profesor Enrique Calderón

A los Médicos del HGR No.25 del IMSS por su valiosa ayuda en la revisión de los datos recabados.

Dr. Javier Ortega  
Dr. Armando Herrera  
Dr. Sentiés

A la Maestra María José Márquez Dos Santos por su apoyo en la parte estadística.

Y muy especialmente por su paciencia y largas horas de su tiempo para la elaboración de la parte medular de este trabajo

Asesor Externo:

Maestra:

Leticia Rodríguez y Betancourt

## INDICE

|   |    |
|---|----|
| 1.-Introducción .....                             | 5  |
| 2.-Planteamiento del problema.....                | 6  |
| 3.-Hipótesis.....                                 | 7  |
| 4.-Objetivos.....                                 | 7  |
| 5.-Antecedentes                                   |    |
| 5.1.-Cloranfenicol                                |    |
| 5.1.1.-Historia.....                              | 8  |
| 5.1.2.-Química.....                               | 9  |
| 5.1.3.-Espectro de actividad.....                 | 10 |
| 5.1.4.-Resistencia bacteriana.....                | 13 |
| 5.1.5.-Mecanismo de acción.....                   | 16 |
| 5.1.6.-Farmacocinética.....                       | 18 |
| 5.1.7.-Usos clínicos.....                         | 24 |
| 5.1.8.-Reacciones adversas.....                   | 35 |
| 5.1.9.-Interacciones medicamentosas.....          | 45 |
| 5.2.-Estudios de utilización de medicamentos .... | 49 |
| 5.2.1.-Objetivos.....                             | 49 |
| 5.2.2.-Clasificación.....                         | 49 |
| 5.2.3.-Metodología.....                           | 50 |
| 6.-Metodología.....                               | 52 |
| 7.-Resultados.....                                | 55 |
| 8.-Análisis de resultados.....                    | 70 |
| 9.-Conclusiones.....                              | 74 |
| 10.-Recomendaciones.....                          | 75 |
| 11.-Bibliografía.....                             | 76 |

## **INTRODUCCION**

Acorde con los objetivos perseguidos por los estudios de utilización de medicamentos de tipo retrospectivo y tomando en consideración que en México hasta el momento no se ha realizado estudio alguno que verse sobre el Cloranfenicol, así como, la emergencia de cepas resistentes sucedida en el año de 1973 en México, se decidió realizar el presente estudio.

El desarrollo de este estudio permitirá establecer las tendencias de prescripción del Cloranfenicol en el paciente hospitalizado seguidas por los médicos del HGR No. 25 del IMSS, para lo cual se caracterizará su utilización en la población objeto del estudio, atendiendo a su edad, sexo, diagnóstico, presentaciones farmacéuticas, dosis, intervalo de administración y duración del tratamiento. Además, se analizará la vigencia temporal de los hábitos farmacoterapéuticos y su repercusión sobre los costos institucionales .

Es de esperar que los resultados de este estudio además de que permitirán detectar la ausencia o presencia de una problemática relacionada con el uso racional de este medicamento también, en su caso, den lugar a la implementación de acciones orientadas a la optimización de su empleo, colaborando así a mejorar la calidad de la atención a la salud brindada en este nosocomio.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

No obstante que el Cloranfenicol ha demostrado una gran eficacia en el tratamiento de las infecciones sistémicas producidas por algunas especies de Salmonella, *Haemophilus influenzae*, bacterias anaerobias y Rickettsias, su empleo terapéutico se ha visto limitado a la condición clínica aguda de las mencionadas infecciones como consecuencia de su capacidad de producir efectos indeseables graves (aplasia de médula ósea).

En oftalmología está indicado en el tratamiento de infecciones oculares por gérmenes susceptibles gram negativos, sin embargo, dada la amplitud de su espectro, frecuentemente se utiliza indiscriminadamente en el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana, haciendo caso omiso de la posibilidad de usar agentes específicos mas seguros.

En vista de que en México no se cuenta con estudios que permitan caracterizar el uso del Cloranfenicol, se plantea la realización de un estudio retrospectivo del uso de este fármaco en el paciente hospitalizado.

## **HIPOTESIS**

El uso intrahospitalario del Cloranfenicol para el tratamiento de infecciones oftálmicas por gérmenes susceptibles es mayor en relación a su uso en el tratamiento de otras infecciones.

## **OBJETIVOS**

### Objetivo General:

Realizar un estudio del uso del Cloranfenicol en el paciente hospitalizado en un hospital de segundo nivel durante un período de 3 meses.

### Objetivos Intermedios:

- a) Caracterizar el uso del Cloranfenicol en la población objeto del estudio por grupo etéreo.
- b) Caracterizar a la población objeto del estudio con base al diagnóstico
- c) Caracterizar a la población objeto del estudio por servicio clínico
- d) Caracterizar la administración del Cloranfenicol en la población, objeto del estudio por dosis, duración del tratamiento, vía e intervalo de administración.
- e) Estimar la vigencia temporal de los hábitos farmacoterapéuticos los médicos del HGR No. 25 del IMSS en lo referente al Cloranfenicol.
- f) Calcular el costo del empleo intrahospitalario del Cloranfenicol en sus diversas presentaciones farmacéuticas, durante el período de estudio.
- g) Detectar las interacciones farmacológicas potenciales del Cloranfenicol que más frecuentemente se suceden en el tratamiento de las diversas patologías que requieren del empleo de este antibiótico.



## HISTORIA DEL CLORANFENICOL

En la lucha contra la enfermedad, los antibióticos han jugado un papel preponderante ya que su empleo adecuado ha constituido una arma poderosa en el control de infecciones que antaño eran consideradas como el azote de la humanidad

La historia registra al Prontosil como el primer medicamento dotado de actividad antimicrobiana que fue descubierto en 1937 y cuya utilidad terapéutica quedó demostrada al declinar en forma brusca las cifras de morbimortalidad de las infecciones por gérmenes susceptibles, aunque pronto fue desplazado al aparecer la penicilina (1941) y otros antibióticos, entre ellos el Cloranfenicol (1947).<sup>1</sup>

El Cloranfenicol fue aislado por vez primera por Bartz<sup>1</sup> de una muestra de suelo tomada en Venezuela, siendo producido por el *Streptomyces venezuelae*. Su estructura se determinó un año después de haber sido descubierto, lo que permitió su fabricación en gran escala a través de la vía sintética, satisfaciendo las necesidades de su empleo clínico.<sup>2</sup>

Los resultados obtenidos en un brote de tifus sucedido en Bolivia (1947) no solamente permitieron demostrar su eficacia sino también auspiciaron su empleo en el tratamiento del tifus tropical en la península de Malaya habiéndose obtenido resultados que corroboraron las expectativas mencionadas.<sup>1</sup>

Basados en consideraciones relacionadas con el aislamiento de este antibiótico a partir de un actinomiceto, así como, en la presencia de Cloro en su estructura química, surgió el nombre inicial, Cloromicetina, habiéndose caracterizado su actividad antimicrobiana como la de un antibiótico de amplio espectro, además de haber demostrado una gran eficacia en el tratamiento de las infecciones bacterianas prevalentes, sin embargo, tres años después de su introducción al mercado se hizo evidente que

podría dar lugar a reacciones adversas graves como son la anemia aplásica y el síndrome gris, con lo que decayó el entusiasmo por dicho antibiótico provocando la revaloración de su empleo clínico, derivado de lo cual se reserva su uso para el tratamiento de infecciones graves tales como son la meningitis, el tifus, la fiebre tifoidea o la fiebre manchada de las montañas Rocosas.

### **QUIMICA DEL CLORANFENICOL**

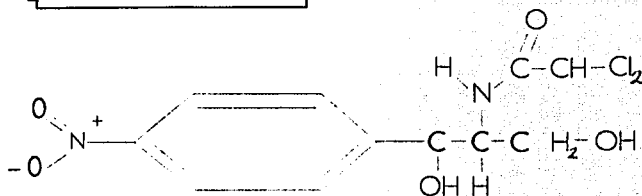
El Cloranfenicol físicamente tiene la apariencia de cristales planos, alargados, de color blanco, inodoros, de sabor amargo, con un peso molecular de 324 g/mol, presentando una absorbancia de 280 nm.<sup>3</sup>

La cadena lateral, la dicloroacetamida unida a 2 átomos de carbono asimétricos contenidos en la molécula de propanodiol en su forma levorrotatoria, es considerada como el determinante estructural de la actividad antimicrobiana de este fármaco.

Este antibiótico es muy estable a temperatura ambiente e incluso resiste la ebullición y condiciones de acidez y alcalinidad (pH 4 a 9.5). Debido a su baja solubilidad en agua (2.5 mg/ml.) ha sido necesario adicionar a la molécula un grupo polar, lo que ha determinado su empleo bajo la forma de succinato para la administración parenteral y como palmitato por la vía oral (suspensión).<sup>7</sup>

La estructura química del Cloranfenicol que en 1948 se determinara así como su posible conformación en el espacio se presentan en la figura 1

fig. 1 Estructura del Cloranfenicol



### **ESPECTRO DE ACTIVIDAD**

Como ya se mencionó con anterioridad, el Cloranfenicol es considerado como un antibiótico de amplio espectro, ya que dentro de los microorganismos susceptibles se encuentran a las bacterias gram negativas tanto aerobias (enterobacterias principalmente) como anaerobias (*Bacteroides sp.*), así como, bacterias gram positivas (cocos y bacilos).

Este antibiótico no presenta actividad biológica alguna contra hongos, micobacterias, virus y protozoarios.<sup>4</sup>

A continuación se presenta el espectro de actividad del Cloranfenicol en forma detallada (Tabla 1).

**Tabla 1 ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA  
DEL CLORANFENICOL**

**1.-Bacilos gram negativos  
Enterobacterias**

Enterobacter sp.  
Klebsiella pneumoniae  
Proteus vulgaris  
Escherichia coli  
Serratia marcescens  
Citrobater  
Providencia  
Hafnia  
Edwardsiella  
Arizona sp.  
Yersinia pestis  
Yersinia enterocolitica  
Salmonella typhi  
Shigella sonneia  
Bacteroides fragilis  
Bacteroides melanigenicus  
Bacteroides sp.  
Pseudomonas aeruginosa  
Haemophilus influenzae  
Bordetella pertussis.

**2.- Cocos gram positivos**

**Staphilococos y Streptococos**

Staph. aureus  
Staph. epidermidis  
Strep. pneumoniae  
Strep. viridans  
Strep. faecalis  
Streptococci grupo B  
Streptococcus pyogenes  
Streptococcus agalactiae  
Peptococcus sp.  
Peptostreptococcus spp.

3.- Bacilos gram positivos

C. diphtheriae  
L. monocytogenes  
Bacillus anthracis  
Clostridium tetani  
Clostridium perfringens  
Actinomyces spp.  
Lactobacillus  
Eubacterium  
Bifidobacterium  
Propionibacterium spp.

4.- Cocos gram negativos

Neisseria gonorrhoeae  
Neisseria meningitidis  
Brucella abortus

#### 5.-Otros

Treponema pallidum

Leptospirae

Mycoplasmas

Rickettsiae

Coxiella burnetti (fiebre Q)

Chlamydia

### **RESISTENCIA BACTERIANA**

Se conoce como resistencia bacteriana al estado de disminución o pérdida de la responsividad a los medicamentos que comúnmente inhiben o causan la muerte celular. Es entonces un fenómeno, por definición, asociado a fármacos utilizados para eliminar especies no económicas como insectos, bacterias o parásitos o el crecimiento rápido celular, p.e. el cáncer en organismos superiores. <sup>7</sup>

La resistencia bacteriana puede clasificarse según su etiología en genética y no genética.

En cuanto a la resistencia bacteriana de origen genético ésta se considera un cambio genético estable y heredable de generación en generación que puede ser de naturaleza: Cromosómica y Extracromosómica

Existen 4 formas por medio de las cuales se lleva a cabo la transferencia de la resistencia microbiana Extracromosómica las cuales son: Transducción, Conjugación, Transformación y Transposición.

Los mecanismos mediante los cuales la bacteria lleva a cabo la resistencia bacteriana son<sup>8</sup>:

- 1.- Inactivando al fármaco enzimáticamente.
- 2.- Disminuyendo la permeabilidad de la membrana celular.
- 3.- Alterando la estructura blanco del antibiótico.
- 4.- Alterando el metabolito esencial.
- 5.- Mediante una ruta metabólica alternativa

La quimiorresistencia de una bacteria puede ser específica a un fármaco o bien puede ser cruzada, es decir, que se presenta para varios antibióticos provocando un gran problema de salud y economía, puesto que los médicos requerirán de nuevas alternativas ante tal disyuntiva.<sup>7,8</sup>

En lo que respecta al Cloranfenicol el fenómeno de la resistencia se presenta a partir de 1950.<sup>9</sup> Posteriormente se encontraron cepas en Boston (1967), México (1973), Vietnam del Sur (1973), Tailandia (1973), Roma (1977), Holanda (1977), India y Arabia (1980), Perú (1981), Bangladesh (1982), Indonesia (1984), Japón y Francia (1986).<sup>6</sup>

En el estudio realizado por Palomino se encontró que la resistencia al Cloranfenicol exhibida por cepas de *S. typhi* era en su mayoría cruzada con Estreptomicina y raramente con Penicilina siendo su mecanismo de transferencia tanto plasmidial como no plasmidial (Tabla 2)<sup>9</sup>

En este mismo trabajo, realizado en Chile, se estudiaron las características del plásmido que mediaba la resistencia bacteriana encontrándose que es de gran tamaño y muy resistente a la inactivación (evaluada por medio de sustancias que actúan sobre los aminoácidos, por su conservación a temperatura baja (4°C) y su alta relación Guanina/Citocina).<sup>9</sup> Pero parece ser que dicha estabilidad no afecta la transferencia de la resistencia ya que se demostró que esta transferencia se realizaba con una frecuencia muy baja. Otro aspecto que resulta importante destacar, se refiere al hecho de que la evolución de los pacientes en los que se aislaron cepas resistentes, no fue grave, prolongada, ni surgieron complicaciones.<sup>9</sup>

La resistencia al Cloranfenicol se presenta, frecuentemente, debido a la producción de la enzima Cloranfenicol acetiltransferasa, la cual inactiva al antibiótico acetilando los grupos hidroxilo de la cadena lateral, usando como sustrato a la acetil coenzima A. Este tipo de resistencia está frecuentemente codificada en un plásmido.<sup>9</sup>

El mecanismo por medio del cual las cepas no plasmidiales pueden crecer en presencia de Cloranfenicol ha sido descrito en varias especies de bacterias gram negativas, aunque no está del todo claro, se cree que obedece a un mecanismo ya sea de alteración de la permeabilidad de la membrana o relacionado con la síntesis protéica,<sup>9</sup> o bien se atribuye a una mutación que resulta en la insensibilidad de la subunidad ribosomal 50S. Se sabe que la resistencia de las bacterias enteropatógenas como *Shigella*, *Escherichia* y *Salmonella* a antibióticos de uso común en México desde hace 25 años es superior a la que se presenta en otras partes del mundo, la cuales considerada como una consecuencia tanto del uso indiscriminado de los antimicrobianos como a la fácil propagación de dichas bacterias, situaciones ambas, propiciadas por las condiciones sanitarias inadecuadas que aún privan en segmentos importantes de nuestro país.<sup>10</sup>

En este mismo estudio, llevado a cabo por parte del Instituto Politécnico Nacional en nuestro país, se encontró que la frecuencia de las cepas multiresistentes de *Salmonella typhi* resultó ser menor (30%) en comparación con la reportada por el Hospital Infantil de México (50%). El patrón de resistencia múltiple encontrado con mayor frecuencia en dicho estudio se caracteriza por ser cruzada con Ampicilina, Estreptomina, Tetraciclina, Kanamicina, Gentamicina y Cefalotina, el cual es semejante al descrito anteriormente en México y en otras partes del mundo.<sup>10</sup> Sin embargo, en un estudio realizado más recientemente (1984) la *Salmonella typhi* presentó resistencia solamente en un 5.6%.<sup>11</sup>

Con el objeto de investigar el posible desarrollo de la resistencia bacteriana en otras especies susceptibles al Cloranfenicol, se desarrollaron estudios en diferentes países habiéndose seleccionado con esta finalidad al *H. influenzae*. Los resultados obtenidos en la investigación llevada a cabo en México, las cepas fueron totalmente susceptibles



(100%);<sup>2</sup> no así en el caso de Chile, donde se encontraron microorganismos resistentes en un 15.4%, de los cuales el 11.5% presentaron resistencia cruzada con la Ampicilina, con la salvedad de las cepas etiológicamente relacionadas con la conjuntivitis (diferentes del tipo b) que no presentaron grado alguno de resistencia.<sup>11</sup> A continuación se muestra una comparación de la resistencia bacteriana presentada por el *H. influenzae* en diferentes estudios (Tabla 3).

### **MECANISMO DE ACCION DEL CLORANFENICOL**

El Cloranfenicol, como se sabe, es un potente inhibidor de la síntesis protéica bacteriana, a nivel de los ribosomas.

Los ribosomas bacterianos y el de los mamíferos se distinguen por su coeficiente de sedimentación, siendo el valor del coeficiente de sedimentación en los primeros de 70s y en los mamíferos de 80s. Esta diferencia es importante ya que muchos antibióticos actúan específicamente en la fracción ribosomal que sedimenta a 70s (p.e. el Cloranfenicol<sup>5</sup>), aunque se sabe que también en los mamíferos existe esta misma fracción 70s a nivel mitocondrial, hecho que probablemente guarde una relación con la génesis de los efectos adversos de este medicamento.

El mecanismo de inhibición protéica producido por el Cloranfenicol tiene lugar al unirse éste, de forma reversible, a la subunidad 50s ribosomal, bloqueando de esta manera a la peptidiltransferasa y evitando por lo consiguiente la transpeptidación y la elongación de cualquier péptido.

Se sabe que si se interrumpe la administración de Cloranfenicol las cadenas polipeptídicas pueden ser completadas, explicando de esta manera su actividad bacteriostática; en cambio si la exposición continúa, el Cloranfenicol tiene efectos adicionales en la bacteria como excursión de macromoléculas, lisis celular y degradación de los ribosomas lo que conlleva a la muerte celular.<sup>6</sup>

Los anteriores efectos pueden ser explicados por medio del estudio realizado por Mc Donald et al (1981) en donde se adicionó Cloranfenicol,

**Tabla 3 RESISTENCIA BACTERIANA PRESENTADA POR *H. Influenzae* EN ESTUDIOS EFECTUADOS EN DIFERENTES PAISES**

| Antibiótico                | Resistencia bacteriana (%) |      |      |     |    |    |    |
|----------------------------|----------------------------|------|------|-----|----|----|----|
|                            | Número de bibliografía     |      |      |     |    |    |    |
|                            | 15                         | 16   | 13   | 17  | 18 | 12 | 14 |
| Ampicilina                 | 17.6                       | 17.9 | 26.9 | 2.4 | 2  | 14 | 12 |
| Cloranfenicol              | 7.3                        | 3.6  | 15.4 | 8.7 | 1  | 0  | 0  |
| Ampicilina y Cloranfenicol | 0                          | 0    | 11.5 | 7.6 | 1  | 0  | 0  |

**Tabla 2 distribución según número y porcentaje de 30 cepas de *Salmonella* de las especies typhi, paratyphi A y B en relación al mecanismo de resistencia de Cloranfenicol.**

| Salmonella  | Resistencia solo a cm * |     | Plasmidial múltiple ** |      | Resistencia no Plasmidial |      |
|-------------|-------------------------|-----|------------------------|------|---------------------------|------|
|             | n                       | %   | n                      | %    | n                         | %    |
| Typhi       | 0                       | 0   | 23                     | 76.7 | 3                         | 10   |
| Paratyphi A | 0                       | 0   | 2                      | 6.7  | 0                         | 0    |
| Paratyphi B | 1                       | 3.3 | 0                      | 0    | 1                         | 3.3  |
| Total       | 1                       | 3.3 | 25                     | 83.3 | 4                         | 13.3 |

\* Cm = Cloranfenicol

\*\* Cloranfenicol, Ampicilina, Streptomycin, Kanamicina, Sulfadervivado

entre otros antibióticos, a cepas de *E. coli* y *Staph. aureus* a dosis elevadas y por períodos de tiempo cortos, observándose como resultado que los microorganismos son mas susceptibles a la acción antimicrobiana de los leucocitos humanos.<sup>98</sup>

Existe una nueva hipótesis para explicar el mecanismo de inhibición de la biosíntesis protéica producida por el Cloranfenicol, la cual se basa en el conocimiento de que la peptidil ARNt se disocia de los ribosomas durante la síntesis protéica normal, disociación que es estimulada por este antibiótico, lo que redundaría en la acumulación de dicha enzima en las células, la cual está relacionada con la inhibición de la síntesis protéica y con la muerte celular.<sup>2</sup>

### **FARMACOCINETICA**

El Cloranfenicol debido a su sabor intensamente amargo hace necesaria, de manera preferente, su administración oral bajo la forma farmacéutica "cápsulas", o bien, en el caso de pacientes pediátricos se utiliza el palmitato de Cloranfenicol, compuesto en que pierde totalmente el sabor desagradable, permitiendo así el empleo de la forma farmacéutica (suspensión).<sup>6</sup>

Para que el Cloranfenicol sea absorbido se requiere que éste se encuentre en su forma libre, razón por la que el palmitato de Cloranfenicol, en condiciones fisiológicas normales, es hidrolizado de manera rápida y completa por las lipasas pancreáticas a nivel del duodeno, permitiendo así que a continuación se suceda su absorción en un 70% a 90%, proceso que por llevarse a cabo en este sitio no se ve afectado por la presencia de alimentos, estados diarreicos o variaciones en la edad del paciente.<sup>6</sup>

La administración del Cloranfenicol por las vías intravenosa e intramuscular, atendiendo a consideraciones de solubilidad, hace necesario su

empleo bajo la forma de éster del ácido succínico, requiriendo al igual que en el caso del palmitato de ser hidrolizado, reacción que probablemente es llevada a cabo por las esterasas pancreáticas, renales y pulmonares.

En un estudio reciente se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas obtenidas por ambas vías, la intramuscular e intravenosa, son comparables.<sup>97</sup>

La absorción a través de las diversas estructuras oculares es prácticamente despreciable, sin embargo, bajo ciertas condiciones puede dar lugar a reacciones adversas. (Ver reacciones adversas)

El Cloranfenicol al ser muy liposoluble se distribuye ampliamente en todos los tejidos, encontrándose en gran cantidad en el hígado y el riñón y en menor cantidad en el cerebro y fluido cerebroespinal (50%), independientemente si hay o no inflamación de las meninges.<sup>21</sup>

También penetra rápidamente en los líquidos corporales como leche materna (50% del nivel sanguíneo), saliva, esputo, humor acuoso y vítreo, líquido pleural, heces, orina, bilis y circulación placentaria.<sup>6 y 21</sup>

Por estudios, se sabe que el Cloranfenicol se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 60-80%<sup>22</sup> y que su volumen de distribución alcanza los 40 lt.<sup>4, 6</sup> con un aclaramiento renal en un rango de 13 a 36 ml./min.<sup>22</sup>

In vitro, el Cloranfenicol se concentra en los leucocitos polimorfonucleares y en los macrófagos alveolares obtenidos de fumadores.<sup>6</sup>

Los niveles terapéuticos de Cloranfenicol (15-20 mcg/ml.) se alcanzan a las 6 hrs posteriores a la administración en niños tanto de cápsulas (base) como de la suspensión (palmitato) a una dosis de 50 mg/Kg/día.<sup>5, 50 y 72</sup> Se ha encontrado también que la biodisponibilidad de Cloranfenicol bajo la forma farmacéutica intravenosa e intramuscular son equivalentes, aunque se prefiere la forma farmacéutica intramuscular por ser mas barata y requerir menos tiempo del personal, además de que no está asociada a la sepsis y sobrehidratación observada en la administra

ción intravenosa.<sup>97</sup>

En el caso de insuficiencia renal no es necesario suprimir la administración de Cloranfenicol ni modificar la dosis o el horario ya que se han realizado estudios en los que se ha demostrado que la vida media de este antibiótico en pacientes anúricos y normales no varía significativamente (3.2 hrs a 4.3 hrs y de 1.5 hrs a 3.5 hrs respectivamente).<sup>25, 26, 27</sup>

En la uremia, aunque el Cloranfenicol es más tóxico debido a la depresión preexistente de la médula en esta patología, tampoco es recomendable cambiar la terapéutica.<sup>6</sup> Tabla 4

En cambio en la insuficiencia hepática, debido a que este órgano es el encargado de la hidrólisis de los ésteres de Cloranfenicol, así como, de su inactivación, la biodisponibilidad y la excreción del antibiótico se ve grandemente afectada, pudiéndose llegar a niveles tóxicos por lo que es recomendable una reducción de la dosis normal y asimismo el monitoreo de los niveles sanguíneos.<sup>21</sup>

Por lo anterior, se recomienda, en el caso de la cirrosis la administración de una dosis de 500 mg cada 6 hrs. (reducción del 50% aprox.) procurando vigilar los niveles del Cloranfenicol en sangre y en la ictericia administrar una dosis menor a 25 mg/Kg/día.<sup>28 y 29</sup>

No obstante, en la hemodiálisis,<sup>27 y 30</sup> y la diálisis peritoneal<sup>26 y 27</sup> no es necesario modificar el esquema terapéutico de este fármaco (50-100 mg/Kg/día).

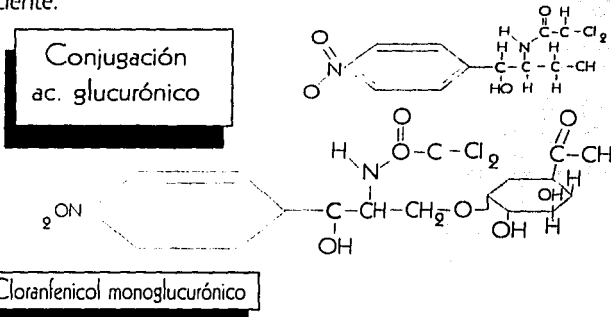
Debido al problema tóxico medular que se presenta en pacientes con disfunciones hepáticas, se realizó un estudio en Argentina con personas en shock séptico y con compromiso hepático cuyo principal problema es la hipoperfusión, con tal motivo se les administra dopamina comprobándose que esta última no corrige el problema y se incrementa la concentración de Cloranfenicol en el hígado, así como, el volumen de distribución, por lo que se recomienda, en esta patología, reducir la dosis en un 50% e incrementar el intervalo de la administración entre las mismas a 11.5 hrs.<sup>31</sup>

**Tabla 4 Dosis adecuada de Cloranfenicol según las características del paciente**

| Característica del paciente                     | Dosis  | Vida media   |
|---|--|--|
| Neonatos  | 25mg/Kg/día<br>cada 6 hrs <sup>19 y 21</sup>   | 28 hrs <sup>34</sup>   |
| Niño de más de 2 semanas                        | 50-100 mg/Kg/día<br>cada 6 hrs <sup>21, 40 y 41</sup>                                | 5. 87 hrs (menos de 4 años)<br>21.87 hrs.(más de 4 años) <sup>42</sup> |
| Adultos normales                                | 50-100 mg/Kg/día<br>cada 6 hrs. <sup>43</sup>  | 1. 6 - 3.3 hrs.<br>44 y 45   |
| Insuficiencia renal                             | 50-100 mg/Kg/día<br>cada 6 hrs. <sup>25</sup>  | 3.2- 4.3 hrs <sup>45</sup>   |
| Insuficiencia hepática<br>cirrosis<br>ictericia | 500 mg cada 6 Hrs. <sup>28 y 29</sup><br>25 mg/Kg/día cada 6 Hrs. <sup>28 y 29</sup> | Impredecible<br>44 y 46  |
| Diálisis peritoneal                             | 50 mg/Kg/día cada 6 Hrs <sup>26 y 27</sup>   | 1.6 - 3.3 hrs.<br>25 y 26  |
| Hemodiálisis                                    | 50 - 100 mg/Kg/día cada 6 Hrs. <sup>27 y 30</sup>                                    | 0.8% menos del normal (1.3 - 2.6)<br>47                                |

En el renglón pediátrico es necesario tomar las mismas precauciones que en el adulto, tanto en la insuficiencia renal <sup>26 y 27</sup> como en la insuficiencia hepática y en la diálisis peritoneal, aunque se tomará con base a la dosis pediátrica recomendada (25 mg/Kg/día para el caso de niños menores de dos semanas).

El metabolismo o biotransformación del Cloranfenicol se lleva a cabo principalmente en el sistema microsomal hepático <sup>31</sup> siendo el principal mecanismo empleado la glucuronación (90%) dando lugar a la formación mayoritaria del monoglucurónido <sup>27</sup> pero está sujeta a la variabilidad del paciente. <sup>32</sup>



Tanto la inmadurez de dichos mecanismos hepáticos de conjugación conllevan a la disminución en los procesos de glucuronación en los niños, <sup>33 y 34</sup> como en pacientes con disfunciones hepáticas. <sup>34</sup>

El glucurónido inactivo y un 5% a 15% del Cloranfenicol no metabolizado son excretados, mayormente, por la orina mediante el mecanismo de filtración y, menormente, por el de secreción, siendo la vida media de eliminación de 1.6 a 3.3 hrs, por un período de 3 días en los cuales se logra eliminar del 68% al 99% de los metabolitos. Se ha encontrado que se excretan también los metabolitos del Cloranfenicol en la bilis y heces fecales en un 2% al 4% y 1% respectivamente. <sup>35</sup>

Se sabe que el Cloranfenicol se encuentra en la leche materna a un 50% del nivel sanguíneo alcanzado a las 3 hrs. posteriores a la adminis-

tración de 1 gr., volviéndose imperceptibles dichos niveles a las 6 hrs<sup>37</sup> Havelka (1968) encontró niveles de 0.98 a 3.5 mcg/ml después de la administración de dosis de 500 mg por la vía oral.<sup>38</sup> Aunque los niveles de este antibiótico en la leche materna no son suficientes para producir el síndrome gris, puede dar lugar a efectos tóxicos a nivel de la médula ósea,<sup>39</sup> vómito y somnolencia.

La idoneidad de la administración por vía oftálmica (tópica) obedece al objetivo perseguido, es decir, la antibiosis a nivel de la conjuntiva.

Sin embargo, es importante no perder de vista que la inflamación de esta membrana aumentará la permeabilidad, incrementando de esta manera su absorción, lo que permitirá no solamente la realización de los procedimientos metabólicos (cuerpo ciliar), sino también en el posible desarrollo de reacciones adversas indeseables.

La administración oftálmica bajo la forma farmacéutica solución y ungüento deberá llevarse a cabo en el saco conjuntival, cuidando de obstruir el conducto nasolacrimal (mantener la cabeza hacia atrás) para evitar su expulsión a través del flujo lagrimal de dicho conducto. Asimismo, en el caso de la solución oftálmica solamente deberá administrarse 1 gota, siempre y cuando la instilación haya sido correcta, puesto que el saco conjuntival admite como máximo 30ul ( 1 gota aprox.).

La absorción del Cloranfenicol se llevará a cabo en la conjuntiva y más importantemente en la córnea. De esta última, el fármaco difundirá hacia la esclerótica para así alcanzar al iris y al cuerpo ciliar, siendo este último el encargado de llevar a cabo los procesos metabólicos por ser la fuente de enzimas metabolizadoras, responsables de realizar las 2 principales fases de las reacciones que inician el proceso de destoxificación y remoción del medicamento del ojo.

Llama la atención el hecho de que tanto las enzimas de las reacciones de la fase I como las de la fase II se localizan en este tejido, lo que se debe a la formación en la fase I de productos altamente reactivos y potencialmente más tóxicos que los compuestos originales, los cuales son el



resultado de las reacciones de oxidoreducción derivadas de su interacción con el citocromo P450 productos que de inmediato sufren las reacciones de la fase II, es decir, se conjugan con el ácido glucurónico destoxificando así los productos oxidados o reducidos y permitiendo su remoción mediante la circulación retiniana que por medio de transporte activo, libera de desechos al humor vítreo y la retina, o la circulación uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides), la cual representa el 88% de la circulación sanguínea, y remueve, por transporte pasivo, los desechos tóxicos del iris y cuerpo ciliar.<sup>48</sup>

### **USOS CLINICOS**

El Cloranfenicol en forma inmediatamente posterior a su descubrimiento y debido a su espectro de actividad se empleó ampliamente en el tratamiento de patologías infecciosas por gérmenes susceptibles. Sin embargo, al correr el tiempo se hicieron patentes sus efectos adversos limitando su empleo a los usos en los que el beneficio potencial supera el riesgo de su posible desarrollo de toxicidad. Es así como el Cloranfenicol se considera como fármaco de primera elección en el tratamiento de las infecciones causadas por la *Salmonella* (fiebre tifoidea y paratifoidea), meningitis bacteriana causada por la *H.influenzae*, conjuntivitis por enterobacterias, infecciones del canal auditivo externo por gérmenes susceptibles e infecciones por *H.influenzae* resistente a la ampicilina.

Además, se emplea como antibiótico de uso alternativo en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias anaerobias incluyendo especies de *Bacteroides* (absceso cerebral); meningitis meningocócica o neumocócica en pacientes alérgicos a la penicilina; enfermedades rickettsiales, gastroenteritis por *Arizona sp.* así como las producidas por *Haemophilus influenzae b*, *Bacillus pertussis* y *Yersenia pestis*.<sup>1 y 6</sup>

#### **A) Infecciones causadas por Salmonella**

Las salmonellas, bacilos entéricos grampositivos, son los causantes de la fiebre entérica (tifoidea y paratifoidea), septicemia y gastroenteritis aguda.

La tifoidea, prototipo de la fiebre entérica, causada por la *Salmonella typhi* bacilo Eberth, es una enfermedad infecciosa aguda que tiene un período de incubación de 7 a 14 días, este microorganismo se localiza y multiplica, principalmente en el intestino delgado, desde donde se disemina por todo el cuerpo a través de la corriente sanguínea, provocando: malestar, anorexia, cefalea, fiebre y estupor.

La otra fiebre entérica común es la paratifoidea, provocada por la *Salmonella paratyphi*, menos grave que la tifoidea y de período de incubación de 1 a 10 días. En general, las fiebres entéricas pueden ser producidas por la casi totalidad de las Salmonellas.<sup>6</sup>

Una vez confirmado el diagnóstico de tifoidea o paratifoidea mediante el hemocultivo correspondiente, se recomienda su tratamiento, en ambos casos, empleando Cloranfenicol a una dosis de 50 a 100 mg/Kg/día en adultos<sup>50</sup> y 50 y 75 mg/Kg/día en niños<sup>5</sup> siendo habitualmente rápida la respuesta a este tratamiento puesto que la sintomatología desaparece dentro de los 3 a 5 días posteriores al inicio del mismo, aunque su erradicación solamente se logra hasta después de dos semanas de administración ininterrumpida de este antibiótico, ya que las salmonellas sobreviven dentro de las células fagocíticas, lo que explica las recidivas frecuentemente observadas en pacientes que suprimen el tratamiento antes de tiempo previamente estipulado (dos semanas).<sup>6</sup>

No obstante la efectividad del Cloranfenicol se pueden presentar cepas resistentes, teniéndose que elegir fármacos alternativos como la Amoxicilina, Cotrimoxazol o Ampicilina.<sup>6</sup>

### ***B) Meningitis bacteriana***

Por definición, la meningitis es una infección del espacio subaracnoidal comprendido entre la aracnoides y la piamadre, por donde circula el fluido cerebroespinal; dichas membranas, la aracnoides y la piamadre, junto con la duramadre, comprenden las denominadas meninges cuya función es de protección para el cerebro.

Si las bacterias sobreviven a los mecanismos de defensa natural causarán una bacteremia, invadiendo, entre otros órganos, a las meninges, provocando así la llamada meningitis bacteriana.<sup>51</sup>

Para tratar adecuadamente a la meningitis bacteriana es conveniente identificar las bacterias causantes de dicha patología. (Tabla 6)<sup>51</sup>

**Tabla 6 Los microorganismos que más afectan a las diferentes edades**

| EDAD COMUNMENTE AFECTADA | MICROORGANISMO CAUSANTE  |
|--------------------------|--|
| Menor de 1 año           | <u>E. Coli</u><br><u>Klebsiella spp</u><br><u>Enterobater spp</u><br>Estreptococos grupo B |
| 1 a 4 años               | <u>H. influenzae</u><br><u>N. meningitidis</u><br><u>S. pneumoniae</u>                     |
| 5 a 9 años               | <u>N. meningitidis</u><br><u>H. influenzae</u><br><u>S. pneumoniae</u>                     |
| 10 a 29 años             | <u>N. meningitidis</u><br><u>S. pneumoniae</u><br><u>H. influenzae</u>                     |
| 30 a 70 años             | <u>S. pneumoniae</u><br><u>N. meningitidis</u>   |

En el caso de que el agente etiológico sea Haemophilus influenzae el tratamiento de elección será la administración de Ampicilina y Cloranfenicol<sup>®</sup> a dosis de 200 a 400 mg/Kg/día cada 6 horas y 100 mg/Kg/día cada 4 horas respectivamente, durante 15 días.<sup>52</sup> Sin embargo cuando este microorganismo resulta sensible a la ampicilina es conveniente suprimir el esquema terapéutico de Cloranfenicol y continuar solamente con la administración de la Ampicilina.

Aunque no se ha demostrado que esta asociación sea antagónica en su acción, tal como se esperara teóricamente, se han realizado estudios

donde se compara la acción terapéutica de esta asociación en relación a la obtenida con la administración de Cloranfenicol únicamente,<sup>15 y 16</sup> habiendo llegando a la conclusión de que no existe diferencia significativa entre ambos tratamientos, además de haberse encontrado una resistencia mayor a la Ampicilina con respecto al Cloranfenicol, en diversos estudios (ver tabla 3)

La utilidad del Cloranfenicol, en estos casos, se basa en la elevada penetrabilidad en el LCR y en su potencial bactericida contra el *Haemophilus influenzae*, administrado a una dosis de 100 mg/Kg/día, por vía intravenosa, cambiándola a 75 mg/Kg/día por vía oral al presentarse mejoría.<sup>15</sup>

Quando el causante de la meningitis es la *Neisseria meningitidis* o el *Strep. pneumoniae* se administra penicilina G51, por su mayor eficacia caso en el que se considera al Cloranfenicol como antibiótico de segunda elección, en situaciones en las que se presente resistencia o alergia a la Ampicilina.<sup>6</sup>

### **C) Conjuntivitis bacteriana**

La conjuntivitis, enfermedad común de la conjuntiva, puede deberse, principalmente, a: bacterias, virus, hongos, parásitos o por un alérgeno.

A pesar de que este padecimiento es, generalmente autolimitado y benigno, algunas veces se presentan daños irreversibles, p.e. edema del epitelio, muerte celular y exfoliación, de aquí la necesidad de identificarlo, y establecer una terapia rápida y efectiva para eliminar la patología.

Aunque los diferentes tipos de conjuntivitis muestran síntomas parecidos (p.e. sensación extraña, escozor) se puede diferenciar la conjuntivitis bacteriana basándose en los datos clínicos que se indican en la tabla 8.<sup>61</sup>

**Tabla 8 Diferenciación de los tipos comunes de conjuntivitis**

| DATOS CLINICOS Y CITOLOGIA    | TIPOS DE CONJUNTIVITIS |                |                 |   |
|-------------------------------|------------------------|----------------|-----------------|---|
|                               | Bacteriana             | Viral          | Alérgica        | Clamidas  |
| Prurito                       | Mínimo                 | Mínimo         | Intenso         | Mínimo  |
| Hiperemia                     | Generalizada           | Generalizada   | Generalizada    | Generalizada                                    |
| Lagrimeo                      | Moderado               | Profuso        | Moderado        | Moderado  |
| Exudado                       | Profuso                | Mínimo         | Mínimo (acuoso) | Profuso   |
| Adenopatía preauricular       | Rara                   | Común          | Ninguna         | Sólo en conjuntivitis de inclusión              |
| Frotis de Exudado             | Bacterias PMN'S*       | Monocitos      | Eosinófilos     | Células plasmática cuerpos de inclusión. PMN'S* |
| Garganta adolorida con fiebre | Ocasionalmente         | Ocasionalmente | Nunca           | Nunca   |

\* PMN'S= Leucocitos Polimorfonucleares

Existen dos tipos generales de conjuntivitis bacteriana:

**1.- Aguda.** Se manifiesta en 1 o 2 días, pudiendo acompañarse de blefaritis su duración no rebasa las 2 semanas y se resuelve de manera espontánea.

**2.- Crónica.** Generalmente obedece a un manejo inadecuado de la conjuntivitis aguda."

El tratamiento de la conjuntivitis bacteriana requiere del empleo de antibióticos poco agresivos y de amplio espectro como son la polimixina B, bacitracina o la sulfacetamida sódica.<sup>49</sup>

Debido a su potencial para producir efectos adversos severos (anemia aplásica <sup>48, 64 y 65</sup>), el uso del Cloranfenicol se reserva para el tratamiento de esta patología cuando se acompaña de Blefaritis o bien en aquellos casos en que otros antibióticos más seguros resulten inefectivos.

Algunos autores consideran también como limitante para su empleo oftálmico a la emergencia de cepas resistentes,<sup>76 y 31</sup> desafortunadamente no existe congruencia en los resultados obtenidos en los estudios realizados.<sup>62 y 67</sup>

En cuanto a la terapéutica a seguir se recomienda sea 1 gota cada 4 horas en donde se puede ampliar progresivamente el horario cada día o cada 2 días,<sup>67</sup> y los días medicamento pueden llegar a ser 14 (como máximo).

#### **D) Infecciones del canal auditivo externo**

La FDA reconoce la utilidad del Cloranfenicol en el tratamiento de las infecciones superficiales del conducto auditivo externo por gérmenes susceptibles como son: *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *H. influenzae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Klebsiella pneuomoniae* y *Proteus sp.*

La dosis recomendada es de 2 a 3 gotas, administradas en el oído afectado, tres veces al día.

#### **E) Absceso cerebral**

Se denomina absceso a la acumulación de pus en una cavidad anormal formada por la desintegración de los tejidos debido a la presencia de una concentración bacteriana elevada.

En el caso de los abscesos cerebrales, los microorganismos alcanzan el cerebro mediante el torrente sanguíneo previamente contaminado con

gérmenes provenientes de focos localizados en diversos territorios tales como pueden ser: heridas o fracturas del cráneo, meningitis bacteriana o infecciones pulmonares, entre otras.<sup>54</sup>

Entre los gérmenes más frecuentemente encontrados en los abscesos cerebrales están el *Staphilococcus aureus*, los estreptococos anaerobios, bacteroides, enterococos y peptococos.

El tratamiento de los abscesos cerebrales implica consideraciones a cerca de su localización para determinar la posibilidad de su extirpación en forma posterior a la instalación de un tratamiento agresivo con antibióticos administrados parenteralmente, cuya selección se basa en su capacidad de penetración al SNC.

Estudios recientes han demostrado que antibióticos como el Cloranfenicol, la Penicilina G y la Clindamicina ofrecen como ventaja que generalmente alcanzan niveles terapéuticos en el tejido cerebral, en tanto que la Ampicilina no, siendo la excepción de éstos el Metronidazol. Sin embargo las diferencias en el, pH, presión del oxígeno, la presencia de leucocitos y material purulento, pueden modificar la actividad de los antibióticos.<sup>6</sup>

Es por lo anterior que el tratamiento de elección de los abscesos cerebrales consiste en la administración de Cloranfenicol, Penicilina G o Metronidazol con Cefotaxima a las dosis que el médico señale y por un período de 6 a 8 semanas.<sup>54</sup> El tratamiento con antibióticos ha demostrado ser de gran utilidad para reducir o eliminar abscesos de tamaño pequeño.<sup>51</sup>

#### ***F) Profilaxis de infecciones Intraabdominales postquirúrgicas.***

Se considera como profilaxis antimicrobiana postquirúrgica a la administración de uno o varios antibióticos con la finalidad de evitar el desarrollo de alguna infección de manera posterior a una intervención quirúrgica.

La instalación de la profilaxis antimicrobiana en procesos quirúrgicos

deberá basarse en el riesgo de la infección, el cual a su vez dependerá del tipo de herida involucrada, la duración del proceso quirúrgico así como la ruptura de la técnica estéril.

Respecto del tipo de herida quirúrgica que requieren del empleo de la quimioprofilaxis, se incluye a las heridas limpias-contaminadas, contaminadas y sucias por ofrecer un riesgo mayor de desarrollo de infecciones postquirúrgicas. Las operaciones limpias contaminadas se encuentran con abundante flora normal con la posibilidad de un derrame de ésta, en las operaciones contaminadas o sucias hay presencia de microorganismos en sitios ordinariamente estériles en mayor proporción en las últimas que en las primeras.<sup>52</sup>

La selección del antimicrobiano a emplear como agente profiláctico deberá basarse en su actividad antibacteriana contra los microorganismos patógenos involucrados en el proceso quirúrgico (tabla 7).<sup>51</sup>

En la profilaxis es requisito indispensable que el antimicrobiano a elegir se encuentre presente en los tejidos potencialmente contaminados en forma previa al momento en que la bacteria los alcance, es decir, durante el período perioperatorio y de preferencia justamente antes del inicio de la cirugía. En cuanto a la vía de administración se prefiere, por comodidad, la vía intramuscular o la vía intravenosa.<sup>56</sup>

Se recomienda que la duración del tratamiento profiláctico antimicrobiano no exceda de 24 a 48 hrs (72 hrs.<sup>57</sup>) posteriores a la cirugía ya que son innecesarios períodos más largos.<sup>51</sup>

Dada la flora normal intestinal, entre cuyas bacterias se encuentran abundantemente tanto de gérmenes gramnegativos como de microorganismos que viven bajo condiciones de anaerobiosis, las intervenciones quirúrgicas que involucran este territorio [apendicectomía,<sup>51y59</sup> cirugía de colon<sup>59</sup>] requieren de la instalación de un régimen profiláctico que generalmente incluye al Cloranfenicol (contra los microorganismos



Tabla 7 Flora Normal Bacteriana

| SITIO                      | FLORA NORMAL  | ANAEROBIOS<br>(log. no.<br>m.o/ ml) | AEROBIOS<br>(log. no.<br>m.o/ ml) |
|----------------------------|---|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Estómago                   | Streptococos, lactobacilos, micrococos  | $10^0 - 10^2$                       | Raro                              |
| Tracto biliar              | Streptococos, <u>E. coli</u> , Klebsiella, enterococos, bacterias gram negativas, estafilococos, estreptococos, Clostridium | 0                                   | 0                                 |
| Intestino delgado proximal | Streptococos, <u>E. coli</u> , Klebsiella, lactobacilos difteroides   | $10^2$                              | Pocos                             |
| Intestino distal           | <u>E. coli</u> , Klebsiella, enterobacterias, enterococos, <u>Bacteroides fragilis</u> , Clostridium peptostreptococo       | $10^4 - 10^6$                       | $10^5 - 10^7$                     |
| Colon                      | Bacteroides spp. Peptoestreptococos, enterobacter. Clostridium, <u>E. coli</u> , Klebsiella, enterococos.                   | $10^5 - 10^8$                       | $10^9 - 10^{10}$                  |
| Genital femenino           | Lactobacilos, Clostridia, eubacterias, streptococos, anaerobios, <u>Bacteroides fragilis</u> , <u>Sta epidermis</u> .       | $10^0$                              | $10^8$                            |

anaerobios) asociado con un aminoglucósido (que elimina a las enterobacterias).<sup>49</sup> También es necesaria la profilaxis en casos donde una infección traería consecuencias desastrosas (p.e. cirugía oftálmica<sup>50</sup> y cardiopulmonar<sup>51</sup>).

El desarrollo de endoftalmitis (inflamación intraocular e infección) por constituir un riesgo elevado implícito en cualquier tipo de cirugía oftálmica hace indispensable el cuidado del manejo profiláctico del paciente con un antimicrobiano capaz de alcanzar el humor vítreo, razón por la cual es el Cloranfenicol considerado el fármaco de elección.<sup>44</sup>

### ***G) Enfermedad de Lyme***

En adultos el Cloranfenicol se ha usado para tratar la enfermedad de Lyme en las etapas II y III. Aunque la duración de la terapia no ha sido bien establecida, generalmente se administran dosis de 50 mg/Kg/día, por vía intravenosa durante 2 a 3 semanas.

### ***H) Neutropenia***

En vista de que la administración de Cloranfenicol niños con neutropenia severa de duración prolongada y asociada con infecciones bacterianas permite la maduración de los neutrófilos, manteniéndolos en niveles adecuados por más de 12 meses (1 gr a 1.75 grs. al día vía oral por 5 meses), Adams y Pearson han sugerido que muy probablemente también sea de utilidad para el tratamiento de niños afectados de neutropenia congénita.

### ***I) Leucemia***

En un estudio realizado en 6 pacientes con leucemia aguda a quienes se les administra Cloranfenicol a una dosis de 2 gr/día con la finalidad de evitar las altas fiebres refractarias a la gentamicina, cefalotina y carbenicilina, se observó que en 3 de los 6 pacientes mencionados la cantidad de las células blancas sanguíneas disminuyeron

### ***J) Infecciones por Rickettsias***

El Cloranfenicol es utilizado como fármaco de uso alternativo en

enfermedades causadas por Rickettsias, tales como son: fiebre manchada de las montañas Rocosas,<sup>99</sup> tifo tropical, fiebre Q, tifus murino, enfermedad de Brill Zinsser y tifo vesicular, las cuales son tratadas con dosis de 50 mg/Kg/día administradas por vía oral, debiendo suspenderse el tratamiento a las 24 a 48 hrs. posteriores a la mejoría.<sup>100</sup>

#### ***K) Infecciones por Haemophilus Influenzae resistente a Ampicilina***

Asimismo, el Cloranfenicol se utiliza en el tratamiento de enfermedades como: la epiglotitis, artritis reumatoide, neumonía, en aquellos casos en que su agente etiológico, el *H. influenzae*, presente resistencia a la Ampicilina.

#### ***L) Otras patologías***

Existen numerosas patologías en las que el Cloranfenicol es de utilidad, sin embargo, debido a su toxicidad potencial se reserva su empleo para aquellos casos en los que otros agentes terapéuticos no han demostrado su utilidad, dichas patologías son: Infecciones por *Bacteroides sp.*, *Brucella sp.* y *Francisella tularensis*; en los casos de diarrea bacteriana y gangrena gaseosa, cuyos agentes etiológicos son: el *Campylobacter enteritis* y la *Clostridia myonecrosis*, respectivamente, en la colangitis y la tularemia, aunque en este último caso se presentan recidivas en un 50 a 60 %.

También se emplea en la gastroenteritis o septicemia causada por *Arizona hinhawii* (subgénero de Salmonella), en la peste causada por la *Yersenia pestis*, o en el tratamiento de la tosferina causada por la *Bordetella pertussis*.<sup>101</sup>

## **REACCIONES ADVERSAS DEL CLORANFENICOL**

Es de todos conocido que los medicamentos además de estar dotados de actividad terapéutica poseen la capacidad de producir efectos nocivos y no deseados, entre los que se cuentan a las reacciones adversas.

La organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido a las Reacciones Adversas de los Medicamentos como: "Todo efecto perjudicial e indeseado que aparece con las dosis empleadas en el hombre para el diagnóstico, la profilaxia o la terapéutica". En esta definición se excluyen las fallas terapéuticas para alcanzar el propósito original, el envenenamiento accidental o intencional y el abuso de medicamentos.

Para facilitar el estudio, detección e investigación de las reacciones adversas, éstas se han clasificado en dos grandes categorías:

**Reacciones adversas de tipo A o aumentada** son el resultado de la exageración de la acción farmacológica que da lugar al efecto terapéutico, o bien consecuencia del espectro de acciones farmacológicas del medicamento. Usualmente son dependientes de la dosis y en gran medida predecibles en base a la farmacología del compuesto y aunque muestran una incidencia y morbilidad elevadas su mortalidad es generalmente baja.

**Reacciones adversas de tipo B** son efectos totalmente aberrantes, es decir cualitativamente diferentes, los cuales son imposibles de inferir a partir de la farmacología del compuesto, siendo por lo tanto impredecibles. Su incidencia y morbilidad son bajas pero su mortalidad es elevada.

A continuación se presentará una tabla (10)<sup>10</sup> comparativa de los dos tipos de reacciones adversas a los fármacos.

**Tabla 10 Tipos de Reacciones adversas a los fármacos**

| <b>CARACTERISTICAS</b>         | <b>TIPO A<br/>(argumentada)</b> | <b>TIPO b<br/>(rara)</b> |
|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Predecibles farmacológicamente | +                               | -                        |
| Dependientes de la dosis       | +                               | -                        |
| Incidencia y morbilidad        | alta                            | baja                     |
| Mortalidad                     | baja                            | alta                     |

No obstante que la eficacia mostrada por el Cloranfenicol en el tratamiento de infecciones producidas por especies de *Salmonella* y en la meningitis etiológicamente relacionada con el *Haemophilus influenzae*, su empleo terapéutico se ha visto limitado a aquellos casos en los que otros antibióticos han demostrado ser útiles para controlar las patologías en cuestión, lo que obedece a la severidad de las reacciones adversas a que da lugar.

Las principales Reacciones Adversas relacionadas con la administración del Cloranfenicol son las siguientes:

#### **A) Depresión medular reversible**

La depresión reversible de la médula ósea es un efecto adverso dependiente de la dosis ya que usualmente se presenta al administrarse dosis que rebasan a los 6 grs/día o bien cuando se utiliza durante tiempo prolongado, ya que en ambas situaciones los niveles plasmáticos alcanzados de Cloranfenicol sobrepasan los 25 microgramos/ml.

El cuadro clínico desarrollado como consecuencia de estas condiciones corresponde a una anemia de tipo hipoproliferativa, es decir, aparecen formas eritrocitarias tempranas, reticulocitopenia y aumento de la concentración plasmática de hierro que al parecer es resultado de la supresión de la actividad de la ferroquelatasa, enzima que cataliza la síntesis de hemoglobina en la mitocondria de las células eritroides de la médula ósea.

En ocasiones puede acompañarse de granulocitopenia y trombocitopenia.<sup>18</sup>

El mecanismo de esta reacción adversa se ha postulado consiste en la inhibición la síntesis protéica mitocondrial, lo que ha sido posible comprobar al observar, mediante el microscopio, las alteraciones estructurales mitocondriales en las células precursoras de los eritocitos en la médula ósea,<sup>19</sup> así como por la inhibición de los citocromos de las mitocondrias cuya repercusión se deja sentir sobre la respiración celular.<sup>20,21</sup>

La incidencia de esta reacción adversa a los medicamentos es mayor administrándolo sistémicamente en relación a su administración oftálmica.

ca (3/1000000 por año), sin embargo, siempre que ésta se presente es necesario suspender su empleo. La supresión de la administración de este antibiótico permite que la biometría hemática regrese a sus valores normales. La recuperación generalmente puede presentarse durante las dos primeras semanas.<sup>71, 72</sup>

### ***B) Anemia Aplástica***

Este tipo de alteración hematopoiética de aparición tardía (2 semanas a 5 meses después de suprimir su administración<sup>73</sup>), irreversible y fatal (50%) consiste en una aplasia medular de todas las células hemáticas (pancitopenia), demostrada mediante un examen de la médula ósea, efecto que no guarda relación con la dosis o la vía de administración, considerándose como una reacción idiosincrática.<sup>73</sup>

El mecanismo de esta reacción no ha sido esclarecido hasta el momento, aunque se considera que este efecto sucede a nivel de la célula totipotencial por estar involucrados todos los elementos celulares de la sangre, lo que a su vez se ha sugerido obedece a la inhibición de la síntesis de ADN en las células de la médula ósea, la cual ocurre a dosis bajas de Cloranfenicol, hecho sugerente de la presencia de células hipersuceptibles a este antibiótico, las que pueden estar genéticamente determinadas.<sup>74</sup>

Asimismo, ha sido postulado un mecanismo de hipersensibilidad y otro relacionado con el metabolismo animalo del Cloranfenicol que da lugar a la formación de nitrocloranfenicol, compuesto altamente tóxico para las células hematopoiéticas humanas, cuyo origen yace en un aumento en la reducción enzimática de la molécula de este antibiótico.<sup>74 y 75</sup>

Recientemente (1990), se demostró que dos metabolitos del Cloranfenicol producidos por bacterias intestinales, el dehidrocloranfenicol (DH-CAP) y el dinitrofenilaminopropano (NAPAP), son mucho más tóxicos a la médula ósea in vitro que el Cloranfenicol. Además, se considera que este antibiótico inhibe a los factores estimulantes del colon, los cuales

juegan un papel importante en el crecimiento celular hematopoiético.<sup>17,18</sup>

Este efecto adverso también ha sido observado con la administración típica del Cloranfenicol a nivel conjuntival tanto bajo la presentación farmacéutica de unguento como de solución oftálmica.<sup>19</sup>

### ***C) Síndrome gris***

El síndrome gris, un tipo de colapso circulatorio, se asocia a dosis elevadas de Cloranfenicol (100 mg/Kg/día) administradas a niños recién nacidos (menos de 9 días) y prematuros, aunque también se ha presentado en niños de 4 meses de edad e incluso en adultos (26 y 40 años).<sup>20</sup> Esta patología se asocia a la trombocitopenia.

El síndrome gris se manifiesta entre los 2-9 días de iniciado el tratamiento provocando la muerte en menos de 24 hrs.<sup>21</sup>

Esta patología obedece a la inmadurez de los sistemas enzimáticos hepáticos que intervienen en el metabolismo del Cloranfenicol (glucuronación), y por ende hay una pobre excreción renal en los recién nacidos.<sup>6, 7, 10 y 16</sup>

La alteración reversible que provoca el Cloranfenicol al miocardio, en esta patología, se debe, quizá, a la inhibición de la función mitocondrial del miocardio provocando el colapso cardiovascular en cuestión de horas.<sup>22</sup>

Para evitar el desarrollo de este síndrome se recomienda administrarlo a una dosis de 25 mg/Kg/día, así como vigilar que los niveles sanguíneos en niños menores de 2 semanas de edad y prematuros no excedan de 15-25 microgramos/ml.<sup>6, 23</sup>

Debido a que atraviesa la placenta y se excreta en la leche humana, es recomendable su uso con extrema precaución en el caso de gravidez y evitarlo en la etapa de lactancia.<sup>24</sup>

#### ***D) Neuropatía óptica y periférica***

El tratamiento prolongado con Cloranfenicol produce Neuropatía periférica al parecer debido a una deficiencia de vitamina B12. Asimismo, puede causar Neuropatía óptica la cual es precedida por una neuritis óptica, también originada por la deficiencia antes mencionada, así como, por la formación de metabolitos potencialmente tóxicos para el nervio óptico posiblemente atribuibles a factores genéticos. Lo cierto es que se encontraron, mediante estudios histopatológicos, una atrofia bilateral que envuelve el papilomacular, pérdida de células ganglionares de la retina y gliosis de la membrana del nervio, así como un daño en la porción periférica del "sendero" visual.<sup>111</sup>

En la neuritis óptica puede presentarse reducción bilateral de la agudeza visual acompañada de escotomas centrales densos, los discos ópticos generalmente son edematosos e hiperémicos, las venas retinales engruesan y se vuelven tortuosas, además pueden observarse hemorragias en el área papilar.

Si se suspende el tratamiento cabe la posibilidad de recuperación de la agudeza visual inicial pero no siempre ocurre.

La neuritis óptica se ha observado muy especialmente en niños con fibrosis quística que han recibido dosis de Cloranfenicol de 1 a 6 grs diarios. No obstante que los síntomas visuales pueden aparecer en etapas tempranas de la administración (10 días), la toxicidad ocular no aparecerá sino hasta después de que han transcurrido meses o años de su administración. En el estudio realizado por Harey se encontró una incidencia del 5 % en pacientes a los que se administró este fármaco a dosis de 10 a 25 mg/Kg/día y de 38% en aquellos que lo reciben dosis mayores de 50 mg/Kg/día. No se encontró ceguera en pacientes tratados por un máximo de 3 meses, pero la incidencia de neuritis óptica alcanzó el 16% en los pacientes tratados con este medicamento por un tiempo que supera los 12 meses.<sup>112</sup>



Con la finalidad de evitar este tipo de efectos adversos se recomienda, en caso necesario, la administración de Cloranfenicol en dosis que no excedan a los 25 mg/Kg/día, por un período de 3 meses como máximo, suspendiéndose ante la aparición de cualquier síntoma sugerente que pueda producir toxicidad."

### ***EJ Ototoxicidad***

Solamente se ha reportado el caso de un niño que sufrió daño sensorial bilateral del oído como consecuencia de la administración de una dosis excesiva de Cloranfenicol. Sin embargo no ha sido posible establecer una relación de causalidad debido a que el vehículo incluido en la formulación, el propilenglicol, también presenta propiedades ototóxicas." Este efecto únicamente ha sido demostrado en ratas.

### ***FJ Anemia hemolítica***

Las anemias hemolíticas son un grupo heterogéneo de anemias normocíticas, normocrómicas, en las que la vida del eritrocito se ha acortado debido a una destrucción prematura del mismo cuyo origen puede ser de naturaleza intrínseca o extrínseca."

Se ha encontrado que en los casos de anemia hemolítica, en donde el Cloranfenicol es el causante de dicha patología, hay una deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6FD) y se asocia con la dosis de 150-1500 mg/día por 1 a 2 semanas."

Este tipo de anemia hemolítica, provocada por el Cloranfenicol, se denomina de cuerpo de Heinz, y se caracteriza por una destrucción oxidativa de la hemoglobina, debida a la deficiencia de G6FD necesaria para el mantenimiento del glutación celular en su forma reducida, el cual a su vez, previene el daño celular por agentes oxidantes como el Cloranfenicol.<sup>(6)</sup> Debido a que la información genética para la G6FD está codificado en el cromosoma X, la deficiencia de dicha enzima ocurre más frecuentemente en hombres que en mujeres."

### **G) Superinfecciones**

El Cloranfenicol al ser un antibiótico de amplio espectro puede provocar superinfecciones al alterar la flora bacteriana normal de la boca, garganta e intestino además de inducir deficiencia de vitamina B12 lo que permite el crecimiento excesivo de *Candida albicans* en dichas zonas. Otra complicación a la que puede dar lugar es la Colitis pseudomembranosa cuyo agente etiológico es, generalmente, el *Clostridium difficile* de que al crecer en gran medida y producir una toxina específica, daña la mucosa intestinal provocando diarrea sanguinolenta siendo más común este padecimiento en pacientes con motilidad intestinal anormalmente baja.<sup>40</sup>

### **H) Daño hepático (hepatitis)**

El daño hepático producido por el Cloranfenicol se encuentra asociado con la anemia aplásica y la depresión medular,<sup>40</sup> pero no existe evidencia clara de que estas patologías produzcan hepatitis, aún así, se recomienda que si existe daño en la función hepática durante la administración del Cloranfenicol, éste sea suspendido, debido a que en pacientes con anemia aplásica el funcionamiento hepático es anormal, antes o durante la toxicidad hematopoiética.<sup>41,42</sup>

### **I) Anafilaxis**

Las reacciones anafilácticas son aquellas derivadas de la liberación de mediadores tales como son: la histamina, la serotonina, la heparina y un factor quimiotáctico eosinófilo, como respuesta a la interacción con los anticuerpos IgE dando lugar a la aparición de manifestaciones clínicas tales como: urticaria, shock anafiláctico y asfixia.<sup>4</sup>

Entre las reacciones anafilácticas atribuibles al Cloranfenicol que han sido reportadas se menciona el choque anafiláctico observado en un individuo de sexo masculino de 46 años a quien se le indicó este antibiótico intravenoso a la dosis de 1 gr. para tratar una meningitis estreptocócica habiendo desarrollado esta reacción dentro de los 20 minutos posteriores al inicio de su administración.<sup>43</sup> Así mismo se ha

reportado la presencia de un estado de choque en un individuo de 19 años con función hepática normal que desarrolló concentraciones séricas tóxicas mientras recibía el succinato de Cloranfenicol intravenoso a una dosis de 80 mg/Kg/día.<sup>8b</sup> Existen dos diferentes estudios realizados en pacientes ambulatorios en los que se administró este antibiótico típicamente bajo la forma farmacéutica solución<sup>17</sup> y ungüento<sup>18</sup> habiéndose detectado raramente el desarrollo de reacciones anafilácticas.

### ***JJ OTROS***

Existen otros tipos de reacciones adversas al Cloranfenicol dentro de las cuales se encuentran: el broncoespasmo<sup>14,19</sup> urticaria,<sup>14</sup> Púrpura,<sup>4</sup> Reacción de Jarish Hexheimer,<sup>4</sup> dermatitis exfoliativa,<sup>20</sup> Necrosis tóxica epidérmica<sup>20</sup> y dermatitis de contacto.<sup>5, 19b</sup>

**Tabla 11** Cuadro comparativo de las reacciones adversas, el tipo de reacción que es, el efecto que produce, así como el probable mecanismo que sigue para producirlo.

| <b>Reacción adversa</b>              | <b>Tipo de reacción</b> | <b>Efecto</b>   | <b>Mecanismo</b>  |
|--------------------------------------|-------------------------|---|---|
| Depresión medular reversible         | A                       | Disminución de la concentración eritrocitos y Fe.                             | Inhibición de la síntesis del sistema hematopoiético.   |
| Anemia aplásica, tardía irreversible | B                       | Disminución de la concentración de todas las células hemáticas (pancitopenia) | No establecido, heterogéneo: susceptibilidad de las células pluripotenciales, hipersensibilidad del sistema inmune, metabolismo anormal |
| Síndrome gris                        | A                       | Colapso circulatorio  | Inhibición mitocondrial del miocardio   |
| Neuropatía óptica                    | A                       | Reducción de la agudeza visual, hemorragia, ceguera                           | Desconocido, probable daño sobre el nervio óptico, por deficiencia de vit. B <sup>12</sup> o por metabolitos tóxicos                    |
| Neuropatía periférica                | A                       | Cefalea, delirio  | Deficiencia de vitamina B <sup>12</sup>   |

| Reacción adversa         | Tipo de reacción | Efecto  | Mecanismo  |
|--------------------------|------------------|---|--|
| Leucemia mielobástica    | B                | Sobreproducción anormal de células hemáticas  | Desconocida, probable mutación de cromosoma Filadelfia (ph) en la célula primordio         |
| Anemia hemolítica        | B                | Disminución de la concentración de eritrocitos, aumento de fragmentación glomerular | Interferencia en el proceso metabólico de los eritrocitos                                  |
| Hipoprotobinemia         | A                | Disminución del tiempo de coagulación, disminución del número de plaquetas          | Mecanismo inmune   |
| Ototoxicidad             | A                | Pérdida sensorial   | Desconocido tal vez por el vehículo (propilenglicol)                                       |
| Colitis pseudomembranosa | A                | Superinfección por <u>Clostridium difficile</u>                                     | Alteración de la flora normal intestinal, permitiendo el sobrecrecimiento de oportunistas. |
| Anafilaxis               | B                | Asma, shock anafiláctico, muerte  | Inmunológico   |
| Broncoespasmo            | B                | Contracción de los bronquios  | Inmunológico   |

| Reacción adversa              | Tipo de reacción | Efecto   | Mecanismo   |
|-------------------------------|------------------|--|---|
| Urticaria                     | B                | Ronchas, prurito                               | Inmunológico  |
| Dermatitis de contacto        | B                | Enrojecimiento e inflamación de la piel        | Inmunológico  |
| Dermatitis exfoliativa        | B                | Enrojecimiento y escamación de la piel         | Inmunológico  |
| Necrosis epidérmica tóxica    | B                | Eritemas en grandes porciones de la piel       | Inmunológico  |
| Púrpura                       | A                | Coloración púrpura de membranas mucosas y piel | Efecto de la trombocitopenia.<br>Migración de eritrocitos a los vasos |
| Superinfecciones              | B                | Candidiasis                                    | Alteración de la flora normal p.e. en boca                            |
| Hepatitis                     | A                | Lesiones hepáticas                             | Desconocido   |
| Reacción de Jarish Herxheimer | B                | Escalofrío, cefalea, taquicardia, hipotensión  | Inmunológico  |

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Cuando se asocian 2 fármacos, generalmente, existe una modificación del efecto de uno de ellos sobre el otro, de tres maneras distintas: aumentando, disminuyendo o anulando el efecto farmacológico de uno de éstos, a dichos efectos se les denomina interacciones medicamentosas.<sup>90</sup>

Es importante, por tanto, conocer el tipo de interacciones medicamentosas consideradas ya sea como ventajas terapéuticas o bien como interacciones medicamentosas cuya severidad es variable e incluso puede llegar a ser fatales.

Los mecanismos involucrados en el desarrollo de las interacciones medicamentosas pueden ser: farmacocinéticas o farmacodinámicas. Las primeras son debidas a alteraciones en la absorción, distribución y eliminación de un fármaco por otro, en cambio las interacciones farmacodinámicas ocurren cuando el fármaco altera directamente la acción molecular, celular o fisiológica del otro.

Dentro de las interacciones farmacocinéticas tenemos que un fármaco puede modificar: la absorción intestinal (p.e. formando complejos), la unión o combinación con las proteínas plasmáticas (compitiendo), la biotransformación (inhibiéndola o estimulándola) y la excreción renal (interferencia).

En lo que se refiere al Cloranfenicol, existen diferentes fármacos que interactúan con él, los cuales se presentan en el cuadro siguiente (tabla 12), y que requieren de un análisis exhaustivo para evitar reacciones adversas serias, así como, aprovechar las ventajas que de éstas resulten.<sup>90</sup>

Tabla 12 Interacciones medicamentosas del Cloranfenicol

| FÁRMACOS   | MECANISMO   | SUGERENCIAS  |
|--|---|--|
| <b>Anticoagulantes</b><br>Acetocumarol<br>Anisindiona<br>Fempracumarona<br>Warfarina     | El Cloranfenicol inhibe su metabolismo al competir por las enzimas microsomales hepáticas. Se incrementa la acción anticoagulante. Tendencia a la hemorragia  | Vigilar el tiempo de la protombina. Ajustar dosis de anticoagulantes. Vigilar posibles hemorragias                         |
| <b>Hipoglucemiantes orales</b><br>Acetohexamida<br>Clorpropamida<br>Tolbutamida          | El Cloranfenicol inhibe su metabolismo al competir por las enzimas microsomales hepáticas dando lugar al incremento de la acción hipoglucemiante, provocando: debilidad, lipotimia, taquicardia, cefalea, ataxia, etc. Aumenta la depresión de la médula ósea | Vigilar la glucemia. Ajuste de la dosis del hipoglucemiante utilizar dulces o carbohidratos simples en caso de emergencia. |
| <b>Barbituratos</b><br>Alobarbital<br>Fenobarbital<br>Primidona<br>Secobarbital          | Inducción enzimática por parte de los barbituratos. El Cloranfenicol inhibe el metabolismo de los barbituratos  | Evitese esta asociación  |
| <b>Penicilina</b><br>Amoxicilina<br>Ampicilina<br>Azlocilina<br>Bencilpenicilina<br>etc. | Ventaja terapéutica   | Aumentar la dosis de las penicilinas   |

| FÁRMACOS   | MECANISMO   | SUGERENCIAS  |
|--|---|--|
| <b>Cefalosporinas</b><br>Cefaclor<br>Cefradina   | Antagonismo antibacteriano mutuo  | Evítese esta asociación  |
| <b>Anticonceptivos estrógenos</b><br>Dietilestilbestrol<br>Dimetisterona<br>Estradiol<br>Levonorgestrel<br>Noretisterona | Incrementa el metabolismo hepático de los estrógenos. Disminuye la acción estrogénica. Cambia la flora intestinal disminuyendo la absorción de los anticonceptivos. | Aplicar métodos anticonceptivos suplementarios y/o aumentar la dosis del anticonceptivo. |
| Rifampicina  | Reducción de la acción del Cloranfenicol por incremento del metabolismo enzimático  | Determinar niveles de Cloranfenicol. Ajustar la dosis                                    |
| <b>Hidantoínas</b><br>Fenitoínas<br>Etotoína   | Inhíbe el metabolismo de la fenitoína a nivel microsomal hepático aumentando su nivel sanguíneo provocando una intoxicación. Ambas producen anemia.                 | Aumentar la dosis de las penicilinas   |
| <b>Antiinflamatorio</b><br>Acetaminofén  | Incrementa el metabolismo del acetaminofén, aumentando la vida media del Cloranfenicol por mecanismo desconocido. Ambas producen anemia.                            | Vigilar el nivel del Cloranfenicol. Realizar biometrías hemáticas.                       |
| Ciclosamina  | Disminuye el metabolismo de la ciclofamina  | Ajustar la dosis   |



| FÁRMACOS                     | MECANISMO  | SUGERENCIAS  |
|------------------------------|--|--|
| Etanol.                      | Inhibe la aldehído deshidrogenasa, acumulándose acetaldéhidoo, seguido de la ingesta de alcohol.             | Evítese esta asociación.                                     |
| Acido fólico.                | No establecido. Interfiere en la maduración eritrocítica.  | Vigilar mediante biometrías hemáticas el nivel eritrocítico  |
| Preparaciones de Fe.         | No establecido. Inhibe la respuesta a la terapia de hierro en pacientes con anemia.                          | Evítese esta asociación.                                     |
| Vitamina B <sup>12</sup>     | No establecido. Los pacientes con anemia perniciosa responden poco a la terapia con vitamina B <sup>12</sup> | Vigilar mediante biometrías hemáticas el nivel eritrocítico. |
| Azidanfenicol<br>Tianfenicol | Derivados del Cloranfenicol.<br>Tienen la misma actividad.<br>Sobredosis                                     | Evitar esta asociación por ser innecesaria                   |

## **ESTUDIOS DE UTILIZACION DE MEDICAMENTOS**

Uno de los principales problemas que origina el gran desarrollo de nuevos fármacos es la falta de fuentes de información a disposición del médico sobre el uso adecuado de los mismos, es por esta razón que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido la necesidad de establecer una política nacional de medicamentos así como la importancia de una estrategia asociada de investigación que incluya Estudios de Utilización de Medicamentos, los cuales permitan observar el uso de los fármacos a través del tiempo, identificar problemas potenciales asociados con el uso de estos medicamentos, además de evaluar los efectos de las intervenciones reguladoras y educacionales.”

### **OBJETIVOS**

En general, la meta que persiguen estos estudios es el uso racional de los medicamentos, es decir, lograr el efecto deseado, con el menor número de fármacos, durante el período de tiempo más corto posible y con un costo razonable.

Para alcanzar esta meta es necesario cubrir ciertos objetivos como son: el detectar, analizar e intentar solucionar problemas derivados de la utilización de medicamentos, cuantificar el estado actual de su uso, realizar un perfil de utilización en relación al tiempo y comprobar si dichos hábitos de utilización están de acuerdo con el estado actual de los conocimientos farmacoterapéuticos, además de analizar la prevalencia de la prescripción para los fármacos de más frecuente utilización, esto es la calidad de consumo.

### **CLASIFICACION**

Los estudios sobre la utilización de medicamentos han tomado dos rumbos distintos que cumplen propósitos diferentes, pero aún así son complementarios. Es así como estos estudios se clasifican según su orientación, en aquellos dirigidos a las poblaciones, realizados en Europa, y los dirigidos al paciente, practicados en Estados Unidos de Norteamérica.”

En Europa los estudios de medicamentos comparan la cantidad de medicamentos empleada en los diferentes países con base en una medida de unidades internacionales: la Dosis Diaria Definida, la cual es independiente de la forma farmacéutica y de los precios. Es por medio de esta medida que se comparan los datos obtenidos."

Por otra parte, los estudios orientados a los pacientes se basan en el sistema de revisión de la utilización de medicamentos (DUR), el cual es " un sistema autorizado, estructurado y continuo que revisa, analiza e interpreta los patrones del uso de medicamentos en un determinado sistema de atención a la salud, comparándolos con estándares predeterminados".

Los DUR permiten seleccionar la terapia óptima para el paciente, considerando su estado de salud, patología, otras terapias alternativas, alergias, etc..

En 1960 en Estados Unidos de Norteamérica, la Health Education and Welfare Task Force Comitte identificó dos objetivos de los DUR: la prescripción racional de medicamentos con la consecuente mejoría de la calidad del cuidado del paciente y la minimización de gastos innecesarios, siendo el primer objetivo el principal y el segundo el secundario.

### ***METODOLOGIA***

Como cualquier estudio, requiere de una serie de etapas, preestablecidas, a seguir para alcanzar su objetivo principal, las cuales se enumerarán a continuación:

1.- Definición del problema. Esto es seleccionar uno o dos medicamentos o clases de medicamentos, comenzando por aquellos que se ha demostrado su posible implicación en la génesis del problema, o bien con aquellos que se considere factible mejorar su uso. "

2.- Desarrollo de medidas adecuadas de calidad. Estas medidas son los criterios que servirán de patrón de comparación para evaluar la calidad de la farmacoterapia establecidas, las cuales deberán tener como

características relevantes: ser aplicables de manera sistemática y confiable por diferentes personas.”

Estos criterios pueden ser establecidos por una institución o bien ser tomados de los criterios ya publicados, pero en cualquier caso se requiere de una evaluación del costo beneficio de tal implementación, así como, contar con la autorización de dicha institución.

3.- Recolección de los datos. Puede llevarse a cabo de forma retrospectiva, concomitante o prospectiva. En su mayoría los DUR son retrospectivos, debido a su bajo costo, aunque están sujetos a la calidad de la información de los expedientes. Por otra parte los de tipo prospectivos tienen la ventaja de ofrecer un beneficio inmediato a un paciente determinado; en el caso del manejo de una terapia inadecuada.

Operativamente, la recolección de datos puede realizarse mediante sistemas manuales diseñados para este propósito, o bien mediante el uso de equipo de computo, en el caso de contar con esta herramienta.

4.- Análisis de datos. Esto es organizar y analizar los datos de tal modo que tengan significado, ya sea por uso y médico, por patología y uso o por características de los pacientes y utilización de medicamentos revelando así los patrones de uso.

5.- Evaluación de resultados. Los resultados se examinarán de tal modo que se puedan encontrar problemas específicos, así como la génesis de los mismos, para lo cual se requiere de la cooperación estrecha de otros profesionales de la salud, especialmente de los que trabajan en un campo particular (p.ej. cardiología, pediatría).

6.- Iniciación de acciones correctivas. Existen diversas maneras de solucionar un problema, pero siempre deberá hacerse la elección de la solución basada en criterios de efectividad bajos las circunstancias prevalentes.” Estas acciones correctivas pueden ir desde el simple hecho

de compartir los resultados, o bien a través de intervenciones educativas, hasta la implementación de medidas reguladoras, es decir, guías realizadas por personas o comités apropiados."

7.- Revaluación del uso de medicamentos. Esto es evaluar el impacto, éxito o fracaso, de cualquier programa, y según sea el caso, dar por terminado el problema o bien evaluar la aplicación de otras acciones para corregirlo.

Estas reevaluaciones se recomiendan hacerlas después de 3 a 12 meses de haber tomado en cuenta la acción correctiva."

## **METODOLOGIA**

1.- Detección de la Población objeto del estudio. A partir de los datos clínicos y sociodemográficos recopilados por el grupo CIRAM en el instrumento denominado "Detección de la población en riesgo", los que a su vez fueron obtenidos del expediente clínico y la hoja clínica de enfermería de cada uno de los pacientes hospitalizados en el HGR No.25 del IMSS, durante el período de estudio comprendido de enero a marzo de 1992, se seleccionaron todos aquellos pacientes que en su esquema terapéutico estuvo contenido el Cloranfenicol, los cuales constituyeron la Población Objeto de este Estudio.

### 2.- Criterios de uso profiláctico adecuado

2.1.- Se consideró como uso profiláctico apropiado del Cloranfenicol a todos aquellos casos en los que al revisar la farmacoterapia instituida se detectó que se empleó bajo las siguientes condiciones:

a) Patologías en las que el Cloranfenicol es considerado como medicamento de primera elección o de elección alternativa (con causa justificada) con fines profilácticos en la patología exhibida por el paciente.

**b)** Cuando con base en el diagnóstico y condición clínica del paciente las dosis administradas se consideraron óptimas, es decir, por vía sistémica 1 gr y por vía oftálmica 1 gota.

**c)** Cuando el horario y la duración del tratamiento fueron adecuados, esto es, por vía sistémica cada 6 hrs de 2 a 3 días (tratamientos postquirúrgicos) y por vía oftálmica cada 1 a 4 hrs por 7 a 14 como máximo.

**d)** Cuando el esquema terapéutico no incluyó interacciones adversas (potenciales) clínicamente significativas.

3.-Criterios de uso terapéutico adecuado. Se consideró uso terapéutico apropiado del Cloranfenicol en todos aquellos casos en que al revisar la farmacoterapia incluida se detectó que se empleó bajo algunas de las siguientes condiciones:

**a)** En aquellos casos en que el Cloranfenicol es detectado como el medicamento de primera elección o de elección alternativa para el tratamiento terapéutico de la patología exhibida por el paciente.

**b)** Cuando en base al diagnóstico y condición clínica del paciente, las dosis administradas se consideren adecuadas, para este caso se recomiendan dosis de 1 gr. por vía sistémica y 1 gota en cada ojo por la vía oftálmica.

**c)** Cuando el horario y/o duración del tratamiento fueron los adecuados, es decir, para la vía sistémica cada 6 hrs por 14 días y cada 1 a 4 hrs por 7 a 14 como máximo por la vía oftálmica.

**d)** Cuando el esquema terapéutico no incluya interacciones adversas  
\* potenciales, clínicamente significativas.

\* Interacción adversa potencial. Se presenta como consecuencia de la

administración concurrente de dos fármacos, siendo el efecto farmacológico de uno de ellos disminuido, anulado o bien incrementado su potencial, desarrolló de efectos adversos.

4.- Estimar el costo de la terapia con Cloranfenicol. Determinar el número de unidades de Cloranfenicol\* administradas a los pacientes objeto del estudio y multiplicarlo por el precio unitario correspondiente.

5.- Estimar el costo de las erogaciones innecesarias por concepto del uso inapropiado de Cloranfenicol. Determinar el número de unidades usadas inapropiadamente y multiplicarlo por el precio unitario correspondiente.

\* Entendiéndose por unidad un envase secundario.

## **RESULTADOS**

La población objeto del estudio estuvo constituida por 89 pacientes de los cuales el 62.9% (56/89) pertenece al sexo femenino y el 27.1% (33/89) al sexo masculino, siendo 45 a 64 años el promedio de edad que incluyó a un mayor número de pacientes (37.1%), seguido de los rangos de 65 y más años (29.2%) y de 25 a 44 años (14.6%) (Ver Tabla 1).

El Cloranfenicol fue prescrito en mayor escala en el servicio de Cirugía General (48.3%), seguido de los servicios de Medicina Interna (34.8%) y Pediatría (14.6%), en tanto que su utilización fue mínima en Terapia Intensiva (2.2%) y nula en el servicio de Traumatología y Ortopedia. (Ver Tabla 2)

Las infecciones oculares (no asociadas a procedimientos quirúrgicos) y las infecciones que involucraron al tracto gastrointestinal constituyeron los dos principales motivos de utilización de este antibiótico en la población objeto del estudio. (Véase tabla 3)

Las presentaciones farmacéuticas más utilizadas en la población objeto del estudio fueron la solución oftálmica en el 55% de los pacientes y la solución parenteral en el 37% de estos, en tanto que su empleo bajo la forma farmacéutica comprimido fue mínimo ya que solamente en el 5.6% de la mencionada población lo recibió bajo esta forma farmacéutica y raramente se utilizó como cápsulas (1.1%) y ungüento (1.1%). (véase tabla 4)

La administración intravenosa de este antibiótico fue más favorecida en el servicio de Cirugía General, en tanto que en Medicina Interna, Pediatría y Terapia Intensiva la vía de administración oftálmica fue la más empleada. (ver tabla 4)



La dosis más frecuentemente empleada para su administración intravenosa en adultos fue de 1 gr. (93.9%) siendo los intervalos de administración seleccionados 8 hrs.. (73.3%), 6 hrs(23.3%) y 4 hrs (3.3%) en comparación con la dosis administrada a niños la cual fue de 100 mg/Kg/día, fraccionada para su administración en intervalos de 6 (2/3) y 8 hrs (1/3) (véase tabla 5 y 5 A).

Las dosis utilizadas en la administración oral del Cloranfenicol en adulto fueron de 0.5 y 1 gr. a intervalos de 6 y 8 hrs. En el caso de su empleo por la vía oftálmica, ésta consistió primordialmente en la administración de 0.5 mg (2 gotas) cada 4 hrs aunque es posible observar que las dosis utilizadas fueron entre 0.25 mg y 1 mg siendo los intervalos de administración empleados 3,4,6 y 8 hrs. (ver tabla 7)

La duración de la terapia de Cloranfenicol administrado por la vía oral fue de 1,2,3 y 5 días en comparación con la vía oftálmica la cual presenta mucha variación y la intravenosa que se administró de 2 a 11 días. (Ver tabla 8)

El Cloranfenicol se empleó, principalmente, con fines terapéuticos en un 68.5% de los pacientes y en un 31.4% profilácticamente, siendo el servicio que lo empleó mayormente con fines terapéuticos de Medicina Interna y con fines profilácticos Cirugía General. (véase tabla 9)

La duración de la hospitalización observada en la población objeto del estudio fue principalmente de 8 y 10 días, siendo el número de fármacos administrados a la mayoría de los pacientes de 6 a 15 fármacos. (Ver tabla 10)

Las interacciones medicamentosas potenciales en el presente estudio fueron 2, las cuales se observaron en 5 pacientes de los cuales 4 recibieron Cloranfenicol con Acetaminofén y 1 Cloranfenicol con Acetaminofén y Cefalosporina. (Véase tabla 11)

La vigencia de los hábitos farmacoterapéuticos seguidos por los médicos del HGR.25 para la prescripción del Cloranfenicol en la población

objeto del estudio analizados por categoría fue considerada como adecuada para los usos profiláctico terapéutico sólo en un 28.9 y 11.5% respectivamente. (Ver tabla 12)

El costo total por concepto del empleo del Cloranfenicol en sus diferentes presentaciones en la población objeto del estudio durante tres meses fue de NS 1 378 (Ver tabla 13), siendo el 80% de este costo (NS 1 132.5) las erogaciones consideradas innecesarias por concepto de su uso inadecuado.

**Tabla 1 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN  
OBJETO DEL ESTUDIO POR GRUPO ÉTAREO**

| EDAD<br>(años) | SEXO |    | TOTAL | PORCENTAJE % |
|----------------|------|----|-------|--------------|
|                | M    | F  |       |              |
| 1              | 1    | 1  | 2     | 2.2          |
| 1-4            | 3    | 4  | 7     | 7.9          |
| 5-14           | 1    | 3  | 4     | 4.5          |
| 15-24          | 1    | 3  | 4     | 4.5          |
| 25-44          | 5    | 8  | 13    | 14.6         |
| 45-64          | 12   | 21 | 33    | 37.1         |
| 65 y más       | 10   | 16 | 26    | 29.2         |
| <b>TOTAL</b>   | 33   | 56 | 89    | 100.0        |

**Tabla 2 CARACTERIZACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DEL CLORANFENICOL POR SER VICIO CLÍNICO**

| SERVICIO CLINICO          | SEXO      |           | NUMERO DE PACIENTES | PORCENTAJE % |
|---------------------------|-----------|-----------|---------------------|--------------|
|                           | M         | F         |                     |              |
| PEDIATRIA                 | 5         | 8         | 13                  | 14.6         |
| MEDICINA INTERNA          | 14        | 17        | 31                  | 34.8         |
| CIRUGIA GENERAL           | 13        | 30        | 43                  | 48.3         |
| TERAPIA INTENSIVA         | 1         | 1         | 2                   | 2.2          |
| TRAUMATOLOGIA Y ORTOPEDIA | 0         | 0         | 0                   | 0            |
| <b>TOTAL</b>              | <b>33</b> | <b>56</b> | <b>89</b>           | <b>100</b>   |

**Tabla 3 CARACTERIZACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DEL CLORANFENICOL POR DIAGNÓSTICO**

| DIAGNOSTICO   | C.G. |    | M.I. |    | PED. |    | T.I. |   | TOTAL |      |
|---|------|----|------|----|------|----|------|---|-------|------|
|   | P    | T  | P    | T  | P    | T  | P    | T | NP    | %    |
| 1) Infecciones de las vías respiratorias inferiores.  | 0    | 1  | 0    | 2  | 0    | 0  | 0    | 0 | 3     | 3.4  |
| 2) Desórdenes del tracto gastrointestinal.<br>a) infec. asociadas a procedimientos quirúrgicos. | 21   | 0  | 0    | 0  | 1    | 1  | 0    | 0 | 23    | 25.8 |
| b) Infecciones no asociadas a procedimientos quirúrgicos.                                       | 0    | 2  | 0    | 1  | 0    | 0  | 0    | 0 | 3     | 3.4  |
| c) Padecimiento inflamatorio del páncreas.  | 0    | 0  | 0    | 1  | 0    | 0  | 0    | 0 | 1     | 1.1  |
| 3) Desórdenes neurológicos.<br>a) De etiología infecciosa.                                      | 0    | 0  | 0    | 0  | 0    | 1  | 0    | 0 | 1     | 1.1  |
| b) De etiología no infecciosa (EVC).  | 0    | 0  | 0    | 1  | 0    | 0  | 0    | 0 | 1     | 1.1  |
| 4) Infecciones de la piel.  | 0    | 0  | 0    | 1  | 0    | 0  | 0    | 0 | 1     | 1.1  |
| 5) Desórdenes oculares<br>a) Infecciones no asociadas a procedimientos quirúrgicos.             | 0    | 11 | 0    | 24 | 0    | 8  | 0    | 2 | 45    | 50.5 |
| b) Infecciones asociadas a procedimientos quirúrgicos   | 5    | 2  | 0    | 0  | 1    | 0  | 0    | 0 | 8     | 9.0  |
| 6) Infecciones de las vías urinarias  | 0    | 1  | 0    | 1  | 0    | 1  | 0    | 0 | 3     | 3.4  |
| <b>TOTAL</b>  | 26   | 17 | 0    | 31 | 2    | 11 | 0    | 2 | 89    | 100  |

**Tabla 4 CARACTERIZACIÓN DEL USO DEL CLORANFENICOL EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO CON BASE EN LA FORMA FARMACÉUTICA ADMINISTRADA EN LOS DIFERENTES SERVICIOS CLÍNICOS.**

| PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS | SERVICIO CLÍNICO |      |      |      | TOTAL | PORCENTAJE % |
|------------------------------|------------------|------|------|------|-------|--------------|
|                              | P                | M.I. | C.G. | T.I. |       |              |
| Tableta (p.o.)               | 1                | 2    | 2    | 0    | 5     | 5.6          |
| Cápsula (p.o.)               | 0                | 0    | 1    | 0    | 1     | 1.1          |
| Solución parenteral (i.v.)   | 3                | 5    | 25   | 0    | 33    | 37.0         |
| Solución Oftálmica (ocular)  | 9                | 23   | 15   | 2    | 49    | 55.0         |
| Ungüento Oftálmico (ocular)  | 0                | 1    | 0    | 0    | 1     | 1.1          |
| TOTAL                        | 13               | 31   | 43   | 2    | 89    | 100          |

p.o.= vía oral

i.v.= vía intravenosa

P= Pediatría

M.I.= Medicina Interna

C.G.= Cirugía General

T.I.= Terapia Intensiva

**Tabla 3 CARACTERIZACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DEL CLORANFENICOL EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO EN LOS SERVICIOS DE M.I. T.I. Y C.G.**

| Dosis<br>e<br>Intervalo | SERVICIOS CLÍNICOS |                 | TOTAL |      |
|-------------------------|--------------------|-----------------|-------|------|
|                         | MEDICINA INTERNA   | CIRUGÍA GENERAL | N.P.  | %    |
| 1gr./4 Hrs.             | 0                  | 1               | 1     | 3.3  |
| 1gr./6 Hrs.             | 2                  | 5               | 7     | 23.3 |
| 1gr./8 Hrs.             | 3                  | 19              | 22    | 73.3 |
| TOTAL                   | 5                  | 25              | 30    | 100  |

**Tabla 5A CARACTERIZACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA Y ORAL DEL CLORANFENICOL EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA**

| VÍA DE ADMINISTRACIÓN | DOSIS DE 100 mg./Kg./día FRACCIONADOS EN INTERVALOS DE |        | TOTAL |     |
|-----------------------|--|--------|-------|-----|
|                       | 6 Hrs.   | 8 Hrs. | N.P.  | %   |
| INTRAVENOSA           | 2  | 1      | 3     | 75  |
| ORAL                  | 1  | 0      | 1     | 25  |
| TOTAL                 | 3  | 1      | 4     | 100 |

N.P.= Número de Pacientes

**Tabla 6 CARACTERIZACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DEL CLORANFENICOL EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO EN LOS SERVICIOS DE M.I. T.I. Y C.G.**

| Dosis<br>e<br>Intervalo | SERVICIOS CLÍNICOS |                 | TOTAL |      |
|-------------------------|--------------------|-----------------|-------|------|
|                         | MEDICINA INTERNA   | CIRUGÍA GENERAL | N.P.  | %    |
| 1 gr./8 Hrs.            | 1                  | 2               | 3     | 50.2 |
| 1 gr./6 Hrs.            | 0                  | 1               | 1     | 16.6 |
| 0.5 gr./6 Hrs.          | 0                  | 1               | 1     | 16.6 |
| 0.5 gr./8 Hrs.          | 1                  | 0               | 1     | 16.6 |
| <b>TOTAL</b>            | 2                  | 4               | 6     | 100  |

N.P. Número de pacientes M.I.= Medicina Interna T.I.= Terapia Intensiva C.G.= Cirugía General

**Tabla 7 CARACTERIZACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA DEL CLORANFENICOL**

| HORARIO      | Número de pacientes que recibieron Cloranfenicol a diferentes dosis |                     |                      |                     |
|--------------|---|---------------------|----------------------|---------------------|
|              | 1 gota<br>(0.25 mg.)  | 2 gota<br>(0.5 mg.) | 3 gota<br>(0.75 mg.) | 4 gota<br>(1.0 mg.) |
| 3            | 0   | 1                   | 0                    | 0                   |
| 4            | 4   | 27                  | 0                    | 1                   |
| 6            | 4   | 7                   | 1                    | 0                   |
| 8            | 0   | 4                   | 0                    | 0                   |
| <b>TOTAL</b> | 8   | 39                  | 1                    | 1                   |



**Tabla 8 CARACTERIZACIÓN DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON CLORANFENICOL POR VÍA DE ADMINISTRACIÓN.**

| DIAS-MEDICAMENTO<br>POR PACIENTE | NÚMERO DE PACIENTES |       |      | PORCENTAJE<br>% |
|----------------------------------|---------------------|-------|------|-----------------|
|                                  | p.o                 | ofta. | i.v. |                 |
| 1                                | 2                   | 7     | 0    | 11.2            |
| 2                                | 2                   | 9     | 4    | 16.8            |
| 3                                | 1                   | 7     | 5    | 14.6            |
| 4                                | 0                   | 5     | 4    | 10.1            |
| 5                                | 1                   | 2     | 4    | 7.9             |
| 6                                | 0                   | 3     | 3    | 6.7             |
| 7                                | 0                   | 4     | 4    | 7.9             |
| 8                                | 0                   | 1     | 4    | 5.6             |
| 9                                | 0                   | 4     | 2    | 6.7             |
| 10                               | 0                   | 2     | 1    | 3.4             |
| 11                               | 0                   | 1     | 1    | 2.2             |
| 12                               | 0                   | 2     | 0    | 2.2             |
| 15                               | 0                   | 1     | 0    | 1.1             |
| 16                               | 0                   | 1     | 0    | 1.1             |
| 25                               | 0                   | 1     | 0    | 1.1             |
| 29                               | 0                   | 1     | 0    | 1.1             |
| <b>TOTAL</b>                     | 6                   | 50    | 33   | 100             |

p.o= vía oral ofta.= vía oftálmica i.v.= vía Intravenosa

**Tabla 9 DISTRIBUCIÓN POR SERVICIO CLÍNICO Y MOTIVO DE LA UTILIZACIÓN DEL CLORANFENICOL**

| SERVICIO CLÍNICO | USO TERA-PÉUTICO | PORCENTAJE % | USO PRO-FILÁCTICO | PORCENTAJE % | TOTAL     |
|------------------|------------------|--------------|-------------------|--------------|-----------|
| PE               | 11               | 12.3         | 2                 | 2.2          | 13        |
| MI               | 31               | 34.8         | 0                 | 0.0          | 31        |
| CG               | 17               | 19.1         | 26                | 29.2         | 43        |
| TI               | 2                | 2.2          | 0                 | 0.0          | 2         |
| <b>TOTAL</b>     | <b>61</b>        | <b>68.5</b>  | <b>28</b>         | <b>31.4</b>  | <b>89</b> |

PE= Pediatría  
MI= Medicina Interna  
CG= Cirugía General  
TI= Terapia Intensiva

**Tabla 10 ESTANCIA HOSPITALARIA Y NÚMERO DE MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO**

| DURACIÓN DE LA HOSPITALIZACIÓN | NÚMERO DE PACIENTES |                 |                  |                  |                           | TOTAL | PORCENTAJE % |
|--------------------------------|---------------------|-----------------|------------------|------------------|---------------------------|-------|--------------|
|                                | 0-5<br>fa<br>r      | 6-10<br>fa<br>r | 11-15<br>fa<br>r | 16-19<br>fa<br>r | 20<br>y<br>más<br>fa<br>r |       |              |
| 2                              | 1                   | 1               | 0                | 0                | 0                         | 2     | 2.2          |
| 3                              | 3                   | 1               | 1                | 0                | 0                         | 5     | 5.6          |
| 4                              | 3                   | 3               | 0                | 0                | 0                         | 6     | 6.7          |
| 5                              | 3                   | 1               | 3                | 0                | 0                         | 7     | 7.9          |
| 6                              | 1                   | 1               | 2                | 1                | 0                         | 5     | 5.6          |
| 7                              | 2                   | 1               | 1                | 0                | 0                         | 4     | 4.5          |
| 8                              | 2                   | 6               | 0                | 1                | 0                         | 9     | 10.1         |
| 9                              | 0                   | 2               | 1                | 0                | 0                         | 3     | 3.4          |
| 10                             | 2                   | 4               | 3                | 0                | 0                         | 9     | 10.1         |
| 11                             | 0                   | 0               | 2                | 1                | 0                         | 3     | 3.4          |
| 12                             | 1                   | 2               | 1                | 0                | 1                         | 5     | 5.6          |
| 13                             | 1                   | 0               | 2                | 1                | 1                         | 5     | 5.6          |
| 14                             | 0                   | 1               | 4                | 1                | 0                         | 6     | 6.7          |
| 15                             | 0                   | 1               | 1                | 0                | 0                         | 2     | 2.2          |
| 16                             | 0                   | 2               | 0                | 0                | 0                         | 2     | 2.2          |
| 17                             | 0                   | 0               | 0                | 1                | 0                         | 1     | 1.1          |
| 18                             | 0                   | 1               | 0                | 0                | 0                         | 1     | 1.1          |
| 19                             | 0                   | 1               | 0                | 0                | 0                         | 1     | 1.1          |
| 20                             | 0                   | 1               | 0                | 0                | 0                         | 1     | 1.1          |
| 21                             | 0                   | 0               | 0                | 1                | 0                         | 1     | 1.1          |
| 22                             | 0                   | 0               | 1                | 0                | 0                         | 1     | 1.1          |
| 23                             | 0                   | 0               | 1                | 0                | 1                         | 2     | 2.2          |
| 25                             | 0                   | 2               | 0                | 1                | 0                         | 3     | 3.4          |
| 27                             | 0                   | 1               | 0                | 0                | 1                         | 1     | 1.2          |
| 28                             | 0                   | 0               | 1                | 0                | 0                         | 1     | 1.2          |
| 29                             | 0                   | 0               | 0                | 0                | 1                         | 1     | 1.2          |
| 58                             | 0                   | 0               | 0                | 0                | 1                         | 1     | 1.2          |
| <b>TOTAL</b>                   | 19                  | 32              | 24               | 8                | 6                         | 89    | 100.0        |

**Tabla 11 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DETECTADAS EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO**

| INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA                         | TOTAL    | %          |
|---|----------|------------|
| Cloranfenicol VS Acetaminofén                     | 4        | 80         |
| Cloranfenicol VS Acetaminofén<br>VS Cefalosporina | 1        | 20         |
| <b>TOTAL</b>                                      | <b>5</b> | <b>100</b> |

**Tabla 11A BIOMETRÍAS HEMÁTICAS APLICADAS A LOS PACIENTES DE LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO (POR VÍA SISTEMICA)**

| NÚMERO DE BIOMETRÍAS HEMÁTICAS | NÚMERO DE PACIENTES |           |          |          | TOTAL               |            |
|--------------------------------|---------------------|-----------|----------|----------|---------------------|------------|
|                                | MI                  | CG        | PE       | TI       | NÚMERO DE PACIENTES | %          |
| 0                              | 1                   | 11        | 0        | 0        | 12                  | 32.4       |
| 1                              | 1                   | 6         | 2        | 0        | 9                   | 24.3       |
| 2                              | 0                   | 3         | 1        | 0        | 4                   | 10.8       |
| 3                              | 1                   | 2         | 0        | 0        | 3                   | 8.1        |
| 4                              | 1                   | 2         | 0        | 0        | 3                   | 8.1        |
| 5                              | 3                   | 2         | 0        | 0        | 5                   | 13.5       |
| 24                             | 0                   | 0         | 0        | 1        | 1                   | 2.7        |
| <b>TOTAL</b>                   | <b>7</b>            | <b>26</b> | <b>3</b> | <b>1</b> | <b>37</b>           | <b>100</b> |

**Tabla 12 VIGENCIA DE LOS HABITOS FARMACOTERAPÉUTICOS SEGUIDOS POR LOS MÉDICOS DEL HGR. No. 25 PARA LA PRESCRIPCIÓN DEL CLORANFENICOL EN LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO**

**USO PROFILÁCTICO**

| USO        | NÚMERO DE PACIENTES |    | TOTAL |      |
|------------|---------------------|----|-------|------|
|            | P                   | CG | No.P  | %    |
| ADECUADO   | 0                   | 8  | 8     | 28.9 |
| INADECUADO | 2                   | 18 | 20    | 71.1 |

|              |           |            |
|--------------|-----------|------------|
| <b>TOTAL</b> | <b>28</b> | <b>100</b> |
|--------------|-----------|------------|

**USO TERAPÉUTICO**

| USO        | NÚMERO DE PACIENTES |    |    |    | TOTAL |      |
|------------|---------------------|----|----|----|-------|------|
|            | PE                  | MI | CG | TI | No.P  | %    |
| ADECUADO   | 2                   | 2  | 2  | 1  | 7     | 11.5 |
| INADECUADO | 9                   | 29 | 15 | 1  | 54    | 88.5 |

|              |           |            |
|--------------|-----------|------------|
| <b>TOTAL</b> | <b>61</b> | <b>100</b> |
|--------------|-----------|------------|

P= Pediatría  
 M.I.= Medicina Interna  
 C.G.= Cirugía General  
 T.I.= Terapia Intensiva  
 AP= Apropiado  
 INAP= Inapropiado

| USO          | NÚMERO DE PACIENTES |      |              |      | TOTAL |      |
|--------------|---------------------|------|--------------|------|-------|------|
|              | PROFI-LÁCTICO       | %    | TERA-PÉUTICO | %    | No.P  | %    |
| ADECUADO     | 8                   | 8.9  | 7            | 7.9  | 15    | 16.8 |
| INADECUADO   | 20                  | 22.5 | 54           | 60.7 | 74    | 83.1 |
| <b>TOTAL</b> | 61                  | 31.4 | 28           | 68.6 | 89    | 100  |

**Tabla 13 COSTO DE L USO DEL CLORANFENICOL**

| USO         |             | COSTO ECONÓMICO POR SERVICIO CLÍNICO (NS) |        |      |      | TOTAL    | %     |
|-------------|-------------|---|--------|------|------|----------|-------|
|             |             | CG  | MI     | PE   | TI   |          |       |
| INADE-CUADO | OFTÁLMICO   | 1.27                                      | 5.27   | 1.13 | 0.30 | 7.67     | 0.70  |
|             | INTRAVENOSO | 638.4                                     | 401.85 | 68.4 | 0.00 | 1,108.65 | 97.90 |
|             | ORAL        | 4.38                                      | 10.5   | 1.3  | 0.00 | 16.18    | 1.40  |

| VÍA DE ADMINISTRACIÓN | NÚMERO DE UNIDADES DISPENSADAS (ENVASES SECUNDARIOS) | COSTO UNITARIO (NS) | TOTAL    |
|-----------------------|--|---------------------|----------|
| ORAL                  | 7  | 2.19                | 16.18    |
| INTRAVENOSA           | 474  | 2.85                | 1,350.9  |
| SOLUCIÓN OFTÁLMICA    | 9  | 1.05                | 9.45     |
| UNGÜENTO              | 1  | 1.49                | 1.49     |
| <b>TOTAL</b>          | 491  |                     | 1,378.02 |

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Con base a los resultados obtenidos en el presente trabajo y atendiendo a la caracterización por grupo etáreo de la población objeto del estudio, destaca el hecho que los adultos mayores de 25 años y los ancianos constituyeron la gran mayoría de los pacientes que recibieron este fármaco durante el período de estudio, en tanto que afortunadamente los niños lo recibieron en mucho menor escala, datos que concuerdan con el número de pacientes incluidos en los servicios de Medicina Interna y Cirugía General (83.1%).

La causa principal de utilización del Cloranfenicol en este estudio fue en el tratamiento de las infecciones oculares no asociadas a procedimientos quirúrgicos (conjuntivitis), siendo éste prescrito por médicos no especializados en oftalmología e incluso sin haber establecido su indicación en el expediente clínico más que en el 10% (5/50) de estos pacientes.

La dosis más frecuentemente empleada fue la instalación de 2 gotas en cada ojo. Si se toma en consideración que las indicaciones del Cloranfenicol a nivel ocular son la blefaritis y la conjuntivitis producida por *Haemophilus influenzae*, pareciera ser que los médicos que lo han prescrito estén aprovechando su amplio espectro de actividad haciendo caso omiso de las mencionadas indicaciones aunque dado que no se incluye en el expediente clínico el motivo de su empleo, no es factible dar como categórica esta observación, en tanto que si fue posible comprobar que en ningún caso se solicitó la interconsulta del oftalmólogo.

Además, considerando que el saco conjuntival solamente posee la capacidad de recibir 30 ul (menos de 1 gota), la administración de 2 gotas o más puede dar lugar a lagrimeo y parpadeo importantes que generalmente traen como consecuencia la expulsión de la mayor parte del medicamento, exponiendo a la vez al paciente a sufrir molestias innecesarias, lo que también se traduce en un costo por concepto de su uso inadecuado.

Asimismo fue posible percatarse de que en cuatro casos el intervalo de administración seleccionado rebasa a las 6 hrs. recomendadas en la literatura.

Respecto de lo anteriormente expuesto, cabe aquí hacer una reflexión sobre las recomendaciones del Cuadro Básico, es decir, "1 o 2 gotas cada 6 horas", en tanto que el United States Pharmacopeia Drug Information recomienda la instalación de 1 gota en un intervalo que puede ser desde 1 hasta 4 hrs., y así mismo, lo establecen varias fuentes de información, hecho que crea confusión, muy especialmente entre médicos carentes de experiencia en este campo.

Por otro lado fue posible comprobar que solamente a un paciente se le administró este antibiótico bajo la forma farmacéutica ungüento, debiendo haber sido utilizado por todos los pacientes a los que se les prescribió en solución oftálmica ya que su finalidad es la de prolongar el contacto con el medicamento durante la noche para evitar interrumpir el sueño del enfermo, garantizado a la vez la persistencia de su actividad.

Este antibiótico fue empleado también como agente profiláctico o terapéutico en procesos quirúrgicos que involucraron al tracto gastrointestinal, siendo la duración del tratamiento establecida en la literatura para su empleo profiláctico de 2 a 3 días y terapéutico hasta 14 días. En este punto destaca el hecho que en la mayor parte de los pacientes que recibieron el Cloranfenicol con fines Profilácticos fue utilizado inadecuadamente, hecho que se atribuye a la duración errónea de su administración observándose que generalmente en estos casos rebasa los tres días indicados como adecuados.

También fue posible observar que el Cloranfenicol se utilizó en el tratamiento de patologías en las que dicho antibiótico no ha mostrado ser de utilidad como son en la inflamación del páncreas, desórdenes neurológicos de etiología no infecciosa (EVC), infección de la piel y de las vías urinarias, todos estos padecimientos representan el 6.74% (6/89) de la población objeto del estudio.

Sin embargo, en el caso del uso terapéutico del Cloranfenicol los datos recabados muestran una gran variabilidad que no fue posible evaluar en



la mayoría de los casos por no haberse indicado en el expediente clínico el tratamiento prescrito al ser dado de alta el paciente.

En lo relacionado con la administración oral e intravenosa de Cloranfenicol en niños y adultos es de 50 a 100 mg/Kg/día administrados cada 6 horas, sin perder de vista que no deberá exceder el límite de 4 gramos diarios. La revisión de los datos relacionados con la administración oral en adultos se encontró que a un paciente se le administraron dosis subóptimas y en el caso de la administración intravenosa un paciente recibió sobredosis de este medicamento (6 gramos diarios). Nuevamente al comparar publicaciones tales como The Medical Letter y United States Pharmacopeia Drug Information con el Cuadro Básico de Medicamentos es posible encontrar diferencias tanto en el horario como en la dosis ya que éste último establece para niños y adultos 1 gr. cada 8 horas por las vías oral e intravenosa recomendando no exceder la dosis de 3 grs al día.

En este hospital la finalidad perseguida con su empleo fue principalmente de naturaleza terapéutica (76.4%) y mínimamente de tipo profiláctico, específicamente en este último caso en la prevención de las infecciones postquirúrgicas del tracto gastrointestinal y las oculares (23.5%)

Una de las interacciones farmacológicas potenciales detectadas fue Cloranfenicol-Acetaminofén, cuya significancia clínica es de poca importancia, sin embargo, se recomienda en este caso monitorear los niveles sanguíneos del Cloranfenicol, metodología no disponible en México. La segunda interacción farmacológica fue la de Cloranfenicol-Cefalosporina la cual debe ser evitada ya que la Cefalosporina abarca el espectro antimicrobiano del Cloranfenicol, haciendo que este último sea innecesario.

Por otro lado fue posible comprobar que las medidas de vigilancia anticipada (biometría hemática) no se aplican con la finalidad de preveer el riesgo del desarrollo de los efectos adversos reversibles (supresión eritroide común) tanto durante el período de la terapia (ya que en los

pocos casos que se práctico este tipo de estudio fue como indicador de la eficacia del tratamiento), como 3 ó 6 meses después de ser dado de alta el paciente ya que es en este período cuando se presentan dichos efectos adversos.

En cuanto a la vigencia temporal de los hábitos farmacoterapéuticos los resultados muestran un uso inadecuado elevado de este antibiótico lo que hace indispensable a la brevedad posible desarrollar acuerdos orientados a la racionalización de su uso.

El costo por concepto del uso inadecuado del Cloranfenicol fue de (N\$ 1 132.5) 82% del costo total durante tres meses. Suponiendo un patrón repetitivo anual en los 235 hospitales del IMSS resultaría en un costo de N\$ 1 064 550.

Por otro lado fue posible observar que la aplicación de Biometrías Hemáticas en la población objeto del estudio (41.4 %) se realizó con la finalidad de evaluar la evolución del paciente y no como medida de vigilancia anticipada.

## **CONCLUSIONES**

Mediante la realización del presente estudio de uso del Cloranfenicol en el paciente hospitalizado realizado en un periodo de tres meses se puede establecer que son los adultos y los ancianos los grupos a los que se les prescribió mayormente dicho medicamento así como Pediatría el grupo que menos lo recibió.

También se comprobó que el principal uso de este fármaco fue en el tratamiento de padecimientos oftálmicos no quirúrgicos (conjuntivitis) en donde, solamente el 10% de los expedientes clínicos se registró el motivo de la administración oftálmica del Cloranfenicol.

Existen discrepancias importantes entre la dosis diaria, dosis máxima e intervalos de administración contenidos en el Cuadro Básico del Seguro Social y las reportadas en la literatura.

También se comprobó que el tratamiento prescrito al dar de alta del paciente no quedó asentado en el expediente razón por la cual no fue posible evaluar la idoneidad de la duración del tratamiento.

A pesar de que fuentes bibliográficas enfatizan que deben aplicarse medidas de vigilancia anticipada tanto durante la administración del Cloranfenicol como a los 3 a 6 meses posteriores a la alta del paciente, en este estudio se comprobó que no se llevaron a cabo.

El uso profiláctico inadecuado del Cloranfenicol obedeció principalmente a la prolongación del período de empleo ( mayor de 3 días).

Por medio de la realización de este trabajo y habiéndose establecido las consideraciones antes mencionadas se concluye que tanto el objetivo principal como los intermedios fueron cubiertos aceptando de esta manera la hipótesis establecida al inicio del mismo.

## **RECOMENDACIONES**

1.- Promover que los médicos registren en el expediente clínico todos los datos clínicos y relacionados con la farmacoterapia instituida, así como, el tratamiento prescrito al ser dado de alta el paciente.

2.- Todo paciente hospitalizado que presente padecimientos de naturaleza ocular deberá ser atendido por el médico especialista (oftalmólogo).

3.- Instalar un comité de Farmacia y Terapéutica que desarrolle las Guías Terapéuticas a seguir para la prescripción de este medicamento en el HGR No.25 del IMSS.

4.- Promover el empleo de las medidas de vigilancia anticipada recomendada en el caso del uso de este antibiótico.

5.- Incluir al farmacéutico en el campo de salud como agente promotor del uso racional del Cloranfenicol.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica Editorial Panamericana, octava edición. México, D.F., 1990
- 2.- Reyes, J.M.; Ortiz, F.J.; Conde, C.; Calderón, E.: El Cloranfenicol 40 años después. *Infectología* abr. 1987; 7(4): 151-162
- 3.- Bhutta, Z.A.; Niazi, S.K.; Suria, A.: Choramphenicol clearance in typhoid fever: Implications of therapy. *Indian J Pediatr* 1992; 59: 213-219
- 4.- Davis, B.D.; Dulbeco, R.; Eisen, H.N.; Ginisberg, H.S. Tratado de Microbiología Editorial Salvat, tercera edición. México, D.F., 1990
- 5.- Cannon, M.; Harford, S.; Davies, J.: A comparative study on the inhibitory actions of choramphenicol, thiamphenicol and some fluorinated derivatives. *J Antimicrob Chemother* 1990 Sep; 26 (3): 307-317
- 6.- Kucers & Bennett. The Use of antibiotics. William Heinemann Medical Books LTD, tercera edición. London, England, 1979 p. 757-791
- 7.- Levine, R.R. Pharmacology Drug Actions and Reactions Little Brown & Co., second edition
- 8.- Katsung, B.G. Basic & Clinical Pharmacology. Appleton & Lange, quinta edición. Connecticut, E.U.A, 1989. p. 623-625
- 9.- Palomino, C.W.; Aguad, L.R.; Rodríguez, M.L.; Cofre, G.G.; Villanueva, J. : Evolución Clínica de algunos caso de fiebre tifoidea y paratífus A y B en relación a la sensibilidad del agente etiológico al Cloranfenicol. *Rev Med Chile* 1986; 114: 919-927
- 10.- Pérez, G.P; Pereira, D.P; Hinogosa, M.A.; Bessudo, D.M.: Sensibilidad a diez antimicrobianos de Salmonella aislada de diversas fuentes. *Infectología* 1986 nov.; 7 (11): 459-463
- 11.- Barriga, A.G.; López, V.M.; Robles, R.M.; Hermida, E.C.; Martuscelli, O.J. : Fiebre tifoidea: diagnóstico de laboratorio, fagotipos y resistencia al Cloranfenicol. *Rev Md IMSS* 1984; 22(1): 7-13

- 12.- Trejo, J.R.; Guisafre, H.G.; García, M.M.; Jaime, M.C.; González, S.A.; Muñoz, O.: Sensibilidad de *Haemophilus influenzae* a la ampicilina y al cloranfenicol en niños de la ciudad de México. Bol Méd Hosp.. Infant. Méx. 1981 ene; 38(1):79-86
- 13.- Reyes, M.L.; Prado, J.V.; Siri, M.T.: Perfil de sensibilidad a los antimicrobianos de *Haemophilus influenzae* aislados de patología infantil. Rev Chil pediatr 1984; 55(1): 54-56
- 14.- Rivas de la Lastra, E.; Saz, X.J.; Baez de Ulloa, C.; Alfaro, R. : Informe preliminar: características generales de la meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo "b". Rev. md. Caja Seguro Soc 1986 ene; 18(1): 85-90
- 15.- Pecoul, B.; Varaine, F.; Keita, M.; Saga, G.; Djibo, A.; Soula, G.; Abdou, A.; Etienne, J.; Rey, M. : Long-acting Choramphenicol versus intravenous ampicillin for treatment of bacterial meningitis. Lancet 1991 oct 5; 338 [8771]: 862-866
- 16.- Tetayne, E.; Yonda, D.; Bernard-Bonnin, A.C.; Tchokoteu, P.F.; Kago, I.; Ndayo, M.; Mbede, J. : Inicial treatment of bacterial meningitis in Yaounde, Cameroon: theoretical benefits of ampicillin-choramphenicol combination versus choramphenicol alone. Ann Trop Paediatr 1990; 10(3): 285-291
- 17.- Reyes, M.L.; Prado, J.V. : Tres años de vigilancia de la sensibilidad in vitro de *Haemophilus influenzae* causantes de infecciones pediátricas. Rev Chil Pediatr 1986 mar; 57 (2): 128-133
- 18.- Fernández, J.; Feris, J.M.; Chestaro, L.; Elore, A.; Peña, Ch.; Tejada, E. : Meningitis a *Haemophilus influenzae* "b" resistente a ampicilina y cloranfenicol. Arch somn pediatr 1989 ene; 25 (1): 25-27
- 19.- Hodgman, J.E. : Choramphenicol Pediatr Clin North Am 1961; 8: 1027-1042
- 20.- Glazco, A.J.; Kinkel, A.W.; Alegnani, W.C. et. al. : An evaluation of the absorption characteristics of different choramphenicol preparations normal human subjects. Clin Pharmacol Ther 1986; 9: 472-483

- 21.- Product Information: Choromycetin (R), Choramphenicol. Parke-Davis. Morris Plains, N.J.; 1993
- 22.- Glazco, A.J.; Wolf, L.M. ; Dill, W. A. et al : Biochemical studies on choramphenicol (choromycetin (R)). II Tissue distribution an excretion studies. *J Pharmacol exp Ther* 1949; 96: 445-459
- 23.- Bravo, R.M.; Horwitz, C.I.; Sánchez Vía.; Anarabia, O.A. : Evaluación farmococinética en dos formas orales de dosaje de Cloranfenicol en niños con fiebres tíficas. *Rev Chil pediatr* 1986 mar; 57 (2): 121-125
- 24.- Ti, T.I.; Monteiro, E.H.; Lam, S.; Lee, H.S. : Choramphenicol concentrations in sera of patients with typhoid fever being treated with oral on intravenous preparation *Antimicrob Agents Chemother* 1990 sep.; 34(9): 1809-1811
- 25.- Kunin, C.M.; Glazco, A.J. & Finland, M. : Persistence of antibiotics in blood of patients with acute renal failure II Choramphenicol and its metabolic products in the blood of patient wiht severe-renal disease or hepatic cirrhosis *J. Clin Invest* 1959; 38: 1498-1507
- 26.- Greenberg, P.A. & Sandford, J. P: Removal and absortion of antibiotica in patients with renal failure undergoing peritoneal dialysis *Ann Intern Med* 1967; 66:465
- 27.- Bennett, W.M.; Arnoff, G.R.; Golper, T.A. et al : Drug prescribing in renal failure *American College of Physicians, Philadelphia, P.A.*, 1987
- 28.- Lazar, A.: Cirrhosis, gram-negative sepsis and choramphenicol toxicity *Am J Gastroenterol* 1966; 45: 29
- 29.- Jacobs, I.: Antibiotics and liver disease *Calif Med* 1969; 111:382
- 30.- Blovin, R.A.; Erwin, G.; Dutro, M.P et al : Choramphenicol hemodialysis clearance *Ther Drug Monit* 1980; 2:351-354
- 31.- Jmelnitzky, A.C.; Moday, M.C.; Dana, R.; Flores, C.; Vitale, A.; Lauri, I.H.: Metabolismo de drogas en el hígado de sepsis: conclusiones a cerca de la farmacocinética del cloranfenicol. *Actagastroenterol lationam* 1985; 15 (1):33-42

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 32.- Dajani, A.S. & Kauffman, R.E. : The renaissance of choramphenicol  
Ped Clin North Am 1981 ; 28: 195-202
- 33.- Nahata, M.C. & Powell, D.A.: Comparative bioavailability and  
pharmacokinetics of choramphenicol after intravenous choram-  
phenicol succinate in premature infants and older patients.  
Pharmacol Ther 1983; 6:23-32
- 37.- Prochazka, J.; Havelka, J. & Hejzlar, M. : Excretion of choram-  
phenicol in human milk Cas Lek Cesk 1964; 103: 378-380
- 38.- Havelka, J.; Hejzlar, M.; Popov, V. et al : Excretion of choram-  
phenicol in human milk Chemotherapy 1968; 13: 204-211
- 39.- Anon : Drugs in breast milk Med Lett Drug Ther 1974; 16: 25
- 40.- Nelson, K.E.; Levin, S.; Spies, H.W. et al: Treatment of haemophilus  
meningitis: A comparison of choramphenicol and tetracycline J.  
Infect Dis 1972; 125: 459-465
- 42.- Friedman, C.A., Lovejoy, F.C. & Smith, A.L. : Choram-  
phenicol disposition in infants and children J Pediatr 1979; 95:  
1071-1077
- 43.- Mathies, A.W. & Wehrle, P.F. Management of bacterial meningitis  
in antimicrobial therapy. Second ed W B Saunders Co., Ph  
Philadelphia, PA, 1974
- 44.- Azzollini, F.; Gazzaniga, A.; Ladola, E. et al: Elimination of  
choramphenicol and thiamphenicol in subjects with cirrhosis of  
the liver Intl J Clin Pharm 1972; 6: 130-134
- 45.- Kunnin, c. & Finland, M.: Persistence of antibiotics in blood of  
patients with acute renal failure. Penicilin , streptomycin,  
erythromycin and kanamycin J. Clin Invest 1959; 38: 1498-1519
- 46.- Narang, A.; Datta, D.V.; Nath, N. et al : Pharmacokinetic study of  
choramphenicol in patients with liver disease Eur J Clin Phar-  
macol 1981; 20: 479-483
- 47.- Anderson, R.J.; Gambertoglio, J.G. & Schrier, R. W. Clinical Use  
of Drugs in renal failure. Charles C. Thomas. Springfield Il., 1976
- 48.- Barlett, J.D.; Joonus, S.D.; Clinical Ocular. Pharmacology British  
Library Cataloguing in Publications Data Butterworth Publishers  
USA 1989 second ed.



- 49.- Donnenfeld, E.D.; Kaufman, H.E.; Schwab, I.R. : Conjuntivitis: Diagnóstico y tratamiento actualizados Atención Médica 1993 sep: 13-16, 19-36, 29-32
- 50.- Arnold, J.; Homg, C.S.; Nelwon, R.; Zavala-Trujillo, I.; Kadio, A.; Barros, M.A.; de Garis, S. : Randomized comparative study of feroxacin and choramphenicol in typhoid fever Am J Med 1993 Mar 22; 94 (3A): 195S-200S
- 51.- Di Piro, J.T.; Talbert, R.L.; Hayes, P.E.; Yee, G.C.; Posey, L.M. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. Elsevier Science Publishing Co., Inc. New York, USA; 1989
- 52.- Katcher, B.S.; Younos, L.Y.; Koda-Kimble, M.A. Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs. Applied Therapeutics, Inc Spokane. USA, 1978
- 53.- Friedland, I.R.; Shelton, S.; McCracken, G.H. Jr. : Chloramphenicol in penicillin resistant pneumococcal meningitis. Lancet 1993 Jul 24; 342 (8865): 240-241
- 54.- Braunwald, I.; Isselbacher; Petersdorf, Wilson. Harrison Principios de Medicina Interna Editorial Interamericana- Mc Graw Hill séptima edición México 1989
- 55.- American Society of Hospital Pharmacists (ASHP). ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. Clin. Pharm. 1992; 11:483-513
- 56.- Kears, P.P.; Cullen, J.F.: Fucitalamic, choramphenicol or no treatment after squint surgery in children. A single blind randomised study. Acta Ophthalmol (Copenh) 1992 Feb; 70(1): 132-134
- 57.- Hernández, A.; González, M.A.; Kestenberg, A.; Gómez, E.: Trauma de colon; análisis de las historias clínicas de 165 pacientes. Colomb. md. 1988; 19(3): 110-116
- 58.- Puente, F.C.; Valdembro, G.M.: Apendicitis aguda en el niño: tratamiento postoperatorio con antimicrobianos y complicaciones (1983-1984). Rev. cuba. cir 1987 sep; 26(5):99-113
- 59.- Rojas, O.L.; González, A.; Gómez, E.; Torres, E.: Apendicitis aguda: diagnóstico y Tratamiento. Colom. md. 1987; 18(4):158-164

- 60.- Vaugman, D.; Asbury, T. Tabbara, K. Oftalmología General Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V. novena edición México 1991
- 61.- Anon.: Ictericia, cloranfenicol y aplasia medular. Medician (B. Aires) 1981; 41 (5):587-595
- 62.- Reyes, L.; Prado, V.; Siri, M.T.: Perfil de sensibilidad a los antimicrobianos de *Haemophilus influenzae* aisladas de patología infantil. Rev. chil. pediatr 1984; 55(1): 54-56
- 63.- Perkins, B.A.;Tondella, M.L. Bortolotto, I.M.; Takano, O.A.; da Silva, G.S.;Irrino, K.;Brandileone, M.C.; Harrison, L.H.; Wener, J.D.; Broome, C.V. : Comparative efficacy of oral rifampicin an topical choramphenicol in erradicating conjuntival carriage of *Haemophilus influenzae* biogrup aegyptus. Pediatric Infect Dis J 1992 sep; 11 (9): 712-721
- 64.- Fraunfelder, F.T.;Morgan, R.L.;Yunis, A.A.: Blood dyscrasias and topical ophthalmic choramphenicol. Am J Ophthamol 1993 Jun 15; 115(6): 812-813
- 65.- Jimenez, J.J.; Jimenez, J.G.;Daghistani, D.; Yunis A.A.: Interaction of choramphenicol an metabolites with colony stimulin factors: possible role in chloramphenicol-induced bone narrow injury. Am J Med Sci 1990 Dec; 300(6):350-353
- 66.- Reyes, M.L.;Prado, J.V.: Tres años de vigilancia de la sensibilidad in vitro de *Haemophilus influenzae* causantes de infecciones pediátricas. Rev chil pediatr 1986 mar; 57(2): 128-133
- 67.- Miller, I.M.; Wittreich, J.M.; Cook, T.; Vogel, R.: The safety and efficacy of topical norfloxacin compared with choramphenicol f. for the treatment of external ocuale bacterial infections. Eye 1992; 6(Pt1): 111-114
- 68.- Horven, I.: Acute conjuntivitis. A comparison of fusitalamic acid viscous eye drops and choramphenicol. Acta Ophthalmol (Copenh) 1993 Apr; 71(2): 165-168
- 69.- Carrada, B.T.: Fiebre maculosa americana en niños: avances y perspectivas. Rev mex pediatr 1986 jul; 53(4), 137, 141-144
- 70.- Davis, D.M. Textbook of adverse drug reactions. Oxford University Pres USA 1987 third edition

- 71.- Scott, J.L.; Finegold, S.M.; Belkin, G.A. et al: A controlled double-blind study of the hematologic toxicity of choramphenicol. *N. England J Med* 1965; 272: 1137-1142
- 72.- Gussoff, B.D. & Lee, S.L.: Choramphenicol-induced hematopoietic depression: A controlled comparison with tetracycline. *Am J Med Sci* 1966; 251-258
- 74.- Casale, T.B.: Aplastic anemia: the disease and its management. *Postgrad Med* 1982; 71: 59-70
- 75.- Salem, Z.; Murray, T. & Yunis, A.A.: The nitroreduction of choramphenicol by human liver tissue. *J. Lab Clin Med* 1981; 97: 881-886
- 76.- Suarez, C.R.; Ow, E.P.: Choramphenicol toxicity associated with severe cardiac dysfunction. *Pediatr Cardiol* 1992 Jan; 13(1): 48-51
- 77.- Product Information: Choromycetin (R), Choramphenicol. Park-Davis, Morris Plains. N.J. 1987
- 78.- Hilman, R.S.; Finch, C.A.; Boggs, D.R.; Winkelstein, A.; Harker, L.A. *Manual de hematología*. Editorial el Manual Moderno. Novena edición. México 1990
- 80.- Biancaniello, T.; Meyer, R.A. & Kaplan, S.: Choramphenicol and cardiotoxicity. *J. Pediatr* 1981; 98: 828-830
- 81.- Feder, H.M.; Osier, C. & Maderazo, E.G. : An audit of choramphenicol use in a large community hospital. *Arch Interno Med* 1981; 141: 597-598
- 82.- Dukes. M.N.: *Meyelers side effects of drugs Vol 8* Excerpta Medica New York, 1975
- 83.- Bhutta, Z.A.; Naqui, S.H. Durrani, S.; Suria, A.: Choramphenicol therapy of typhoid fever and its relationship to hepatic dysfunction. *J Trop Pediatr* 1991 Dec; 37(6): 320-322
- 84.- Palchick, B.A.; Funk, E.A.; McEntire, J.E. et al : Anaphylaxis due to choramphenicol. *Am J Med Sci* 1984; 288:43-45
- 85.- Phelps, S.J.; Tsiu, W.; Barlett, F.F. et al: Choramphenicol-induced cardiovascular collapse in an anephric patient
- 87.- Bermudez, L.M.; Silva, V.M.; Vidal, E. effect of choramphenicol an the in vitro function of polymorphonuclear leukocytes. *Rev microbiol* 1986 abr; 17(2): 102-110

- 90.-Pinker, V.S. Interacción de medicamentos. Ed Interamericana, Mc Graw Hill primera edición. México 1991
- 91.- Usoa, E.B.; Busto, E.V.; Naranjo, A.C.: Utilización de Medicamentos. En: Métodos en Farmacología clínica OPS, Whashington, D.C., 1992: 351-352, 359-366
- 92.- Viv,J.; Otelo, H.B.; López Papucci, S.: Ceftriaxona, una dosis diaria, versus tratamiento convencional de meningitis bacteriana en pediatría: inform preliminar. Prensa med arg 1986 jul; 73(9): 408-410
- 93.- Mappolacherry, T.K.; Chandra, S.: Choramphenicol and preleukaemia/leukaemia. J Assoc Physicians India 1990 sep; 38(9): 670-671
- 94.- Fernández de Sevilla, T.; Alegre, J.; Vallespi, T.; Falco, V.; Martínez-Vazquez, J.M.: Adult pure red cell aplasia following topical ocular choramphenicol. Br J Ophtalmol 1990 oct; 74(10):640
- 95.- Bravo, R.M.; Horwitz, C.I.; Contreras,L.C.; Olea, V.I.;Arancibia, O.A.: Influencia del paracetamol en la farmacocinética del cloranfenicol en pacientes con fiebre tifoidea. Rev. Chil Pediatr 1987; 58(2):117-120
- 96.- Sbrana, I.; Carretto, S.; Rainaldi, G.; Lopreieno,N.: Induction of chromosomal aberrations and SCE by chloramphenicol. Mutant Res 1991 may; 240(1): 145-153