

## TRATAMIENTO CON CLORANFENICOL EN NUEVE NIÑOS CON DISENTERÍA BACILAR

### CLORAMPHENICOL TREATMENT IN NINE CHILDREN WITH BACILLARY DYSENTERY

Martín P Moya<sup>2</sup>, Daniel E. Jayo<sup>1</sup>, Nora C. López<sup>1</sup>, María G. Graña<sup>3</sup> y Eduardo Halac<sup>4</sup>

#### INTRODUCCIÓN

El uso de cloranfenicol para el tratamiento de infecciones entéricas graves es poco frecuente en Pediatría debido a los riesgos inherentes al antibiótico en sí, y a su reducido espectro de sensibilidades.<sup>1,2</sup>

#### PACIENTES Y MÉTODOS

Se describen nueve pacientes (mediana de edad en años = 5, (2-9) asistidos en el Departamento de Pediatría del Sanatorio Francés durante los meses de Enero y Febrero de 2010, con datos epidemiológicos comunes: vivienda en la zona aledaña al nosocomio, e ingestas de alimentos en mal estado adquiridos en comercios sitios en un radio de hasta 20 cuadras. La fiebre y los vómitos persistentes precedieron a la diarrea, pero cuando los padres detectaron sangre visible en heces, trajeron los niños a consulta por guardia externa.

#### RESULTADOS

En todos los casos la diarrea fue explosiva, con moco y sangre. En los dos casos iniciales se observó pus en el moco fecal; estos dos pacientes desarrollaron *Shigella* en coprocultivos. Siete pacientes ingresaron con deshidratación de grado II-III; dos (*Shigellosis*) lo hicieron en shock hipovolémico. Los coprocultivos mostraron cinco casos de *Shigella* (3 *flexneri* y 2 *sonnei* respectivamente); en tres pacientes se aisló *E coli* entero invasiva. En el restante se cultivó *Salmonella enteritidis*. Estas cepas eran sensibles a ceftriaxona, cloranfenicol, ciprofloxacina, y gatifloxacina, y resistentes a ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol y a ceftriaxona en dos cepas de *S flexneri*. En base a las sensibilidades obtenidas, el tratamiento inicial de elección fue ceftriaxona endovenosa. Sin embargo, los dos pacientes iniciales no mostraron mejoría clínica ni resolución de la fiebre o diarrea. Se decidió suspender el antibiótico inicial y comenzar cloranfenicol (100 mg /Kg/día). La mejoría clínica se obtuvo 48 horas después de iniciado el tratamiento, con desaparición de la fiebre, mejor estado general y disminución de las deposiciones. La evolución fue más prolongada (76 y 90 horas) en los dos casos de *Shigellosis* con shock.

El cloranfenicol fue la droga de elección para los siete casos posteriores y fue bien tolerado sin observarse modificaciones en las funciones renal y hepática.

Los nueve niños fueron seguidos en consultorio externo durante un año. Se realizaron estudios hematológicos a los 3, 6 y 12 meses pos tratamiento sin detectarse indicadores de supresión medular.

#### DISCUSIÓN

Cloranfenicol (CAS No.56-75-7) inhibe la síntesis proteica al unirse a la subunidad ribosomal 50S de las bacterias. Las indicaciones listadas por la farmacopea de la Sociedad Argentina de Pediatría incluyen las infecciones por *Haemophilus influenzae b* no sensible a ampicilina, gérmenes patógenos resistentes a aminoglucósidos, anaerobios resistentes e infecciones por *Salmonella*.<sup>1</sup> En uso desde 1948, sus indicaciones son cada vez más limitadas al reconocerse su capacidad para inducir discrasias sanguíneas entre ellas anemia aplásica. Existe controversia sobre si ese efecto es una respuesta idiosincrática limitada (1/30,000 aplicaciones) o una acción directa del fármaco.<sup>2</sup> Su amplia distribución en sangre, plasma, liquido cefalorraquídeo, pulmones, corazón y hueso lo hicieron atractivo para las infecciones pediátricas causadas por *H influenzae* tipo b, especialmente en casos de meningitis.<sup>2</sup> *Shigella* es responsable de 4-12% de casos de diarrea y 30% de diarreas con sangre en Chile.<sup>3</sup> El antibiótico más utilizado desde 1994 es el cloranfenicol.<sup>3</sup> Ogunlesi<sup>4</sup> favorece al cloranfenicol como tratamiento de elección en la meningitis en niños nigerianos por su alta eficacia, bajo índice de resistencia y costo accesible. Para las poblaciones asiáticas, la droga está reservada al tratamiento de la tifoidea en niños.<sup>5</sup> En el formulario terapéutico de la Organización Mundial de la Salud (2005) se incluye al cloranfenicol como droga de primera línea en el tratamiento de las meningitis bacterianas en niños, sobretodo en países en desarrollo.<sup>6</sup> Fuller aporta la misma idea<sup>7</sup> En nuestro medio su uso no se justifica, ni por su bajo costo ni por su efectividad terapéutica. Ayala Torales<sup>8</sup> presenta una niña con shock séptico inducido por *Shigella flexneri* resistente a

1- Médicos Residentes de 4° Año

2- Jefe de Departamento

3- Infectóloga Pediátrica.

4- Consultor-Profesor Adjunto de Pediatría

Departamento de Pediatría, Sanatorio Francés

Unidad Docente-Cátedra de Clínica Pediátrica- Universidad Nacional de Córdoba

Baigorri 749-5000 Córdoba

\*Autor correspondiente: eduardohalac@yahoo.com.ar

cloranfenicol, ampicilina y trimetoprima-sulfametoxazol en San Isidro en el año 2006.

Para *Salmonella typhi* y *paratyphi*, el metanálisis de Thaver<sup>9</sup> indica que el cloranfenicol no es apropiado; favorece el uso de fluoroquinolonas. Resultados similares se demuestran en Brasil para *Salmonella enteritidis*.<sup>9</sup>

Huang y Du Pont<sup>10</sup> advierten sobre las complicaciones del cloranfenicol pero señalan que la aplasia medular permanece como respuesta idiosincrática. Tsai<sup>11</sup> en su experiencia de 683 niños afectados por infecciones severas causadas por *Salmonella* no *typhi*, encuentra complicaciones graves en 7,9% de casos; la mitad de ellas fue la bacteriemia (57,4%). Los pacientes que no recibieron antibióticos mostraron una evolución más tórpida que los tratados (56,6%). El régimen propuesto fue ceftriaxona o fluoroquinolonas (según edad del paciente). La recomendación de los autores es guiar el uso de antibióticos en base a la duración de la fiebre y a la detección de valores de PCR  $\geq 100$  mg/L. Las cepas aisladas en tres de nuestros pacientes (una con *Shigella* y dos con *Salmonella*) mostraron resistencia *in vitro* a ceftriaxona.

Sorprende el hallazgo de sensibilidades *in vitro* a cloranfenicol. Especulamos que el hecho se debería a su uso muy restringido entre los antibióticos de uso pediátrico. Nuestra decisión de usarlo se basó no solo en las sensibilidades sino en la rápida respuesta clínica observada en los dos pacientes severamente afectados con *Shigella*. El uso de cloranfenicol no exime, más allá de la respuesta obtenida, de verificar minuciosamente la respuesta hematológica de los pacientes en fase aguda como en el seguimiento posterior a largo plazo. No realizamos estudios de concentraciones séricas, como sugieren otros autores.<sup>3</sup> Se advierte ya<sup>12</sup> sobre resistencia de algunas cepas de *Shigella*, *Salmonella* y *E coli* a ceftriaxona y a fluoroquinolonas. El texto de Pediatría de Voyer, incluye el uso de cloranfenicol en este tipo de infecciones.<sup>13</sup>

## CONCLUSIONES

El uso de cloranfenicol en infecciones entéricas severas en la edad pediátrica garantiza el éxito terapéutico clínico cuando las sensibilidades al antibiótico aconsejan su uso. Sin embargo, el mismo debe ser cauteloso debido a los efectos adversos potenciales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Argentina de Pediatría [http://www.sap.org.ar/staticfiles/cd\\_neo/drogas/c/c9.htm](http://www.sap.org.ar/staticfiles/cd_neo/drogas/c/c9.htm)
2. International for Research on Cancer: Monographs on the Evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. 1990; 50: 169-72.
3. Farfán M, Flores O, Navarro N, Prado V, Mora G, Toro C. Caracterización molecular de mecanismos de resistencia a cloranfenicol en cepas de *Shigella flexneri* en niños chilenos con diarrea aguda. *Rev Med Chile* 2002;130 (3): 1-7.
4. Ogunlesi TA, Okeniyi JAO, Oyelami OA. Pyogenic meningitis in Nigeria. *Indian Pediatrics* 2005; 42: 1019-23.
5. Ismail R, Teh LK, Choo EK. Chloramphenicol in children: dose, plasma levels, and clinical effects. *Annals Trop Pediatr* 1998; 18 (2): 123-8.
6. World Health Organization 2005. Pocket Book of Hospital Care for Children. Guidelines for the Management of Common Illnesses with Limited Resources.
7. Fuller DG, Duke T, Shann F, Curtis N. Antibiotic treatment for bacterial meningitis in children in developing countries. *Annals of Tropical Paediatrics* 2003; 23: 233-253.
8. Ayala Torales S, Moreno RP, Araguas JL, Caprotta CG, Pena RM. Shock séptico por *Shigella flexneri*. *Arch Argen Pediatr* 2006; 104 (4):351-3.
9. Dlicato ER, Graton Mikcha JM, Fernandes SA, Sanchez Pelayo J. Resistance profile to antimicrobials of *Salmonella* spp isolated from human infections. *Brazilian Arch Biol Technol* 2004; 47 (2): 193-7.
10. Huang DB, Du Pont HL. Problem pathogens: extra-intestinal complications of *Salmonella enterica* serotype *typhi* infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 341-8.
11. Tsai MH, Huang YC, Lin TY, Huang YL, Kuo CC, Chiu CH. Reappraisal of parenteral antimicrobial therapy for nontyphoidal *Salmonella enteric* infection in children. *Clin Microb and Infection* 2011; 17 (2): 300-5.
12. Pickering LK. Limitations of antimicrobial therapy for enteric infections. *Clinical updates in Infect Dis* 2003; VI (3): 1-4. (accesible en [www.nfid.org](http://www.nfid.org)).
13. Santarcángelo S. Diarrea aguda. En: Voyer LE, Ruvinsky RO, Cambiano CAT (eds): *Pediatría* (2° Ed). Ediciones Journal. Buenos Aires 2003; pp: 622-8.