

CLORANFENICOL Y MEDULA OSEA *

SAMUEL MORONES
Académico de número

Conforme se dispone de mayor experiencia en el manejo de la cloromicetina, se van planteando problemas que inicialmente no se sospecharon.

A este medicamento ya se le van señalando inconvenientes de diversas índoles: su dudosa especificidad como erradicador de las infecciones por salmonelas, causantes de anemias hipoplástica y aplástica, generador de agranulocitosis, etc.

A mi manera de ver las cosas, el primer inconveniente es el más serio; durante algunos años se tuvo la impresión de haber llegado a la cura completa y específica de la tifoidea; hace algunos meses, y en el seno de esta Academia, expresamos nuestras dudas respecto a la eficacia de la droga en la totalidad de los casos de dotientería y aun referimos complicaciones perforativas del aparato digestivo acontecidas en pleno tratamiento con el cloranfenicol.

Algunos de los académicos expresaron su opinión en el mismo sentido y añadieron que, al parecer, el tratamiento es sólo de blanqueo y no de base, y que como este tipo de salmonelosis es una infección bacteriana intracitoplásmica y la droga no penetra en las células, sólo suprimía algunos síntomas del padecimiento, el que seguía su marcha en forma silenciosa.

La frecuencia de las recaídas (27 por ciento) en pacientes sometidos a la acción de la droga durante 12 días a razón de 3 gramos por 24 horas, nos ha inducido a seguir una práctica que consiste en dejar que la infección evolucione fuera de cualquier influencia terapéutica del cloranfenicol durante dos semanas, y hasta ese momento, cuando se supone que los procesos biológicos defensivos están considerablemente avanzados, se suministra el medicamento con vistas a reducir el período de duración y consolidar la cura.

En un lote de 76 enfermos manejados con este criterio no hemos registrado relapsos; una vez que se amplíe la estadística, y caso de obtener los

* Trabajo reglamentario leído en la sesión del 15 de octubre de 1952.

mismos resultados, se tendrá derecho a pensar que el tratamiento de erradicación del mal hay que confiarlo en parte a las respuestas inmunitarias del organismo frente a la infección y en parte al cloranfenicol.

Este método curativo tendría varias ventajas: cura certera del padecimiento y tratamientos breves desde el punto de vista del suministro de la droga, y por lo tanto dos consecuencias: reducción del costo, factor muy importante dado el precio del medicamento, y posible prevención de complicaciones como anemias y agranulocitosis, ya que estas hemopatías se piensa que las puede producir la cloromicetina, aunque sólo en el transcurso de tratamientos muy prolongados.

A muchos medicamentos de uso amplio y diario se les ha señalado la posibilidad de motivar cuadros de discrasias sanguíneas tan graves (a veces fatales) como la agranulocitosis.

En 1931 Kracke sugirió la peligrosidad del piramidón y de aquellas drogas que contienen el anillo benzeno, particularmente si está en combinación con el grupo nitrógeno, amino o nitrato.

En Dinamarca se tiene una amplia experiencia a este propósito y se ha logrado hacer casi desaparecer este tipo de lesiones de la médula ósea roja desde que fué prohibido completamente el uso de la aminopirina.

Años más tarde, la misma peligrosidad se pensó que tenían las sulfonamidas, especialmente cuando eran suministradas en forma intermitente, que llevaba a la hipersensibilidad, o después de tratamientos muy prolongados. Con el advenimiento de la penicilina se encontró el tratamiento eficaz de las citadas agranulocitosis.

Por lo que toca a la cloromicetina, desde que se supo que en su fórmula clínica contenía el radical nitrobenzeno, Smadel llamó la atención respecto a su posible acción tóxica sobre el aparato hematopoyético.

Pronto empezaron a aparecer reportes sobre los posibles efectos mielotóxicos del cloranfenicol, pero no se tenía argumentación sólida para achacarle la responsabilidad exclusiva.

Dameshek reportó un caso fatal de anemia aplásica acaecido después de un tratamiento largo con cloromicetina en un enfermo con acné facial. En 1952 se habló de otro deceso por anemia hipoplásica en circunstancias similares a la anterior. Sin embargo, la mayor parte de estudios a este propósito son del tipo de "comunicaciones personales"; no se dispone de información clínica hematológica y farmacológica a satisfacción.

Parece ser que esos ataques a la médula ósea han aparecido después de la administración prolongada e intermitente de la droga.

Frente a estas informaciones vagas, y no muy bien respaldadas, está la gran experiencia que actualmente se tiene sobre el manejo del medicamento,

experiencia en la que se puede apoyar la idea enfática de que en muchos casos (millones) no se han registrado datos de sufrimiento medular, lo que autoriza a pensar, mientras no se disponga de sólida información, que las reacciones hematológicas referidas ocupan hasta la fecha un por ciento no definido, pero de todas maneras ínfimo; dichas reacciones pueden tener como causa, no solamente la acción tóxica del medicamento, sino elementos bacterianos asociados que por sí solos pueden provocar las hemopatías referidas, o también motivos de idiosincrasia que hablarían más de factores individuales que generales.

Sin embargo, y a pesar de que en la actualidad no tenemos recursos que aclaren el problema en discusión, el médico debe contar con ese posible riesgo al manejar el medicamento, sobre todo en el curso de tratamientos muy prolongados, razón por la cual la prescripción terapéutica debe ser muy juiciosa, respaldada por un diagnóstico exacto y por una posología adecuada. A propósito de diagnósticos correctos y previos a la prescripción del cloranfenicol, no está por demás aclarar que en nuestro medio, y frente a estados febriles mal definidos, se echa mano en forma sucesiva de todos los antibióticos, entre ellos el que nos ocupa, y si posteriormente no se registra mejoría o alivio, entonces se piensa en un estudio más hondo. No sólo eso, sino que los citados antibióticos se han popularizado en extremo y se encuentran a disposición de quien pueda adquirirlos; por ese concepto han llegado a formar parte de los remedios caseros, que son manejados por profanos y sin guía del terapeuta idóneo. Esta circunstancia no solamente invalida estudios paraclínicos tan básicos como el hemocultivo, sino que eventualmente, al producirse un accidente mielotóxico, no habría elementos de juicio para deslindar responsabilidades.

Por mi parte, creo tener argumentos para poner en tela de juicio la capacidad agresora del cloranfenicol sobre la medula ósea roja. En un lote de 473 enfermos de dotientería, tratados hasta su curación con un promedio de tres gramos al día de cloromicetina durante dos semanas, nunca he registrado clínica ni hematológicamente datos positivos respecto al sufrimiento en las funciones de la medula que puedan hacer pensar en anemias o agranulocitosis. Las biometrías hemáticas fueron practicadas al iniciarse el tratamiento, en el transcurso del mismo y al finalizarlo, a un ritmo de cada 72 horas. Esta información es muy ilustrativa. Se conoce perfectamente la acción mielotóxica de las salmonelas durante el proceso tifoídico. La regla es encontrar leucopenias acentuadas y neutropenias marcadas que hablan del sufrimiento medular; en esas condiciones, si la cloromicetina tuviera una acción tóxica bien definida sobre este aparato de la hematopoyesis, encontraría el terreno propicio para desencadenar las complicaciones

hematológicas a que he venido haciendo referencia. Los hechos se apartan, por lo que hemos visto, de esta posibilidad.

Desde luego, se requiere una información más a fondo de lo que acontece, y por ese motivo se ha iniciado un estudio en los enfermos tifoídicos internados en el pabellón 28 del Hospital General, a mi cargo, en los que antes, durante y después del tratamiento con la droga tantas veces citada se practican medulogramas con vistas a conocer básicamente las posibles perturbaciones de la medula. Dicha investigación la ha practicado el Dr. Jorge González Guzmán en cinco enfermos y no ha encontrado datos de que el órgano sufra más o menos de lo que ya se sabe que provoca la salmonelosis por sí sola; claro está que el número de observaciones, tan limitado, no autoriza a formular conclusiones. Solamente lo refiero como un adelanto de lo que se va a hacer en mayor escala (100 casos cuando menos); ya en esas condiciones se podrá dar una contribución estimable para esclarecer el problema, que por ahora permanece dentro de los límites de lo hipotético.

RESUMEN

El trabajo discute el posible efecto mielotóxico del cloranfenicol y señala que, a pesar de las consideraciones teóricas, el autor no ha encontrado que dicho efecto sea de consideración, al menos en su experiencia personal. No obstante, es un factor que debe tomarse en cuenta para el uso juicioso de la droga.

Además, como los antibióticos detienen el proceso de la fiebre tifoidea, pero no lo yugulan, su uso indiscriminado es perjudicial, ya que conduce a recaídas. El autor propone que se trate al cuadro tifoídico, durante dos semanas, por el tratamiento habitual antes de los antibióticos, y entonces se empiece a dar la droga, con el objeto de que el organismo haya tenido tiempo de elaborar sus anticuerpos.

SUMMARY

The author discusses the possible myelotoxic effects of chloranfenicol and states that, notwithstanding the theoretical considerations, he has never found such reaction, in his personal experience, to be of real concern.

Nevertheless, it is a risk which the attending physician should always bear in mind. Furthermore, since chloranfenicol merely arrests the process of typhoid fever, but is not a real cure of it, the author recommends the following technic to avoid relapses:

Start treating the disease as it was done before the advent of antibiotics for a period of two weeks, so that the organism might have time to elaborate its antibodies, and start the drug after such period. He claims no recurrences with such method.

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DOCTOR MORONES

M. SALAZAR MALLÉN
Académico de número

Muy oportuno me parece el trabajo que ahora nos presenta el doctor Samuel Morones. Desde que en 1948 se introdujo la cloromicetina en el tratamiento de ciertas infecciones humanas, la droga ha sido empleada extensamente, constituyendo todavía, sin disputa, el mejor recurso en casos de infección por *Eberthella typhosa* (*S. typhosa*).

El autor apunta en primer término las limitaciones del agente quimioterápico que nos ocupa, como específico antisalmonelósico, y relata los frecuentes casos de recaídas (27 por ciento) y los ejemplos de perforaciones intestinales sobrevenidas en el curso mismo del tratamiento. Smadel y sus colaboradores han tenido más fortuna que el doctor Morones, en lo tocante a evitar las recaídas, posiblemente debido al empleo más prolongado (14 días) de la substancia. Aunque todavía habría que considerar la posibilidad de que ciertos factores, como mejor hospitalización, alimentación apropiada, etc., favorecieran a los enfermos tratados por el médico norteamericano, sería interesante saber si la estadística del doctor Morones se refiere a enfermos de clientela privada o del Hospital General.

En cuanto a que la cloromicetina constituye un tratamiento "de blanqueo" en virtud de que la tifoidea es un tipo de infección intracitoplásmica, es argumento interesante y cuyas pruebas convendría conocer, ya que químicamente, la substancia es muy semejante al aminoácido fenilalanina, y no parece, no me lo parece a mí al menos, que existan obstáculos *a priori* para su paso al interior de las células; por otra parte, hay que recordar que en infecciones por gérmenes típicamente intracelulares (rickettsias) el cloranfenicol tiene valor manifiesto, el cual ha sido reconocido inclusive en casos de infecciones por virus, como el tracoma (Pijoán).

En mi opinión, el mayor inconveniente de una droga (o de un tratamiento en general) no consiste en su falta de eficacia, sino en los efectos perjudiciales que sobre el organismo pueda tener. Admitiendo, pues, sin

conceder, la validez de las dudas del doctor Morones respecto de la eficacia de la cloromicetina en el tratamiento de la tifoidea (aunque muy moderadamente el autor mismo insiste en que se trata solamente de demostrar que la droga no extiende sus beneficios a todos los casos), vale la pena pasar a discutir la muy importante segunda parte del trabajo, o sea la relativa a los efectos del cloranfenicol sobre la medula ósea.

Ya desde sus primeros trabajos, Smith y colaboradores reiteraron el efecto anemiantes de la droga, y Smadel advertía que la existencia del nitrógeno, unido al benceno en su fórmula, obligaba a tomar como posible un efecto hematotóxico.

Volini primero y Gill y Rich después informaron sobre las alteraciones hemáticas consecutivas al empleo de la cloromicetina, sucediéndoles los casos de Hargraves y colaboradores (primera mención de la hepatitis precediendo a la hemopatía), los de Rheingold y Spurling, de Claudon y Holbrook, de Smidel, de Cartwright y Wintrobe, de Sturgeon, de Cone y Abelson, de Hawkins y Lederer, etc. Es interesante apuntar que por lo menos dos distinguidos hematólogos han participado en el estudio de algunos casos de anemia aplásica imputados al uso del cloranfenicol (Wintrobe y Dameshek).

El doctor Morones está en lo justo al considerar que la proporción de accidentes tóxicos consecutivos al empleo de la droga debe considerarse, dado su tan extendido uso, como muy bajo. No estoy, sin embargo, de acuerdo en que pueda ponerse en duda el hecho de que la cloromicetina es un agresor de la medula, aunque tengamos que añadir que este efecto tóxico sólo ha de manifestarse en los sujetos predispuestos, quienes, por fortuna, constituyen minoría. Si en 473 enfermos con tifoidea tratados con cloromicetina, el autor no observó cambios hemáticos sugestivos de toxicidad o comparables a los relatados en la literatura, ello no quiere decir que la toxicidad no exista. La penicilina, por ejemplo, ha provocado por lo menos seis muertes y, dado su empleo tan extenso y su baratura, puede decirse que la droga ha sido aplicada a algunos centenares de millones de individuos, de donde el afortunado bajo índice de mortalidad imputable a la penicilioterapia; en México, en donde no se ha reportado caso mortal alguno, yo he conocido dos de choque anafiláctico grave; pero en Inglaterra, en Grecia y en los Estados Unidos, las muertes por penicilina han quedado ciertamente verificadas. Podemos estar de acuerdo en decir que la cloromicetina es relativamente poco tóxica para la medula, pero pese a no observar casos de pamieloptisis después del empleo de la droga, no podemos afirmar que ésta no pueda producirse, ya que no hay duda que en otras latitudes se ha producido.

Lo desconcertante o desorientador consiste, probablemente, en que los compuestos nitro y el benzol mismo, no actúan inmediatamente; los síntomas aparecen semanas, meses y hasta años después de la exposición (Wintrobe); así, en el caso de Cone y Abelson, los síntomas hemáticos mortales aparecieron al mes del empleo de dos gramos de cloromicetina; en los enfermos estudiados por los autores ingleses (Hawkins) la hepatitis se manifestó a los 39 días, la púrpura a los 86 días y la muerte con panmieloptisis a los 135 días de empleada la droga. Hay ejemplos de plazos todavía más prolongados, pero con los mencionados se explica bien que el autor no haya observado cambios hemáticos durante y al terminar el empleo de la cloromicetina. Ello constituiría más bien una excepción, y tanto pensamos así que no nos hemos atrevido a publicar el caso de una enferma vista con el doctor Chávez Montes, en la cual la administración de 250 mg. de cloromicetina fué seguida, al cabo de cuatro horas, de una disminución significativa de los leucocitos. La dificultad consiste en que el cloranfenicol parece actuar como tóxico directo y, por lo tanto, su mecanismo de acción no es superponible al del piramidón, del sedormid y de la quinidina, por ejemplo, en los cuales participa un mecanismo inmunológico, con reacción inmediata (una vez que ha tenido lugar la sensibilización); aunque es posible que la droga que nos ocupa pueda dar lugar a accidentes hemáticos por toxicidad directa (los habituales) o indirecta (más raros, tal vez benignos), en este mismo sentido obraría el hecho de que el ACTH y la cortisona no han tenido prácticamente efecto sobre los casos de intoxicación comunicados.

Dada la vasta experiencia y el buen juicio clínico del doctor Morones, sería ventajoso que proyectara exploraciones hematológicas prolongadas en los enfermos por él tratados, así como en los que estudia o estudiará el doctor González Guzmán.

Me parece muy digno de elogio el aserto de que el mejor tratamiento de las enfermedades depende siempre del diagnóstico correcto y de la selección juiciosa de los agentes por emplear: la automedicación, cuando se trata de sustancias con toxicidad conocida, constituye un serio peligro para el paciente y un motivo de justificado temor para el médico, ya que, como muy bien dice Dameshek, el que el riesgo sea mínimo no excluye al médico de responsabilidad, puesto que las alteraciones observadas son tan graves como resistentes al tratamiento.

Felicito al doctor Morones por haber traído a nuestra corporación sus interesantes opiniones y experiencias acerca de asunto de tanta actualidad e importancia.