

INFLUENCIA DEL CLORANFENICOL SOBRE LA BIOMETRIA HEMATICA DEL NIÑO*

ANTONIO PRADO VÉRTIZ**
Académico de número

I. OBJETO Y FINES DEL ESTUDIO:

El cloranfenicol es un antibiótico de gran actividad contra una enorme variedad de microorganismos patógenos. Primitivamente extraído de un actinomiceto llamado *Streptomyces venezuela*¹ es identificado posteriormente como un compuesto nitroaromático (1-para-nitrofenil-2-dicloracetoamido-1-3-propanodiol) y obtenido por métodos sintéticos^{2, 3}. Se le administra en la práctica habitual por las vías oral y rectal y se absorbe por el intestino dando lugar a una concentración sanguínea bacteriostáticamente útil, en el curso de las seis primeras horas⁴. Se difunde por todos los líquidos del organismo⁵, traspasando aun la barrera placentaria⁶. Se excreta por la orina a grandes concentraciones⁷ y a las dosis comunes (25 a 100 mg. por kilo de peso) no es tóxico para el organismo humano⁸.

En varias publicaciones científicas (Referencias 9 a 20) se han venido relatando casos —a veces fatales— en los cuales la ingestión de la droga produjo en los niños diversas discrasias sanguíneas. Por ser el uso del cloranfenicol sumamente extendido en pediatría por su excelente acción sobre algunas bacterias y rickettsias y, puesto que los reportes publicados han sido de casos aislados (algunos sin control hospitalario) y en los cuales la casualidad u otra medicación o padecimiento anterior pudieran haber sido los causantes directos del trastorno sanguíneo, y como nunca había sido estudiado el punto de vista de la acción de la droga sobre un lote de niños suficientemente grande para establecer conclusiones estadísticas, creímos de utilidad el presente estudio de las modificaciones que el uso terapéutico del cloranfenicol pudiera ocasionar en la biometría hemática del niño.

* Trabajo de ingreso leído el 23 de junio de 1954.

** Con la colaboración en la manufactura de las biometrías hemáticas de la señorita Bertha Guerra, pasante de Químico Biólogo.

2. MATERIAL Y MÉTODOS DE TRABAJO:

Para hacer el estudio se contó con un lote de 50 niños, 22 del sexo femenino y 28 del masculino, internados en las Salas del Hospital Infantil de la Ciudad de México, bajo los diagnósticos de fiebre tifoidea (46 casos) y diarrea enteral infecciosa (cuatro casos). La edad de los pacientes varió de seis meses a 12 años de edad según se expresa en la *gráfica adjunta* (número 1), en que se encuentran agrupados los pacientes por número de casos y por edades. A su ingreso al Hospital sufrieron, junto con las otras pruebas o técnicas de laboratorio encaminadas a establecer el diagnóstico correspondiente: práctica de una biometría hemática completa, numeración de plaquetas, determinación del hematocrito y velocidad de sedimentación eritrocítica. Una vez hecho el diagnóstico y estando indicado como agente curativo el cloranfenicol, fueron sometidos a esta terapéutica, a la dosis uniforme de 50 miligramos por kilo de peso, excluyendo toda otra medicación (transfusión de sangre o plasma, vitamínicos, hematínicos, etc.) que pudiera alterar la biometría hemática. Todos ellos fueron sometidos igualmente a la alimentación titulada como de rutina para su edad, que se sigue en el Hospital Infantil de México y que proporciona la cantidad suficiente (de acuerdo con las leyes de la alimentación) de agua, proteínas, grasas, hidratos de carbono, minerales y vitaminas. Los casos que, por su estado especial durante el curso del tratamiento, requirieron transfusiones de sangre, plasma, operaciones, intervenciones u otras medicaciones, fueron excluidos del estudio. Al terminar su tratamiento, que tuvo una duración mínima de 10 días, se volvió a practicar a cada niño: biometría hemática completa, numeración de plaquetas, determinación del hematocrito y velocidad de sedimentación eritrocítica. Los datos recogidos fueron anotados en el protocolo que se adjunta como "antes" y "después" del tratamiento, señalando la diferencial encontrada con signo + ó — según su caso. La técnica de la biometría, numeración de plaquetas, determinación de hematocrito y sedimentación eritrocítica fue la habitual en el laboratorio de Análisis Clínicos del citado Hospital. Para la manufactura e interpretación de las fórmulas y de los resultados estadísticos se contó con la cooperación del Departamento de Bioestadística del Hospital Infantil bajo la dirección del Profesor A. Redondo según los siguientes métodos:

Se llevaron a cabo los cálculos formando grupos de frecuencia con el objeto de utilizarlos para la representación gráfica. El promedio aritmético se

calculó con la fórmula $M = \frac{P.M. \times F}{N}$ donde P.M. es el punto medio

del grupo, F es igual a su frecuencia y N es el número de casos.

La desviación standard se calculó usando la fórmula

$$\delta \sqrt{\frac{\epsilon \sum f^2 \times F}{N}}$$

donde (δ) delta es igual a la diferencia entre cada P.M. y su promedio aritmético. El coeficiente de variación está calculado por la fórmula

$\frac{\sum f \times 100}{M}$ expresado en por ciento del promedio aritmético; el cual debe

interpretarse en la siguiente forma: un c.v. menor del 25% significa alta representación del promedio aritmético. Valores mayores de éste significan que el promedio va perdiendo representación. El "índice de significación" (I.S.) fue calculado por la fórmula

$\sqrt{\frac{M_1 - M_2}{\delta/M_1 - \delta^2/N_2}}$ inter-

pretada de la manera siguiente: un I.S. menor de 2 es "no significativa"; un I.S. mayor de 2 es "significativa"; si el valor de I.S. es de más de 2.3 recibe el nombre de "altamente significativa". Se entiende al decir "no significativa", que la diferencia encontrada puede deberse al azar y que al decir "significativa" expresamos que la diferencia encontrada no se debe al azar.

RESULTADOS:

1. Hojas del Protocolo (adjunto).
2. Estudio por elementos:

HEMOGLOBINA (Gráfica Núm. 2)

En los 50 casos estudiados disminuyó en 37, aumentó en siete y no hubo cambio en seis. Las disminuciones máximas fueron de 5.6 g. (Núm. 13), 5.6 g. (Núm. 7) y 4 g. (Núm. 40); las demás disminuciones fueron de 1 g. a 1.5 g. El aumento máximo fue de 2.1 g. (Núm. 12) y los demás fueron solamente de 0.5 a 1 g. Los resultados bioestadísticos fueron los siguientes: Promedio aritmético: antes, 11.2 g.; después, 10.3 g. Desviación standard: antes, 1.86; después, 1.49. Coeficiente de

variación (C.V): antes, 16.6; después, 14.5. Índice de significación (i.s.): 2.66. La calificación de los resultados estadísticos puede expresarse como alta representación del promedio aritmético y un índice de significación "Altamente significativo". Puede aceptarse que, después del tratamiento, la hemoglobina descendió 0.9 g. como promedio.

ERITROCITOS

(Gráfica Núm. 3)

Los eritrocitos disminuyeron en 38 casos y aumentaron en 12 casos. La disminución máxima fue de 1.800,000 (Núm. 30); en siete casos de 1.000,000 a 1.240,000, y menores de 1.000,000 en los restantes. Los aumentos siempre fueron menores de 500,000. Los resultados estadísticos son como sigue: promedio aritmético (en millones): antes, 407; después, 3.7. Desviación standard: 0.395; después, 0.54. Coeficiente de variación: antes, 9.7; después, 14.6. Índice de significación: 3.9. Los resultados pueden señalarse como alta representación del promedio aritmético y un índice de significación "significativo". Por consiguiente podemos aceptar que después del tratamiento los glóbulos rojos descendieron 370,000 como promedio.

VALOR GLOBULAR

(Gráfica Núm. 4)

El valor globular disminuyó en 20 casos, aumentó en 28 y no hubo cambio en dos. Los resultados bioestadísticos son los siguientes: promedio aritmético: antes, 85.5; después, 87. Desviación standard: antes, 9.3; después, 8.8. Coeficientes de variación: antes, 10.8; después, 10.1. Índice de significación: 0.83. La calificación estadística es: de que aunque el promedio aritmético es representativo, por su índice de significación no debe de tomarse en cuenta.

SERIE BLANCA. LEUCOCITOS

(Gráfica Núm. 5)

En 21 casos se encontró un aumento de leucocitos en relación con la primera medición, de la siguiente manera: cuatro casos con aumento de cifras de leucopenia a cifras normales. En 10 pacientes con aumento de cifras de leucopenia a cifras menores de 7,000 leucocitos por mm. En siete enfermos hubo aumento de cifras de leucopenia o normales a cifras de leucocitosis.

En 29 casos hubo disminución de leucocitos: en 12 casos disminuyeron de cifras de leucocitosis a cifras normales y en 17 disminuyeron de cifras de leucocitosis o normales a cifras menores de 7,000 leucocitos por mm.

Promedio aritmético: antes, 7,150; después, 7,350. Desviación standard: antes, 2,860; después, 3,100. Coeficiente de variación: antes, 40; después, 42.3. Índice de significación: 3.3. La calificación estadística es de poca representación del promedio aritmético, pero altamente significativo en cuanto a su índice de significación. Podemos afirmar que los leucocitos aumentaron 200 como promedio después del tratamiento.

LINFOCITOS

(Gráfica Núm. 6)

Aumentaron en 31 casos (62%). Disminuyeron en 19 (38%). Estadísticamente se encontró lo siguiente:

Promedio aritmético: antes, 42; después, 50.8. Desviación standard: antes, 14.6; después, 18. Coeficiente de variación: antes, 34.6%; después, 35.4%. Índice de significación: 2.75. El promedio aritmético tiene poca representación; en cambio, el índice de significación es "significante". Como promedio podemos afirmar que, después del tratamiento, los linfocitos aumentaron en 8.8.

NEUTRÓFILOS

(Gráfica Núm. 7)

Esta variedad aumentó en 11 casos (22%), no hubo cambios en dos (4%) y disminuyó en 37 (74%). Los valores estadísticos fueron los siguientes: promedio aritmético: antes, 55; después, 44.3. Desviación standard: antes, 17.2; después, 17.6. Coeficiente de variación: 34.3 y después, 40. Índice de significación: 3.1. Interpretación estadística: altamente significativa. Como promedio podemos afirmar que los neutrófilos descendieron, después del tratamiento, en 10.7 por ciento.

MONOCITOS

(Gráfica Núm. 8)

Después del tratamiento cloromicetínico aumentaron en 27 casos (54%), no hubo cambio en ocho (16%) y disminuyeron en 15 (30%). Estadísticamente se encontraron los siguientes valores: promedio aritmético: antes, 3.3; después, 3.7. Desviación standard: antes, 1.8; después, 2. Coeficiente de variación: antes, 54; después, 54. Índice de significación: 0.93. Estadísticamente es *no* significativa. El promedio fue de un aumento, después del tratamiento, de sólo 0.4%.

EOSINÓFILOS

(Gráfica Núm. 9)

Al terminar el tratamiento se encontró un aumento en 23 casos (46%), no hubo cambio en 18 y disminuyeron en nueve (18%). Promedio aritmético: antes, 2.5; después, 2.42. Desviación standard: antes, 1.5; después, 1.05. Coeficiente de variación: antes, 60; después, 43. Índice de significación: 0.198. Calificación: "No significativa". El promedio de cambio fue sólo de 0.08.

BASÓFILOS

(No hubo cambio apreciable)

PLAQUETAS

(Gráfica Núm. 10)

En la segunda biometría se encontró que aumentaron en 43 casos (86%), disminuyeron —pero sin llegar nunca a cifra de plaquetopenia— en siete casos (14%) y no hubo cambio en dos (4%). Promedio aritmético: antes, 194,000; después, 236,000. Desviación standard: antes, 118; después, 107. Coeficiente de variación: antes, 61; después, 45.5. Índice de significación: 1.9. Clasificación: "Significante". El promedio de aumento fue de 42,000 plaquetas en 50 casos.

CLASIFICACIÓN DE SCHILLING:

Mielocitos: Antes del tratamiento sólo reportó la biometría la presencia de ellos en la proporción de 1 en tres casos. Después de la biometría aparecieron en proporción de 1 ó 2 en siete casos. El promedio aritmético fue de antes, 0.06; después, de 0.10, sin tener significación estadística alguna.

Juveniles: Sólo aparecieron 3 en el caso Núm. 1, después del tratamiento.

En banda: antes de la medicación aparecieron en 43 casos; después solamente en 40. El promedio aritmético fue: antes, 6.15; después, 3.74. Desviación standard: antes, 4.32; después, 1.78. Coeficiente de variación: antes, 70; después, 47.6. Clasificación estadística: "altamente significativa". Como promedio podemos afirmar que los neutrófilos en banda disminuyeron en 2.39.

Segmentados: Al efectuar la segunda biometría se encontraron los siguientes cambios: aumentaron en 16 casos (32%), disminuyeron en 33 casos (66%) y no hubo cambio en uno (2%). Estadísticamente, el promedio aritmético fue: antes, 50.3; después, 43.5. Desviación standard: 16.2; después, 16.8. Coeficiente de variación: antes, 32; después, 38.6. Índice de significación: 2.03. Clasificación: "significante". El promedio indica una disminución, después del tratamiento de 6.8.

Índice de Schilling: No hubo desviación a la izquierda ni antes ni después del tratamiento. Los índices respectivos fueron: antes, 0.0123; después, 0.0091.

Disminución conjunta de cifras en las series roja, blanca y trombocitaria después del tratamiento: se presentó en cuatro casos (Núms. 19-38-42-47). En todos ellos antes del tratamiento existía anemia con hipocromía, la cual aumentó ligeramente después del tratamiento. En un sólo caso había leucopenia (Núm. 19) antes del tratamiento, la cual descendió aún más. En dos había leucocitosis previa que volvió a lo normal después del tratamiento.

ANÁLISIS DE ESTOS CASOS

CASO NÚM. 19. L.R.M. 12 años de edad. Diagnóstico: tifoidea. Antes del tratamiento existían: anemia, hipocromía, leucopenia e hiperplaquetosis. Después: aumento de la anemia, aumento de la leucopenia, neutropenia. Disminución del número de plaquetas, pero aún dentro de límites normales.

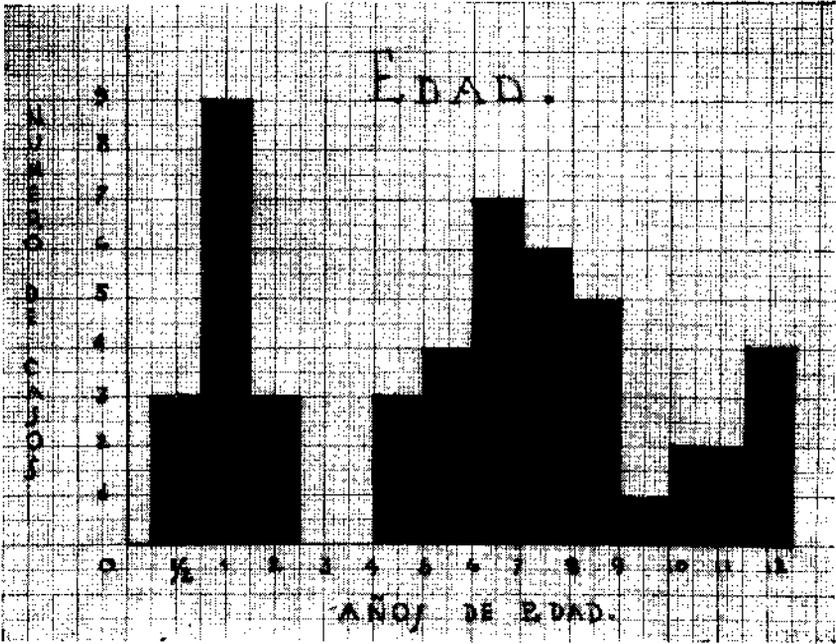


Gráfico 1

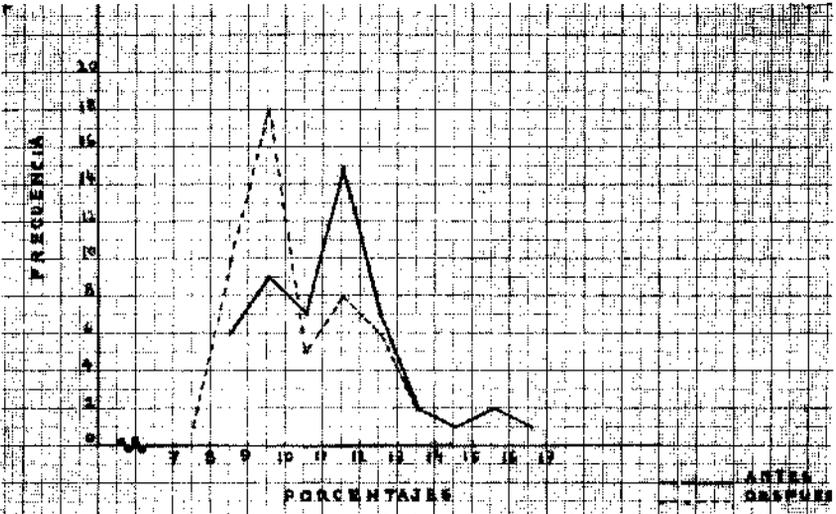
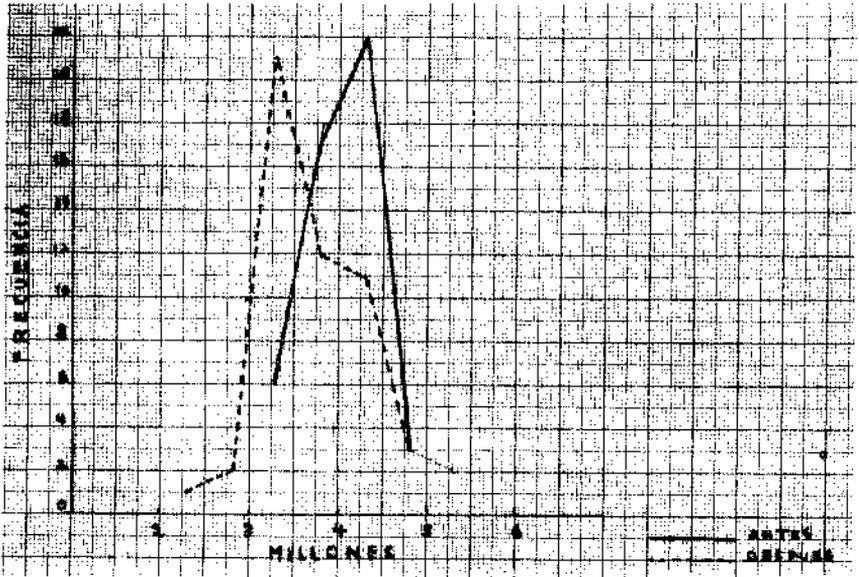
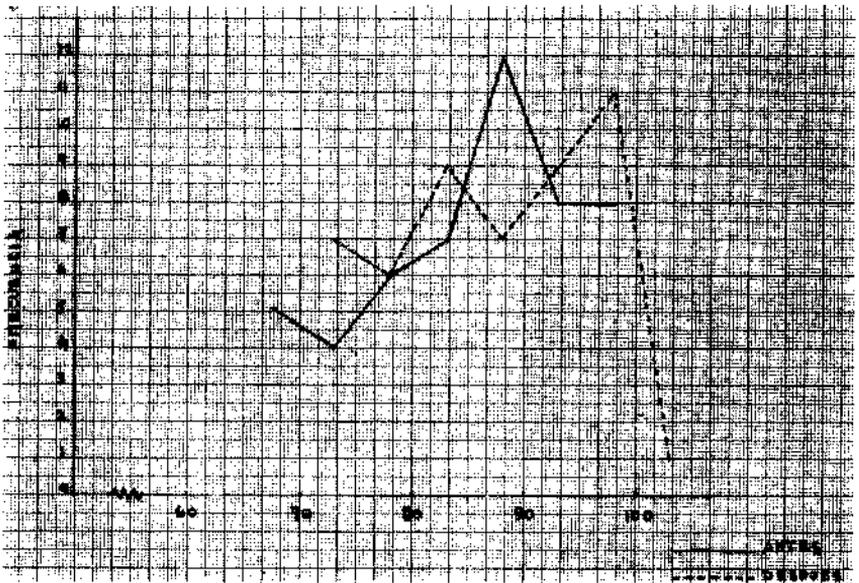


Gráfico 2



Gráfica 3



Gráfica 4

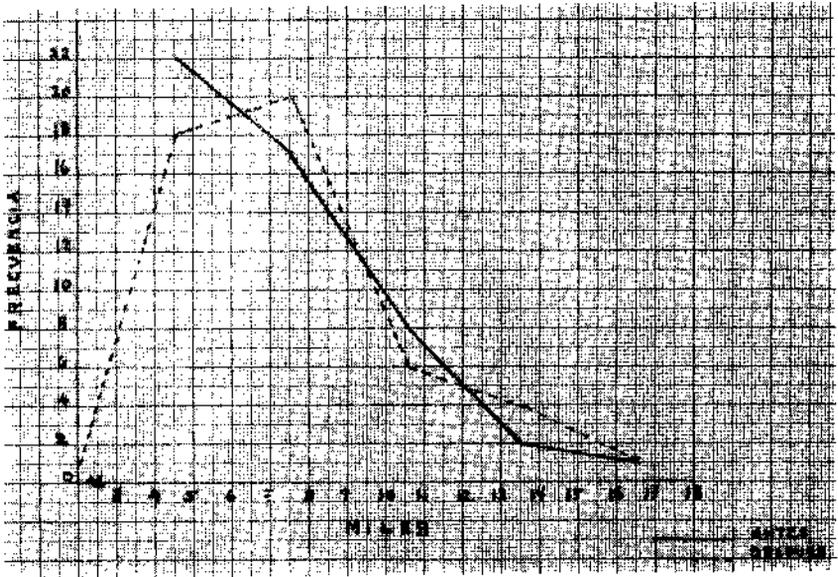


Gráfico 5

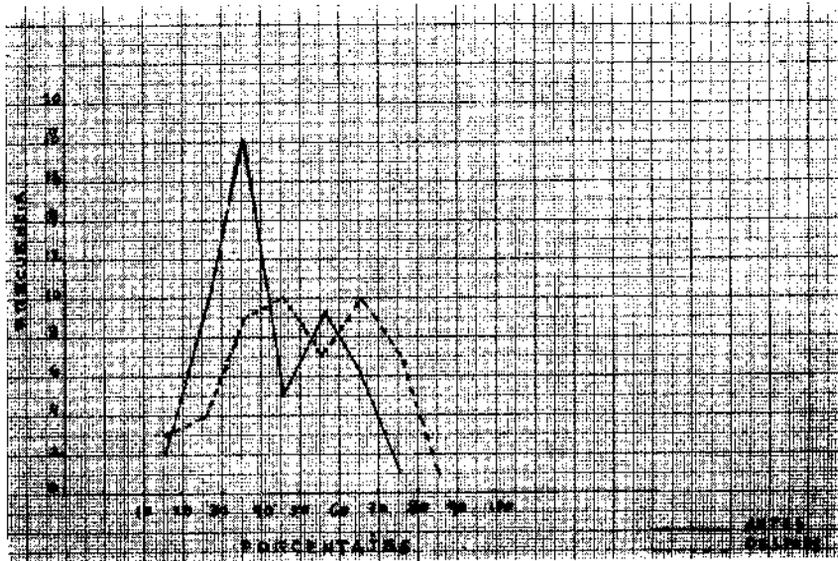
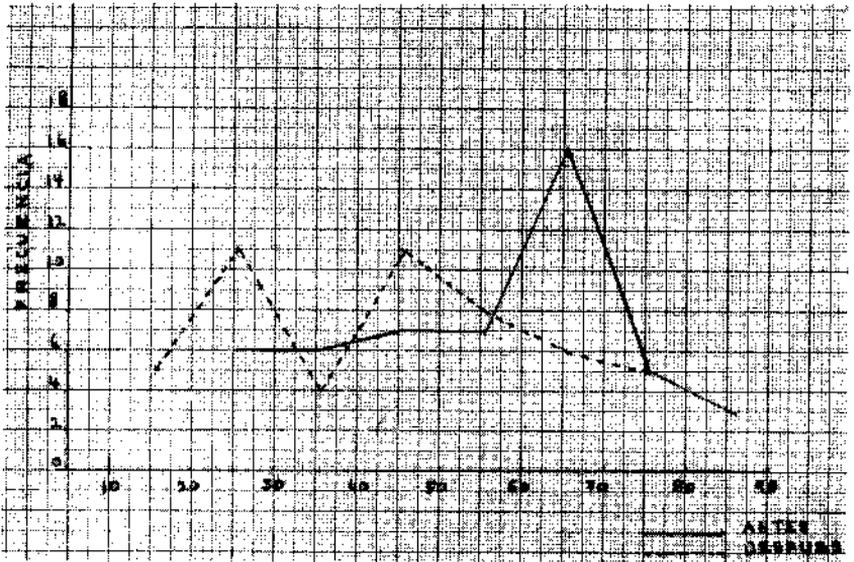
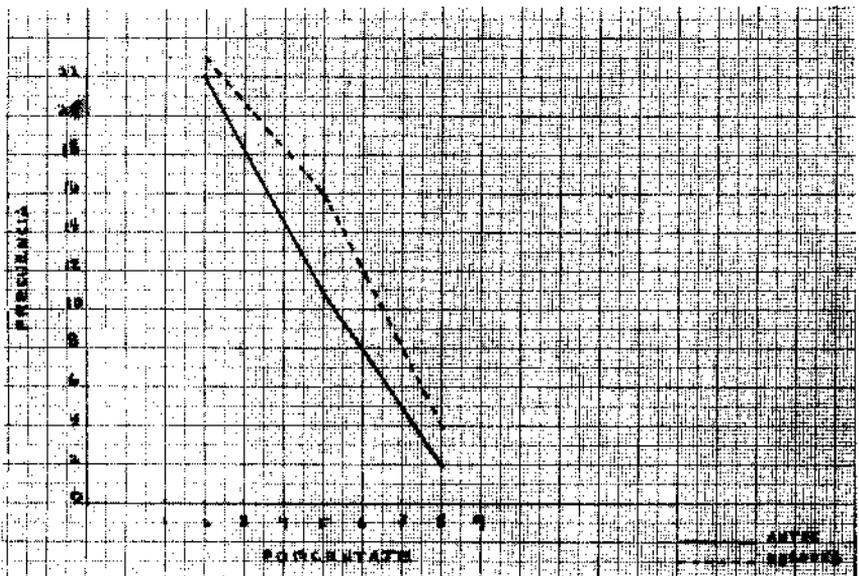


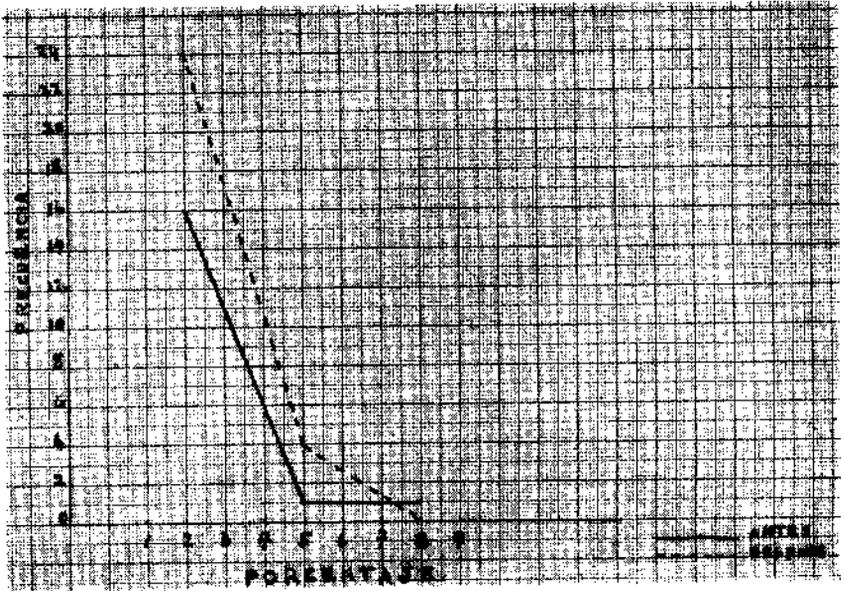
Gráfico 6



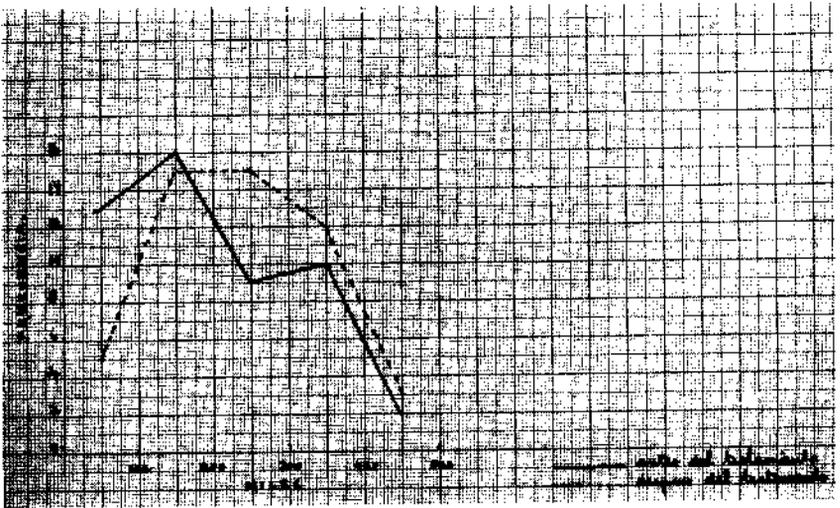
Gráfica 7



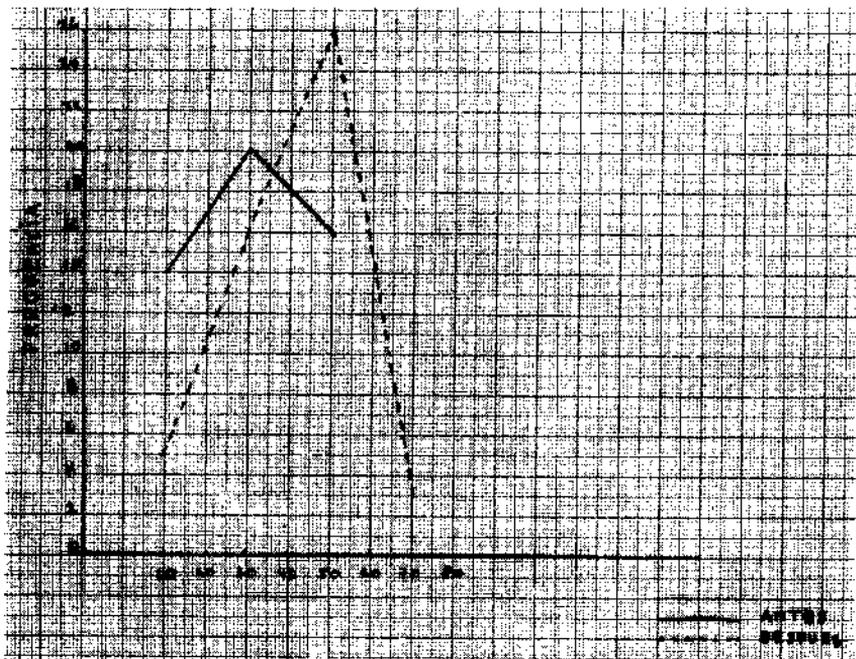
Gráfica 8



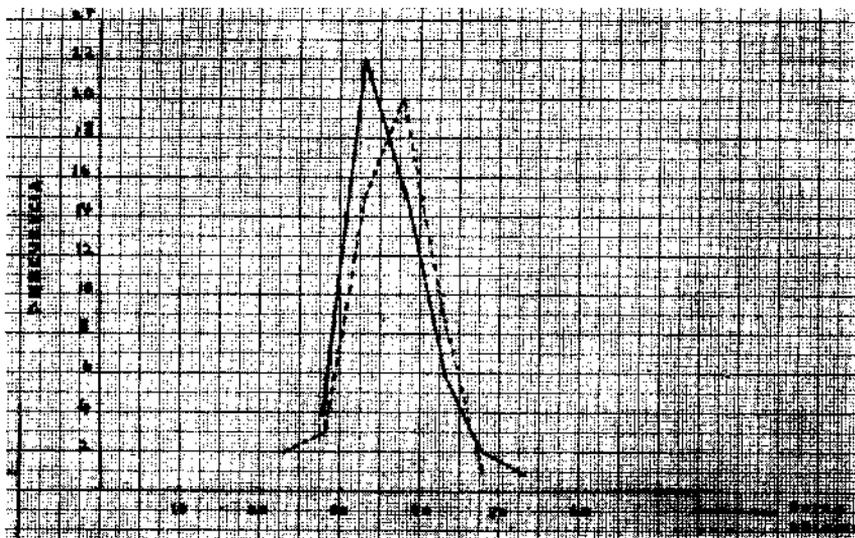
Gráfica 9



Gráfica 10



Gráfica 11



Gráfica 12

CASO NÚM. 22. V.G. 10 meses de edad. Diagnóstico: diarrea enteral infecciosa. Antes: anemia, leucocitosis, neutropenia, hiperplaquetosis. Después, anemia prácticamente igual. Leucopenia discreta. Aumento de la neutropenia. Aumento de plaquetas.

CASO NÚM. 38. C.I. 1 año. Diagnóstico: diarrea enteral infecciosa. Antes: anemia e hipocromia discretas. Cifra normal de leucocitos. Aumento de plaquetas. Después: aumento de la anemia, disminución de leucocitos, pero dentro de límites normales, disminución de plaquetas.

CASO NÚM. 42. G.M.M. 6 años. Diagnóstico: tifoidea. Antes: anemia, hipocromia, cifra normal de leucocitos, neutropenia e hiperplaquetosis. Después: discreto aumento de la anemia e hipocromia, leucopenia, mejoría de la neutropenia y disminución de plaquetas, pero conservándose en límites normales.

Todos estos enfermitos, al suspender el tratamiento, fueron vigilados especialmente desde el punto de vista de anemia aplásica u otra discrasia sanguínea, tanto desde el punto de vista clínico como hematológico. Todos recuperaron las cifras normales y fueron dados de alta, controlando sus biometrías cada mes, sin que hasta la fecha se haya presentado alteración hemática alguna.

SEDIMENTACIÓN (Gráfica Núm. 11)

Antes del tratamiento se encontró acelerada la velocidad de sedimentación eritrocítica en todos, menos en seis de los niños observados. Corregida la cifra por el método de Wintrobe se encontró corroborado este dato. Después del tratamiento estos seis casos respondieron con un aumento de la velocidad de sedimentación. De los 50 casos en conjunto, después del tratamiento, se encontró que había aumentado la cifra en 29 casos de sedimentación espontánea (30 con la corrección de Wintrobe). Disminuyó la velocidad en 18 casos por sedimentación espontánea (15 en la corrección por el método de Wintrobe). Permaneció igual, es decir, acelerada, en cuatro casos por sedimentación espontánea y corregida por el Wintrobe, cinco casos. Estadísticamente el promedio aritmético fue: antes, 30.8; después, 40.7. Desviación standard: antes, 11.9; después, 14.2. Coeficiente de variación: antes, 38.6; después, 35. Índice de significación: "altamente significativo". El promedio de aumento fue de 9.9.

En todos los casos al fin del tratamiento hubo mejoría clínica. El 80 por ciento los niños se encontraban afebriles, por lo que no encontramos explicación alguna sobre este aumento de la sedimentación encontrado en la segunda investigación.

HEMATROCITO (Gráfica Núm. 12)

El hematrocito, antes del tratamiento, se encontró normal (de 35 a 39) en 20 enfermitos; elevado (más de 39) en 12 casos, y disminuido (menos de 35) en 16 pacientes. La cifra máxima encontrada fue de 47, la cifra mínima de 28. Después del tratamiento aumentaron las cifras de hematrocito en 27 casos. Disminuyeron en 21 y se conservaron igual en dos. Debemos de hacer notar que las cifras encontradas de menos 31, volvieron a lo normal después del tratamiento. Estadísticamente

se encontró: antes, 36.3; después, 36.5. El coeficiente de variación fue de 14.3 por ciento antes, y de 14 después; con un índice de significación de 0.18 y con una clasificación de "no significante". Si se usan los promedios de eritrocitos y los del hematocritos encontramos que el volumen globular medio antes del tratamiento era de 0.89 y que después de él, aumentó a 0.98.

INTERPRETACION GENERAL DE LOS RESULTADOS

Serie roja:

Si observamos los casos en particular o tomamos el promedio, nos encontramos que después del tratamiento cloromicetínico descendió ligeramente la cifra de glóbulos rojos y la de hemoglobina. Pero ante este hecho debemos de hacer notar: 1) que ya existía en casi todos los casos una anemia normocítica e hipocrómica antes del tratamiento; 2) que los niños observados sufrían una infección que debe titularse como grave y que sabemos por la experiencia que por sí misma produce cifras de anemia; 3) que la baja de eritrocitos y hemoglobina siempre fue ligera y no llegó a presentarse el dato de una anemia grave.

Serie blanca:

Si se toma el promedio de 50 casos, encontramos el hecho de que hubo un aumento ligero, por lo que prácticamente podemos afirmar que los leucocitos se conservaron normales. En la cuenta diferencial nos encontramos con una pequeña disminución de los polinucleares y un aumento correlativo de mononucleares. Pero haremos notar que la mayoría de los enfermos observados tenían el diagnóstico de tifoidea y son características de este padecimiento la leucopenia y la neutropenia. La imagen de Schilling después del tratamiento no demostró desviación a la izquierda; no hubo, por consiguiente, la formas inmaduras.

Serie trombocitaria:

En ningún caso después del tratamiento cloromicetínico hubo plaquetopenia; antes bien, el promedio demostró un aumento general, aunque de poca importancia.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Después de un tratamiento por cloranfenicol a razón de 50 mg. por kilo de peso, durante 10 días como mínimo y 15 como máximo, a 50 niños internados en el

Hospital Infantil de la ciudad de México, se observaron las siguientes modificaciones en la biometría hemática de control:

1. La serie roja después del tratamiento se conservó en límites normales. Se encontró: una ligera disminución del número de glóbulos rojos, una ligera disminución de la hemoglobina abstracta y de la hemoglobina globular media y un aumento del volumen globular medio. Estos cambios, más que al medicamento empleado, se atribuyen a la enfermedad que los niños padecían.
2. No hubo modificaciones apreciables en la serie blanca después del tratamiento.
3. En la serie trombocitaria se encontró un ligero aumento de elementos.
4. La velocidad de sedimentación, tanto espontánea como corregida por el método de Wintrobe, presentó un ligero aumento. En el hematocrito, estadísticamente, no hubo cambios.
5. Ninguno de los pacientes observados presentó datos que hicieran sospechar alguna discrasia sanguínea grave.
6. Por las anteriores conclusiones podemos afirmar que el cloranfenicol, administrado con fines terapéuticos, a dosis de 50 mg. por kilo de peso y en un lapso no mayor de 15 días, no ejerce efectos nocivos sobre la biometría hemática del niño.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

A treatment with chloranphenicol at a daily dosage of 50 mg. per kilogram, during 10 to 15 days was instituted to 50 children hospitalized at the Hospital Infantil from Mexico City. The following changes were found in the studies of blood count of the follow-up period:

1. Red cells remained at a normal level after the treatment. Only a slight decrease of red cells number, of abstract hemoglobin and mean corpuscular hemoglobin, as well as an increase of the mean corpuscular volume were found.

These changes may be attributed, not so much to the drug, as well as to the disease itself.

2. No significant changes in the white cell series were found.
3. A slight increase of the thrombocytic series was found.
4. Sedimentation rate slightly increased, both with and without correction by Wintrobe's method. Hematocrit showed no statistically significant changes.
5. None of the patients under observation suffered any serious blood alteration.
6. From the above mentioned results, it may be stated that chloranphenicol used therapeutically at a dosage of 50 mg. per kilogram during a period no longer than 15 days, is not harmful to the blood elements of the child.

BIBLIOGRAFIA

1. Erlich, J. Gottliet and Col.: *Streptomyces Venezuelae*, the source of chloromycetin. *J. Bact.* 56: 467. 1948.
2. Long, L. M. and Troutman, H.: Chloranphenicol VI Synthetic approach. *J. Am. Chem. Soc.* 71: 2463. 1949.

3. Long, L. M. and Troutman, H.: Chloranphenicol VII Synthesis through p. nitroacetophenone. *J. Am. Chem.* 71: 2473. 1949.
4. O. M. Grunzit and Col.: Chloranphenicol: Pharmacological and Pathological Studies. *J. Clin. Invest.* XXVIII: 943. 1949.
5. Ruiz Sánchez, A.: *Farmacología y Terapéutica*. VI: 332. 1952.
6. Ross y Colt.: Chloromycetin in Salmonelosis. *J. Clin. Invest.* XXVIII: 1052. 1949.
7. Ruiz Sánchez, A.: *Farmacología y Terapéutica*. VI: 334. 1952.
8. Ruiz Sánchez, A.: *Farmacología y Terapéutica*. VI: 344. 1952.
9. Rich and Col.: A Fatal Case of Aplastic Anemia Following Chloranphenicol Therapy. *Ann. Int. Med.* 33: 1459. 1950.
10. Gill, P. F.: Agranulocytopenia Following Chloromycetin. Report of two Cases. *Med. J. Australia*. 1: 768. 1950.
11. Loyd, E. D.: Aplastic Anemia Due to Chloranphenicol Antibiotics and Chemotherapy. 2: 1. 1952.
12. Wilson, L. E. and Col.: Aplastic Anemia Following Prolonged Use of Chloranphenicol. *J.A.M.A.* 149: 231. 1952.
13. Sturgeon, P.: Fatal Aplastic Anemia in Children Following Chloranphenicol Therapy. *J.A.M.A.* 149: 918. 1952.
14. Claudon, D. and Col.: Fatal Aplastic Anemia associated with Chloranphenicol Therapy. *J.M.A.M.* 149: 912. 1952.
15. Smiley, R. and Col.: Fatal Aplastic Anemia Following Chloranphenicol administration. *J.M.A.M.* 149: 914. 1952.
16. Hargraves, M. and Col.: Aplastic Anemia Associated with administration of Chloranphenicol. *J.M.A.M.* 149: 1293. 1952. *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic.* 27: 280, 1952.
17. Rheingold, J. and Col.: Chloranphenicol and Aplastic Anemia. *J.A.M.A.* 149: 1301. 1952.
18. Wolman, B.: Fatal Aplastic Anemia after Chloranphenicol. Treatment. *British M.J.* 2: 423. 1952.
19. Dameshek and Col.: Hypoplastic Anemia Following the continued administration of Chloranphenicol. *Bull. N. England Med. Center.* 24: 81. 1952.
20. C. N. Lewis and Col.: Chloranphenicol in Relation to Blood Dyscrasias with observations on other drugs. *Antibiotics and Chemotherapy.* 12: 601. 1952.

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DOCTOR DON ANTONIO PRADO VERTIZ

FEDERICO GÓMEZ S.
Académico de número

El estudio que el doctor Antonio Prado Vértiz nos ha presentado esta noche, realizado en un grupo de 50 niños con enfermedades infecciosas entre las que predomina la fiebre tifoidea, tratados con cloranfenicol a la dosis de 50 miligramos por kilo de peso y por no más de 15 días, viene a enfocar la atención de los médicos, y principalmente de los pediatras, hacia un problema de alta seriedad profesional y de gran responsabilidad humana. Este problema es la toxicidad del cloranfenicol y sus posibles funestas consecuencias (discrasias sanguíneas) probablemente por el radical nitrobenzeno que contiene este antibiótico, o por cierta sensibilidad de algunos organismos a la droga.

La literatura de los últimos años está llena de información relatada por personas, por grupos o por organizaciones, que han tratado de encontrar fundamentos clínicos y de laboratorio suficientemente concluyentes para aconsejar o desaconsejar este medicamento, o bien para encontrar el método menos peligroso para usarlo.

El estudio del doctor Prado Vértiz viene a agregar nuevos conocimientos que orientan hacia la corriente de opinión que aconseja el empleo del cloranfenicol "para combatir una enorme variedad de microorganismos patógenos", según declaración textual del autor. Sin embargo, nosotros, basados únicamente en el análisis cuidadoso de la extensa literatura consultada, en la seria responsabilidad del médico frente a su paciente y en el indiscutible hecho de que en un buen número de infecciones para las cuales se aconseja el cloranfenicol (droga indiscutiblemente delicada), otros antibióticos de amplio espectro son de gran eficacia, nos inclinamos al grupo conservador de aquellos que aconsejan solamente usar el cloranfenicol en enfermedades graves, principalmente en la fiebre tifoidea, y tomando todas las precauciones aconsejables para proteger al paciente.

Permítanme ustedes examinar con un poco más de detalle el problema: desde luego debemos asentar que el material usado para el estudio, el método de trabajo seguido, los sectores hematológicos cubiertos por el mismo

y el sistema bioestadístico con que se analizaron los hallazgos, siguen, en nuestro concepto, todas las normas de un estudio científico. Además, aceptamos que las conclusiones responden con exactitud al estudio realizado en el cual encuentran su fundamento.

El doctor Prado Vértiz empleó una dosis terapéutica adecuada para el niño; se preocupó de vigilar con frecuencia razonable la sangre; no empleó el medicamento más de 15 días y prosiguió su protectora observación por algunas semanas después de terminado el tratamiento. Es decir, procedió con todo el cuidado y responsabilidad de aquel que maneja una droga delicada y no encontró alteraciones en la hematología periférica de sus pacientes.

Sin embargo, muchos otros investigadores sí las han encontrado; enumeraremos unos cuantos de los trabajos que existen:

Lewis, Putman y col. *Antibiotics. Chemotherapy*. 2:601. Dic. 1952, concluyen en una encuesta de 53 casos: "ciertos casos de trastornos sanguíneos han sido observados con el cloranfenicol y aun cuando esta complicación es rara, es lo suficientemente importante para que se advierta en los envases de la droga que no debe de usarse en forma indiscriminada y que al prolongarse su uso se practiquen exámenes hemáticos frecuentes."

Robertson Pratt, Prof. de Farm. en la Universidad de California, en su segunda edición *Antibióticos*, Pág. 203, editada por Lippincott, 1953, dice, al examinar el mecanismo de la acción del cloranfenicol en el organismo: "hasta lo que ahora se sabe, no deben de esperarse necesariamente efectos nocivos en la sangre de los sujetos que toman cloranfenicol normalmente. Sin embargo, deben de realizarse frecuentes exámenes hematólogicos durante su ministración y por algunos días después de que la droga se ha suspendido".

J.A.M.A. Oct. 4-1952, Vol. 150 Núm. 5, comenta la información del *British Medical Journal*, de Londres, en la siguiente forma: "los primeros casos de muerte en ese país atribuidos al cloranfenicol se han informado en un reporte de tres casos en el *British Medical Journal*, todos ellos de niños de 4 a 6 años de edad que tomaron cloranfenicol para el tratamiento de la tosferina. En cada caso el tratamiento se mantuvo por largos períodos: primero, 20 gramos en un período de 27 días; segundo, 28 gramos en un período de 44 días y tercer caso, 12 gramos en un período de 24 días; en todos ellos, el signo inicial de toxicidad fue ictericia, que se presentó de cinco días a un mes después de la terminación. La necropsia reveló anemia

severa. Extensas hemorragias en piel, mucosas, serosas y en el parénquima de la mayoría de las vísceras. Ausencia de linfadenopatía y discreta depresión de los elementos medulares. Se recordó en forma general que la mayoría de los casos de muerte ha ocurrido por el uso indiscriminado de la droga y se cree que si el cloranfenicol se usa con criterio y tacto y solamente en los casos en que realmente esté indicado, el riesgo no es tan grande, siempre y cuando el paciente sea vigilado cuidadosamente, durante el tiempo de la administración.

Los doctores Wilson, Harris y col. de Los Angeles, Calif., en el J.A.M.A. de mayo 1952, Vol. 149, Núm. 3, comunican dos casos de anemia aplásica, uno de ellos mortal, que ocurrieron en el curso de la administración del cloranfenicol. Cinco casos más se cree que produjeron alteraciones hematológicas y se atribuyeron a la misma droga. Sugieren cuidadosas precauciones para el uso de este nuevo antibiótico.

Cone, T. E. y col. reporta un caso de anemia aplásica en un niño de 6 años tratado con cloranfenicol y que terminó con la muerte¹. Garcés, H. y col. cita un caso de aplasia medular en un lactante de seis meses que fue tratado con cloromicetina². Ley, A. reporta un caso de depresión de eritrocitos y granulocitos con el cloranfenicol³. Smiley, K. y col. comunican tres casos de anemias aplásicas por el empleo del cloranfenicol⁴. Loyd, E. cita un caso de anemia aplásica tratado con cloranfenicol, que terminó con la muerte⁵. Wilson, L. y col. citan dos casos de anemia aplásica con el cloranfenicol. El radical nitrobenzeno debe ser el responsable, o bien el anillo benzeno insertado a una amina o nitro radical⁶. Surgeon, P. afirma que la presencia del radical nitrobenzeno en la estructura del cloranfenicol hizo que se sospechara su acción nociva sobre el sistema hematopoyético. Cita cuatro casos de niños tratados con dosis relativamente pequeñas de cloranfenicol, y que presentaron anemia aplásica mortal. Parece que el fenómeno se puede atribuir a una idiosincrasia humana al cloranfenicol. Los médicos deben estar alertas frente a estas reacciones cuando se use esta droga o cualquier otro antibiótico. Reache y col. comunican un caso de anemia aplásica mortal con cloranfenicol⁹. Volini reporta tres casos de alteraciones hematológicas en pacientes de tifoidea y brucelosis tratados con cloranfenicol¹⁰.

Finalmente, el Consejo de Química y Farmacia de Norteamérica¹ ha hecho las siguientes declaraciones en enero del presente año en relación con el cloranfenicol: "debido a las múltiples preguntas relacionadas con los efectos perjudiciales del cloranfenicol, el Consejo ha revisado el estado

actual de la droga y se adoptó el siguiente criterio que aparece en la tercera edición de 1953 de Medicamentos Nuevos y no Oficiales para su publicación en la Revista J.A.M.A.: "Debido a la frecuencia de discrasias sanguíneas serias con terminación mortal, se aconseja restringir el uso del cloranfenicol y prescribirlo exclusivamente en el tratamiento de la fiebre tifoidea y otras infecciones graves causadas por organismos sensibles al cloranfenicol, pero que han resistido a los otros antibióticos u otras formas de tratamiento". Como puede verse, el criterio del Consejo de Química y Farmacia de Norteamérica, en la hora actual, es muy claro en relación con el cloranfenicol: "sólo se empleará en el tratamiento de la fiebre tifoidea o bien en infecciones graves en donde se ha fracasado con los otros antibióticos".

Las declaraciones del Consejo de Química y Farmacia de los Estados Unidos han traído como consecuencia la disminución notable del uso del cloranfenicol en aquel país, sometiendo su prescripción a gran cautela profesional.

En México el panorama es bien diferente: el cloranfenicol se usa indiscriminadamente por grandes sectores de la profesión médica y también lo usan muchas personas sin la intervención del médico como lo hacen con otros antibióticos. Mientras en los Estados Unidos los antibióticos sólo se despachan por prescripción médica y la prescripción no se acepta si no hay una nueva orden del facultativo para ella, en México lo que predomina es la libérrima y peligrosa automedicación y en ello estriba uno de los más serios peligros del uso de una droga sin control. Lo ideal sería que el médico que prescribe el cloranfenicol conozca sus indicaciones precisas y sus peligros, así como la vigilancia que el paciente necesita para ponerlo a cubierto de ellos. También sería condición ideal que el paciente tenga capacidad económica para realizar frecuentes investigaciones en su sangre y que obedezca y acepte las órdenes del médico en ese sentido. Pero las condiciones señaladas faltan en un gran número de médicos, los que sólo se guían por la literatura comercial, frecuentemente poco dispuesta a hacer hincapié en las precauciones y en los peligros. Por otra parte, muchos pacientes no obedecen las indicaciones del médico o no pueden pagar frecuentes exámenes de sangre cuando usan el cloranfenicol y, por último, muchos cientos de hogares acuden a la botica espontáneamente en busca del medicamento, porque un médico la prescribió antes, o porque un vecino les dijo que era muy eficiente o simplemente porque también ha llegado a sus manos la literatura médica a la cual son tan aficionados. Estos grupos están gravemente expuestos a padecer discrasias sanguíneas, pues es un hecho comprobado que se producen como consecuencia del uso

de la droga de que venimos hablando, aunque la frecuencia no sea alta, hasta donde lo que ahora sabemos.

Fundado en las consideraciones que he hecho en este comentario, parece que la conclusión núm. 6, del trabajo del doctor Prado Vértiz entraña una sugestión peligrosa y puede inducir a los médicos que no estén al tanto de los estudios que sobre esta droga se han realizado, a usarla en un gran número de padecimientos infecciosos sin las precauciones indispensables.

La conclusión a que me refiero dice: "por lo anterior podemos afirmar que el cloranfenicol, dado con fines terapéuticos a dosis de 50 miligramos por kilo de peso y en lapsos no mayores de 15 días, no ejerce efectos nocivos sobre la biometría del niño".

El sistema de análisis bioestadístico que se emplea en este trabajo es sin duda alguno impecable; sin embargo, ello no autoriza a afirmar enfáticamente que el cloranfenicol no ejerce efectos nocivos sobre la biometría hemática del niño, pues hay muchos estudios que han llegado a conclusiones contrarias, estudios también indudablemente serios. Lo más que se puede concluir es que en estos cincuenta casos en particular, no se presentaron efectos nocivos en la sangre con el uso del cloranfenicol a dosis de 50 miligramos y en un lapso no mayor de 15 días.

Para finalizar haré hincapié nuevamente en los canales científicos que este trabajo siguió para su desarrollo y en el cuidado con que fue analizado por lo que merece el doctor Prado Vértiz nuestra sincera felicitación; pero en la necesidad, también, de agregar ciertas reservas en su conclusión más importante.