



Fallo medular asociado al uso de cloranfenicol en un paciente pediátrico

Trabajo realizado por:

Farm. Gabriel L Molina, Farm. Bioq. Marcela Rousseau, Méd. Liliana Díaz. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P Garrahan.

RESUMEN

Introducción:

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro, que debido a sus efectos secundarios, su uso se limita a infecciones graves. La depresión de la médula ósea es su efecto adverso más peligroso. Se describe un caso de fallo medular severo causado por cloranfenicol a partir de su administración endovenosa (EV).

Presentación de lo observado:

Paciente de 11 años, que por sospecha de fiebre tifoidea inició tratamiento con cloranfenicol EV. A partir de ese momento presentó anemia y leucopenia. Desconociendo la causa y presentando múltiples picos febriles, se administraron diferentes esquemas antibióticos en el hospital de su lugar de origen sin respuesta. Ingresó al Hospital Garrahan, donde se realizaron hemocultivos que resultaron negativos, se realizó una punción aspirativa de médula ósea que no evidenció infiltración de células neoplásicas, viremias negativas. A partir de esto se asumió el cuadro como una reacción adversa al cloranfenicol. La primera medida fue la suspensión de todos los antibióticos. Luego de recibir diferentes dro-

gas (ácido fólico, complejo B, filgrastim) sin mejoría del cuadro, se inició tratamiento con molgramostim como última alternativa terapéutica previa al trasplante de médula ósea. Posterior a la misma los valores de laboratorio mejoraron notablemente. La reacción adversa se imputó como posible y de intensidad grave.

Discusión:

Existen dos mecanismos por el cual el cloranfenicol produce fallo medular: uno reversible y uno irreversible.

El uso de esta droga no está aprobado en nuestro hospital, debido a su conocida toxicidad hematológica. Al ser una reacción adversa grave, se hace fundamental el rol del farmacéutico con conocimientos en farmacovigilancia.

Palabras claves:

Cloranfenicol, fallo medular, molgramostim.

Presentado en:

XV Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria. 5,6 y 7 de noviembre de 2015. Rosario. Santa Fe. Argentina

Introducción: Los fallos medulares son síndromes clínicos caracterizados por la disminución o abolición de uno o más precursores hematopoyéticos de la médula ósea, lo que resulta en pancitopenia en sangre periférica. Pueden ser congénitos o adquiridos, dentro de estos últimos, los adquiridos por fármacos muchas veces son prevenibles. Su incidencia en Occidente es de alrededor de 2 casos por millón de habitantes por año. Presenta 2 picos etarios de mayor incidencia, uno pediátrico-juvenil (10 a 25 años) y otro en mayores de 60 años. Pueden evolucionar a una aplasia medular severa cuyos tratamientos curativos pueden ser el tratamiento inmunosupresor (linfoglobulinas y ciclosporina A) o el trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales (TCHP)¹.

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro, en especial contra estafilococos, pero debido a sus serios efectos secundarios su uso se limita a infecciones muy graves, como la fiebre tifoidea.

La depresión de la médula ósea es el efecto adverso más serio y peligroso del cloranfenicol² (ver tabla n°1).

En nuestro país se continúa comercializando esta droga, con el riesgo que implica su uso. Por esta razón, consideramos de importancia reportar e informar acerca de un caso de fallo medular severo por cloranfenicol ocurrido en nuestro país y atendido en el Hospital Garrahan.

Presentación de lo observado:

Paciente de 11 años, oriundo de La Rioja, que por sospecha de fiebre tifoidea (por reacción de Widal positiva) inicia tratamiento con cloranfenicol EV el día 8/12/2014 por un total de 8 días (se desconoce la dosis recibida, ya que la historia clí-

nica con la que ingresa el paciente desde la Provincia de La Rioja es muy escueta). A partir de ese momento presentó anemia y leucopenia progresiva. Desconociendo la causa de la neutropenia y presentando múltiples picos febriles, se administran diferentes esquemas antibióticos (el esquema inicial fue piperacilina-tazobactam, luego se agregó metronidazol, vancomicina, colistin y fluconazol y finalmente se rotó la piperacilina-tazobactam a meropenem) en el hospital de su lugar de origen sin respuesta clínica. Todos los esquemas antibióticos fueron en respuesta al único test realizado, que fue la reacción de Widal, no se realizaron hemocultivos para confirmar el microorganismo causante del cuadro y de esta manera plantear un tratamiento documentado.

Ingresa al Hospital Garrahan el 7/1/2015 con diagnóstico de neutropenia desconocida, se interroga al paciente y a los padres, quienes expresan que no realizó viajes ni ingirió alimentos sospechosos,

se realizaron hemocultivos que resultaron negativos, se realizó una punción aspirativa de médula ósea (PAMO) que no evidenció infiltración de células neoplásicas, con viremias negativas. Laboratorio de ingreso: Glóbulos Blancos (GB)= 500/mm³, Hemoglobina (Hb)= 6.6 g/dl, Hematocrito (Hto)= 19.6%, Plaquetas= 309.000/mm³.

A partir de estos resultados, médicos clínicos, hematólogos e infectólogos consultan a los farmacéuticos clínicos acerca de la posibilidad de que el cuadro sea consecuencia de una reacción adversa a medicamentos. El equipo de farmacéuticos realizó una búsqueda bibliográfica, y se informa que el cuadro es compatible con un fallo medular por cloranfenicol.

Existen dos mecanismos diferentes por el



EL CLORANFENICOL PRODUCE FALLO MEDULAR EN DOS FORMAS: REVERSIBLE DEPENDIENTE DE LA DOSIS, O IRREVERSIBLE INDEPENDIENTE DE LA DOSIS.

cual el cloranfenicol produce fallo medular: uno reversible, dependiente de la dosis (el más frecuente) y uno irreversible, independiente de la dosis (menos frecuente). Desconociendo el mecanismo implicado en el caso del paciente, se toman diferentes medidas para intentar revertir el cuadro.

La primera medida tomada fue la suspensión de todos los antibióticos. La siguiente medida fue la indicación de filgrastim 300 mcg c/12 hs EV el 8/1, que recibió hasta el 14/1 (7 días en total), sin respuesta. La vía elegida fue la EV ya que el paciente poseía una vía habilitada para el pasaje de otras drogas, de esta forma se evitó inyectar al paciente en múltiples oportunidades.

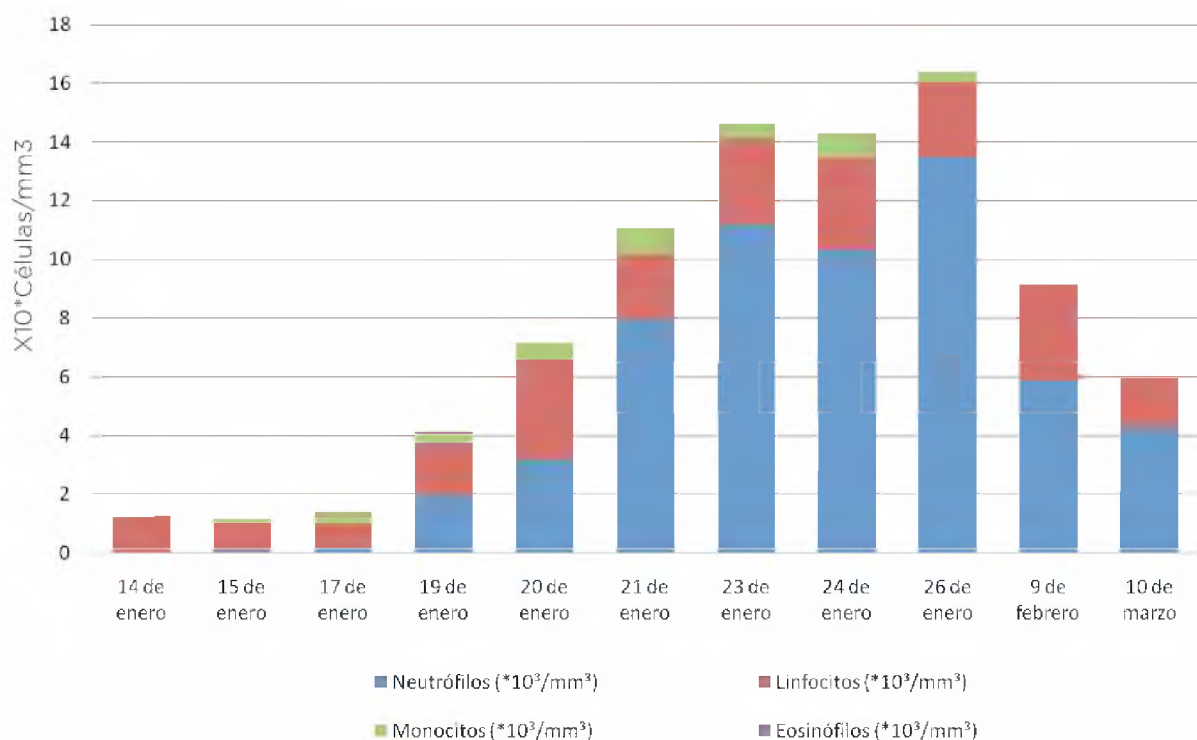
Luego de recibir diferentes drogas (ácido fólico, complejo B, filgrastim) sin mejoría del cuadro, se inicia tratamiento con mol-

gramostim 400 mcg c/24 hs subcutáneo (SC) el 15/1 como última alternativa terapéutica previa al trasplante de médula ósea. Los valores de laboratorio mejoraron notablemente (17/1: GB= 1390/mm³, Hb=8.2 g/dl, Hto= 24.7%, plaquetas= 380.000/mm³; 21/1: GB= 11050/mm³, Hb=8.7 g/dl, Hto= 26.9%, plaquetas= 408.000/mm³). El 26/1 el paciente recibe el alta hospitalaria y continúa con el tratamiento con molgramostim de forma ambulatoria hasta el 9/2, día en el que se suspende este tratamiento.

La reacción adversa se imputó mediante el algoritmo del NARANJO como posible (puntaje de 7) y fue de intensidad grave ya que puso en riesgo la vida del paciente.

Gráfico N° 1:

Progresión del hemograma



Discusión:

Los tratamientos recomendados para la fiebre tifoidea son: fluoroquinolonas como primera opción (si es sensible), cefalosporinas (cefixime o ceftriaxona) como segunda opción, o azitromicina⁴. La OMS solo recomienda el uso de cloranfenicol en casos graves de la enfermedad, a pesar de estas recomendaciones, en nuestro país se sigue utilizando el cloranfenicol para el tratamiento de la fiebre tifoidea, con el riesgo que implica su uso.

El molgramostim, es un factor estimulante de colonias de granulocitos/monocitos (GM-CSF) que estimula las células hematopoyéticas en un estadio más inmaduro que las células estimuladas por el filgrastim (G-CSF) (ver gráfico n°2). Esta es la explicación teórica de por qué mejoró el hemo-

grama del paciente luego de la administración de molgramostim y no mejoró luego del tratamiento con filgrastim⁵. A pesar de esta teoría, no existen estudios que demuestren una mayor/mejor respuesta del molgramostim sobre el filgrastim, por el contrario, se observó una tendencia a una mayor recuperación del número de neutrófilos en aquellos pacientes que recibían G-CSF (filgastrim)⁶.

Por otro lado el uso de cloranfenicol no está aprobado en nuestro hospital, debido su conocida toxicidad hematológica. Al ser una reacción adversa poco frecuente y de una gravedad importante, se hace fundamental el rol del farmacéutico en el campo de la farmacovigilancia, para la evaluación del caso, asignación de causalidad y abordaje terapéutico alternativo.

Gráfico N° 2: Mecanismos de acción del molgramostim y filgrastim

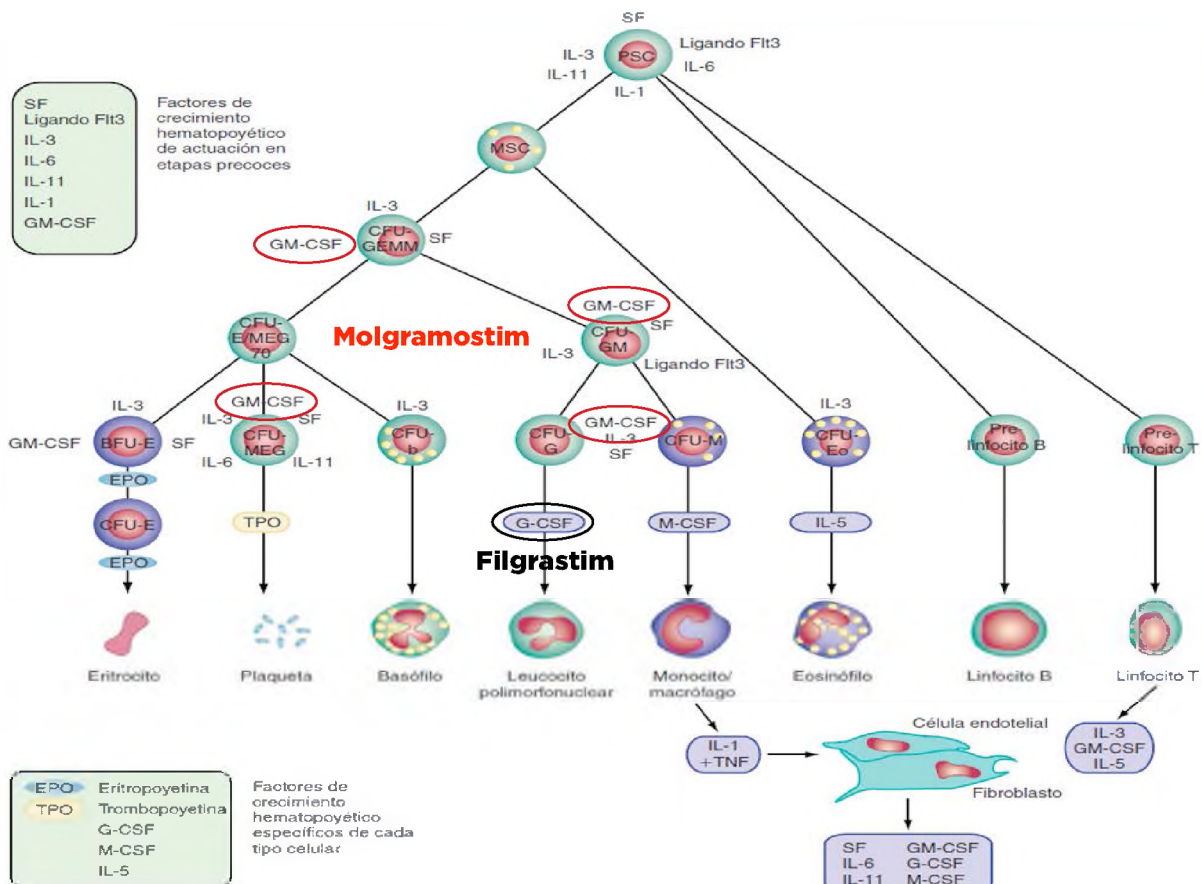


Tabla 1: Agentes etiológicos relacionados con la aparición de fallos medulares**TABLA 1. Agentes etiológicos como contaminantes ocupacionales o ambientales con relación a la Anemia Aplástica**

Benceno y otros solventes (evidencia basada en grandes estudios)
Pesticidas agrícolas: organoclorados (ej: lindano), organofosforados y carbamatos (principalmente reportes de casos)
Agentes lubricantes y agua no embotellada
Drogas recreacionales: metanfetamina, éxtasis, etc. (reportes de casos)

TABLA 2. Drogas en donde ha sido comunicada su asociación con Anemia Aplástica

Grupos de drogas	Drogas
Antibióticos	Cloramfenicol, sulfonamidas, cotrimoxazol, linezolid
Antiinflamatorios	Oro, penicilamina, fenilbutazona, indometacina, diclofenac, naproxeno, piroxicam, sulfasalazina.
Anticonvulsivantes	Fenitoína, carbamacepina
Antitiroideos	Carbimazol, tiouracilo.
Antidepresivos	Fenotiazinas
Antidiabéticos	Clorpropanida, tolbutanida
Antimaláricos	Cloroquina
Otros	Mebendazol, tiazidas, alopurinol.

Referencias bibliográficas

1. De Hematología, S. A. (2015). *Guías de Diagnóstico y Tratamiento 2015*. Sociedad Argentina de Hematología. Capítulo síndromes de fallo medular.
2. Series, M. H. (2010). Internet database. Thomson Reuters Healthcare Web site. <http://www.Micromedex.com/products/hcs/>. Accessed December, 2.
3. Dukes, M. N. G. (Ed.). (1988). *Meyler's side effects of drugs: an encyclopedia of adverse reactions and interactions* (Vol. 11). Excerpta Medica.
4. World Health Organization. (2003). *Background document: the diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever*.
5. Kliegman RM, Arvin AM (eds.). *Nelson. Tratado de Pediatría*, 19ª ed. Barcelona Elsevier; 2012
6. B Kopf, U De Giorgi, B Vertogen, et al. *Randomized study comparing filgrastim versus lenograstim versus molgramostim plus chemotherapy for peripheral blood progenitor cell mobilization*. *Bone Marrow Transplant*. 2006, 38, 407-412.
7. Kliegman RM, Arvin AM (eds.). *Nelson. Tratado de Pediatría*, 19ª ed. Barcelona Elsevier; 2012.