

## Trabajos Originales

### ACCIDENTES EN EL CURSO DE LA FIEBRE TIFOIDEA TRATADA CON CLOROMICETINA

Por los Dres. ANIBAL ARIZTIA, OSCAR ILLANES B. y ROBERTO GALECIO G.

Hospital Luis Calvo Mackenna. Cátedra de Pediatría del Prof. A. Ariztia.

Desde el mes de enero de 1950 han sido tratados con cloramfenicol 53 niños enfermos con fiebre tifoidea, ingresados al servicio de Infecciosos del Hospital de Niños Luis Calvo Mackenna. De este grupo de pacientes, en 17 de ellos (32 %) han presentado, durante el curso del tratamiento, accidentes de cierta consideración, que en algunos de los cuales han revestido caracteres de inusitada gravedad y que se refieren principalmente a manifestaciones gastrointestinales, síntomas cardiovasculares y colapso, con fallecimiento de algunos de ellos.

En las comunicaciones extranjeras<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20</sup>, si bien estos accidentes son mencionados por varios autores: Patel, J. C. y Banker, D. D.; Farinaud, M. E. y Portes, L.; Foster, W. D. y Condon, R. J.; Scha y Vakil citados por Patel, J. C.; Benhamou y Desatain, S.; Meneghello, J. y colaboradores en las nacionales, en general se concretan a hacer una narración sucinta de ellos en un pequeño número de casos que en forma accidental se han presentado durante el curso del tratamiento con cloramfenicol.

La relativa frecuencia que en nuestro material de enfermos se han presentado estos trastornos, sumado a la extraordinaria gravedad que han asumido en algunos de ellos, nos ha inducido a considerar en forma especial a este grupo de pacientes dentro de nuestra experiencia en el tratamiento de la fiebre tifoidea con cloramfenicol.

En los meses de noviembre y diciembre de 1950 se nos presentó en tres de nuestros enfermos con fiebre tifoidea tratada con cloramfenicol, accidentes graves, cuyas manifestaciones principales fueron síntomas gastrointestinales y estado de colapso a consecuencia del cual fallecieron en término de 48 horas, no obstante los recursos terapéuticos puestos en práctica. A partir de esta fecha decidimos hacer previamente un estudio sistemático de todos los enfermos de fiebre tifoidea, con el objeto de esclarecer la causa de estos accidentes, tomando en consideración dos aspectos fundamentales, que envuelven las manifestaciones más ostensibles del accidente que estudiaremos:

1º Síntomas gastrointestinales, y  
2º Signos cardiovasculares.

**Material de estudio:** La comprobación diagnóstica de los 17 enfermos que comprende nuestro estudio, se realizó mediante las reacciones de aglutinación, que fueron positivas en la totalidad. En 9 de ellos el hemocultivo dió desarrollo de *Eberthella typhosa*. De los 8 restantes en 2 hubo desarrollo de *Eberthella typhosa* al coprocultivo. En los otros 6 pacientes con cultivo (—) el diagnóstico se hizo mediante las reacciones de aglutinación positivas, hemograma y sedimentación.

De los 17 casos en referencia ingresaron 7 pre-escolares y 10 escolares. El tiempo de la evolución de la enfermedad aparente fuera del Hospital fueron en

12, de menos de 8 días y en 5 más de 8 días, con las reservas que deben dárseles a este antecedente por la reconocida dificultad de obtener de los padres datos más o menos precisos respecto a la iniciación de la enfermedad.

La apreciación clínica que pudieron sugerir los enfermos en el servicio la hemos estimado en leves, mediana gravedad y graves, tomando en consideración la menor o mayor acentuación de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Al primer grupo corresponden 3 enfermos; al segundo grupo, 8, y al tercero, 6 enfermos.

**Síntomas gastrointestinales antes de la iniciación del tratamiento** (Cuadro N° 1): En la mayoría de nuestros pacientes se presentaron signos y síntomas gastrointestinales, leves, consistentes, en 2 niños, en vómitos pasajeros; en 4, diarrea leve; en 4, discretos dolores abdominales, y en 10, discreto meteorismo, sin que estos signos adquirieran mayor trascendencia, salvo lo que habitualmente es común observar en la fiebre tifoidea del niño.

**Síntomas cardiovasculares antes de la iniciación del tratamiento:** En todo el grupo de enfermos fué posible apreciar una discreta taquicardia, que fluctuaba entre 100 y 120'.

Las presiones arteriales en todos se verificaron dentro de los límites normales.

En 7 pacientes en que se pudo controlar la presión venosa, las cifras acusaron valores dentro de los límites normales. El estudio electrocardiográfico se realizó en 12 pacientes. De éstos en 5 dió un resultado normal y en 6 reveló bloqueo aurículo ventricular simple y en 2, alteraciones de la onda T (aplanamiento onda T1-T2 en un caso e inversión T3 en el otro).

Por lo anteriormente expuesto se puede apreciar que de los 12 pacientes a los cuales se le pudo practicar un electrocardiograma, en 7 de ellos reveló una discreta alteración de la gráfica del electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento.

**Dosificación de la droga y esquema de tratamiento:** En 2 enfermos el tratamiento se hizo siguiendo las dosificaciones preconizadas por Woodward y colaboradores, o sea, una dosis inicial de 50 mgr por kg de peso, seguido de 0,25 g cada 2 horas, hasta el descenso de la temperatura, distanciando en seguida cada 4 horas. Posteriormente, de acuerdo con la sugerencia de otros autores<sup>2, 9</sup>, hemos administrado la droga en 4 pacientes cada 4 horas, en 8 pacientes cada 6 horas, en 1 cada 8 horas y en 2 cada 12 horas, conservando la dosificación de 50 mg por kg de peso en las 24 horas.

**Manifestaciones clínicas durante el tratamiento con cloramfenicol antes del accidente** (Cuadro N° 2).

Durante el tratamiento con cloramfenicol se observó, en la mayoría de los pacientes (12 casos) de este grupo, una mejoría subjetiva, que se tradujo en una regresión de la sintomatología general: del sensorio, del apetito, del ánimo, etc. Sin embargo, la curva térmica no se vió influenciada en la forma que habitualmente se observa en estos enfermos tratados con cloramfenicol. Como es conocido, en muchos la temperatura declina en crisis y en otros en lisis en el plazo de 2 a 6 día. En nuestro grupo, en 14 la declinación de la temperatura se realizó en lisis, sin normalizarse en un tiempo variable, entre 3 y 9 días, coincidiendo el descenso brusco en ellos con el momento de iniciar la sintomatología gastrointestinal y cardiovascular del accidente.

En 3 pacientes la defervescencia se anticipó en algunos días a la sintomatología mencionada.

El tratamiento con cloramfenicol se inició en 8 de nuestros pacientes con menos de 10 días de evolución aparente de la enfermedad y en 9 niños con un periodo mayor de evolución.

La duración del periodo durante el cual se administró la droga, fué variable, debido a que hubo que suspenderla por los trastornos ya mencionados. Así

Cuadro N° 1.

## Observación antes del tratamiento con cloramfenicol.

N° obs.	Fecha	Edad	Peso kg	Días evol. al ingreso	Estado tífico			Síntomas digestivos					Síntomas cardiovasculares			
					lev.	med.	grave	vóm.	diarr.	constip.	dolor	meteor.	Pr. art.	Pr. ven.	E. C. G	Pulso
43/2230	3-XI-50	7 a.	16.300	6	-	-	+	-	-	-	-	discr.	90-50	-	-	120
50/5611	6-XI-50	5 a.	16.400	11	-	-	+	-	-	+	-	discr.	80-50	-	-	120
45/3009	15-XII-50	5 a.	17	8	-	+	-	-	-	-	-	-	90-50	-	norm.	120
51/305	13-I-51	10 a.	18	3	-	-	+	+	lev.	-	-	-	78-60	60	B. A. V. S. Sig. alt. miocard.	120
51/638	27-I-51	7 a.	19	8	+	-	-	-	-	-	-	discr.	88-40	-	B. A. V. S. Desv. dr.	120
50/5982	22-XI-50	11 a.	30	22	-	+	-	-	-	+	-	discr.	100-40	74	B. A. V. S.	100
50/6191	29-XI-50	4 a.	12	3	-	-	+	-	-	-	-	discr.	90-40	-	-	120
49/3861	30-XI-50	11 a.	24.100	12	-	+	-	-	-	-	discr.	discr.	70-40	-	Sig. alt. miocar.	120
50/6669	22-XII-50	8 a.	22	2	-	+	-	-	-	-	discr.	discr.	90-58	98	norm.	112
51/12	2-I-51	6 a.	19	8	-	+	-	-	-	-	-	-	90-50	60	B. A. V. S.	112
51/482	20-I-51	9 a.	29	7	-	+	-	-	-	+	-	+	90-60	-	norm.	120
50/1436	5-II-51	7 a.	24	20	-	+	-	-	-	-	-	-	100-50	84	norm.	88
51/629	27-I-51	13 a.	33	7	-	+	-	-	Ingresa en tratamiento			-	-	-	-	
49/5324	29-I-51	2 a. 9 m.	12	20	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	140
47/1749	10-III-51	5 a.	15	7	-	-	+	+	+	-	discr.	discr.	64-30	88	B. A. V. S.	152
46/1047	21-III-51	6 a.	15	4	-	-	+	-	lev.	-	-	-	90-40	90	norm.	124
51/1614	22-III-51	9 a.	22	7	+	-	-	-	-	+	-	-	90-48	-	B. A. V. S. desv. der.	120

Cuadro N° 2.

## Observación durante el tratamiento de cloramfenicol.

Obs. N°	Mejoría		Caída temp. N° días	Tiemp. evol. al inic. trat.	Total días tratam.	Dosis total gramos	Síntomas digestivos						Síntomas cardiovasculares				
	Si	No					vóm.	diarr.	constip.	dolor	meteor.	Pr. art.	Pr. ven.	G	C	F	Pulso
43/2230	+	-	3 ds.	11 ds.	7	12,25	-	-	-	-	discr.	discr.	70-40	-	-	-	120
50/5611	+	-	8 ds.	14 ds.	9	19	-	-	+	-	-	-	70-40	-	-	-	100
45/3009	+	-	no	12 ds.	3	3	-	-	+	-	-	-	90-50	-	-	-	100
51/306		leve	7 ds.	6 ds.	7	7,5	-	leve	-	-	+	+	30-60	60	-	B. A. V. S.	123
																sig. alt.	
51/638	+	-	4 ds.	12 ds.	5	5	-	-	-	-	-	discr.	80-40	63	-	-	120
50/5982	+	-	3 ds.	37 ds.	7	8,25	-	-	+	-	-	-	90-50	58	-	-	88
50/6191	-	+	3 ds.	7 ds.	3	2,5	-	-	-	+	-	-	90-40	-	-	B. A. V. S.	102
																sig. alt.	
																mioc.	
49/3861	+	-	4 ds.	19 ds.	5	5,75	-	-	-	-	-	discr.	70-30	50	-	-	104
50/6669		leve	5 ds.	7 ds.	5	5,75	-	-	-	-	discr.	discr.	80-50	-	-	-	78
51/12	+	-	4 ds.	11 ds.	5	4,5	-	leve	-	-	discr.	discr.	75-45	50	-	-	80
51/482	+	-	no	10 ds.	5	7	-	-	-	-	discr.	discr.	80-60	-	-	-	88
50/1436	-	+	no	3 ds.	5	4,25	-	-	-	-	-	-	100-50	110	-	-	136
51/639	+	-	3 ds.	6 ds.	11	15,5	+	-	-	-	discr.	discr.	80-40	58	-	normal	30
49/4324	+	-	6 ds.	22 ds.	14	12	-	-	-	-	-	-	90-60	-	-	-	100
47/1749		leve	4 ds.	10 ds.	4	4	-	leve	-	-	discr.	discr.	80-30	66	-	-	112
46/1047		leve	3 ds.	11 ds.	4	2,825	-	leve	-	-	-	-	84-55	114	-	-	112
51/1614	+	-	5 ds.	8 ds.	4	4	-	leve	-	-	-	-	94-48	88	-	-	120

tenemos que en 11 niños el tratamiento alcanzó de 3 a 5 días y en 6 niños, de 7 a 14 días. En este lapso de tratamiento la dosis total de cloramfenicol en 11 casos fluctuó entre 2,5 y 8 g y en 5 niños la dosis fué de 8 g con un máximo de 19 g (en un caso). Como se puede observar, casi en la totalidad de estos enfermos alcanzaron a recibir una dosis total de cloramfenicol, que se puede estimar muy inferiores a las dosis a que alcanza el tratamiento completo.

Antes de la iniciación del accidente, las manifestaciones gastrointestinales no variaron fundamentalmente que las presentadas antes de iniciar el tratamiento, o sea, que prácticamente no adquirieron importancia.

Hemos de advertir que los regímenes dietéticos que recibieron todos nuestros enfermos de fiebre tifoidea en el servicio, se ajustaban a las indicaciones habituales para esta enfermedad, es decir, un régimen blando y sin residuos con valor calórico correspondiente al peso y edad, y equilibrado en sus diferentes componentes.

En lo que respecta a las presiones arteriales pudimos observar que prácticamente en el 50 % hubo una tendencia a la baja de la presión arterial, como ya ha sido observado por otros autores<sup>8, 9</sup> (cuadro N° 5).

En los niños a los cuales se controló la presión venosa, en la mayoría (7) los valores fueron por debajo de los normales.

#### **Manifestaciones clínicas de los enfermos tratados con cloramfenicol durante el accidente (Cuadro N° 3).**

Desde enero a noviembre de 1950 se habían tratado con cloramfenicol 26 casos de fiebre tifoidea, en todos los cuales la respuesta a esta terapia había sido satisfactoria, en la misma forma como han sido descrito por diferentes autores.

En el curso del mes de noviembre se nos presentó por primera vez en un enfermo de 7 años de edad, cuya enfermedad aparente se había iniciado 6 días

antes del ingreso al hospital y que al cumplir 12 días de evolución de la enfermedad se inició tratamiento con cloramfenicol. Al tercer día de tratamiento, cuando la sintomatología general y la temperatura iban en regresión, se inicia un cuadro gastrointestinal agudo, primero con vómitos y después con deposiciones diarreicas. En nuestra creencia que esta sintomatología podría ser provocada por la enfermedad misma, no se suspendió la droga.

Posteriormente se acentuaron cada vez más la sintomatología gastrointestinal, conjuntamente con un evidente compromiso del estado general: decaimiento, obnubilación, demacración, enfriamiento, palidez intensa de la piel, depresión venosa, cianosis, agitación, respiración de Scheyne-Stocks, pulso blando filiforme, presión arterial progresivamente descendente hasta imposibilitar su registro.

Este enfermo, que había iniciado el cuadro con una sintomatología gastrointestinal aguda, termina en colapso, a consecuencia del cual fallece (ver gráfico N° 1). Los datos suministrados de la necropsia fueron los siguientes: inflamación intestinal con carácter histológico de fiebre tifoidea. Hiperemia y cianosis visceral. El estudio histológico del miocardio no presentó infiltrados celulares y sólo un discreto grado de degeneración turbia.

Seis días después de haberse presentado el primer caso, un segundo enfermo de 5 años de edad, también en tratamiento con cloramfenicol desde el 14º día de enfermedad aparente y llevando 8 días de tratamiento, con una dosis total de 17,25 g y en circunstancias que se había notado ya una sensible mejoría del cuadro tífico y con temperaturas subfebriles, sobreviene un episodio caracterizado únicamente por vómitos y simultáneamente gran compromiso del estado general con síntomas en todo semejantes al caso anterior, que igualmente fallece en 48 horas a consecuencia del colapso (gráfico N° 2).

La necropsia en este segundo caso reveló también inflamación intestinal con

Nº obs.	Susp. droga		Ds. trat. al inlc. accid.	Dosis al in. accid. gr.	Síntomas digestivos				Síntomas cardiovasculares					Síntomas generales	Fallec.	Recuper.
	Si	No			vóm.	diarr.	constip.	dolor	meteor.	Pr. art.	Pr. ven.	E. C. G.	Pulso			
43/2230	—	+	3 ds.	7	++	+++	—	+	discr.	0-0	—	—	imper.	colapso, cianosis	+	—
50/5611	—	+	8 ds.	17.25	++	—	—	++	++	74-40	—	—	140	colapso, cianosis	+	—
45/3009	+	—	3 ds.	3	++	+++	—	—	—	70-0	70	Prob. alt. mioc. sist. elec. prol.	160	colapso, cianosis agitación	+	—
51/305	+	—	6 ds.	6.25	++++	+++	—	—	discr.	0-0	38	B. A. V. S. Sig. alt. miocard.	128	colapso, cianosis	+	—
61/638	+	—	4 ds.	3.75	++++	++	—	+	—	70-30	76	Sig. alt. miocard.	140	colapso	+	—
50/5982	+	—	6 ds.	7.75	++	++	—	—	—	90-50	48	Sig. alt. miocard.	120	demacr., palidez enfriam., embrioc.	—	+
50/6191	+	—	3 ds.	2.50	+	++	—	+	—	70-30	56	Sig. alt. miocard.	152	palidez, cianosis enfriam., embrioc.	—	+
49/3861	+	—	5 ds.	2.75	++	++++	—	—	—	70-30	48	Sig. alt. miocard.	120	palidez, enfriam. embriocardia	—	+
50/6669	+	—	5 ds.	5.75	+++	—	+	—	discr.	70-40	62	Sist. elec. prolong.	126	palidez, enfriam. angustia	—	+
51/12	+	—	4 ds.	4.5	++	++	—	—	+	70-50	60	Sig. prob. alt. mioc.	120	palidez, transp.	—	+
51/482	+	—	5 ds.	4.75	+++	++	—	—	+	70-60	104	Sist. elec. prol. B. A. V. S.	132	demacración palidez, enfriam.	—	+
50/1436	+	—	3 ds.	2.25	+	+	—	—	+	82-40	76	Normal	120	demacración palidez, cianosis enfriamiento	—	+
51/629	+	—	11 ds.	15.5	+	—	+	—	—	94-40	56	B. A. V. S.	98	decaimiento cianosis discr.	—	+
49/5324	+	—	14 ds.	12	+	+	—	—	—	88-65	—	—	100	sopor, cianosis enfriamiento	—	+
47/1749	+	—	4 ds.	4	++	++	—	—	—	56-20	66	B. A. V. S. Sig. alt. miocard.	140	demacr., cianosis embriocardia embotamiento	—	+
46/1047	+	—	2 ds.	2.375	+	+++	—	—	discr.	70-30	82	—	140	demacr., embot. cianosis	—	—
51/1614	+	—	3 ds.	3.5	+	+	—	—	—	90-60	56	B. A. V. S.	100	decaim., palidez enfriamiento	—	—

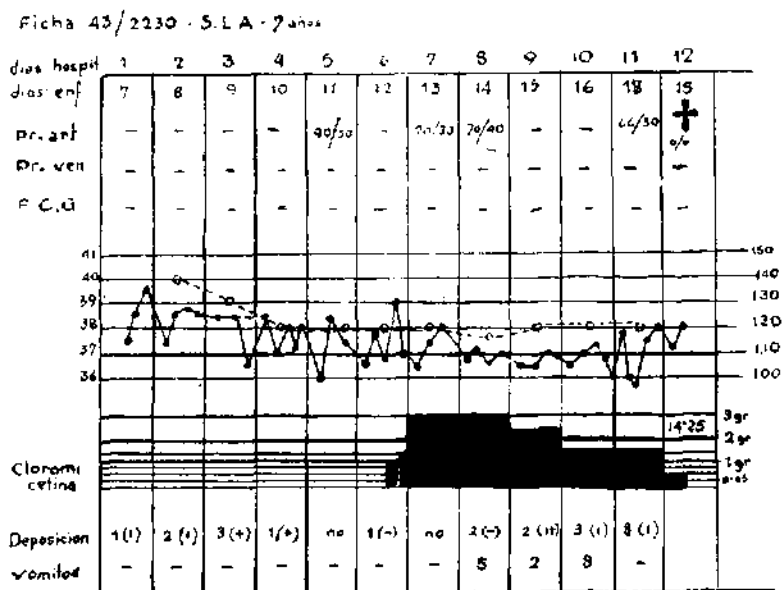


Gráfico N° 1.

carácter histológico de tifoidea. Hiperemia y cianosis intestinal. Miocardio (histológico) no presenta infiltrados celulares y sólo un discreto grado de degeneración turbia.

Ganglio mesentérico. Cultivo. Desarrollo de Eberthella typhosa.

Después de haber asistido a estos dos desagradables accidentes ocurridos en el curso de la fiebre tifoidea tratada con cloramfenicol, hemos puesto, posteriormente, especial atención al cuidado de la sintomatología predominante en estos casos, relacionándolos con los días

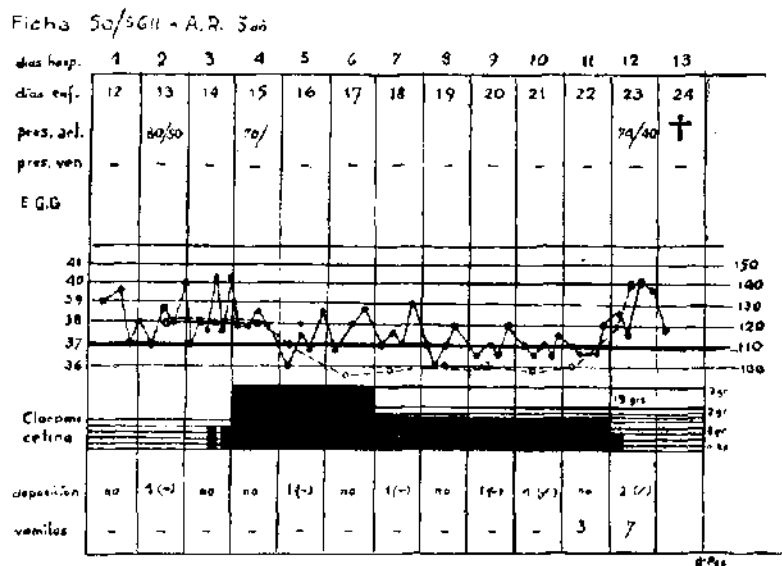


Gráfico N° 2.

de tratamiento, la dosis de la droga recibida al iniciar el accidente y, a su vez, establecer una comparación de los síntomas gastrointestinales y cardiovasculares que presentaban los enfermos antes y durante el accidente (cuadros Nos. 4, 5 y 6) con el objeto de precisar cuál sería el mecanismo de producción de él: toxicidad de la droga, o la enfermedad misma o reacción de Herxheimer.

En los 17 casos el accidente ocurrió en la mayoría antes de los 6 días de tratamiento (12 casos) y en 5 ésta se presentó en tiempo variable entre el 6º y 14º día. La dosis de la droga recibida en este lapso fué variable, de modo que en 10 enfermos fluctuaba entre los 2,5 y 5 g, en 7 enfermos entre 5 y 17,25 g.

Como hemos tenido ocasión de expresar anteriormente, los signos gastrointestinales (cuadro Nº 4) antes y durante los días de tratamiento que transcurrieron hasta presentar el accidente, prácticamente no tenían significación sintomática. En cambio, durante el accidente los síntomas gastrointestinales adquirieron gran intensidad, no siendo raro observar en ellos 15-20 deposiciones de carácter líquido y vómitos igualmente numerosos, siendo en 3 casos el vómito la única manifestación del aparato digestivo. A este respecto es preciso destacar que el síntoma vómito se presentó en todos los casos.

Haciendo un examen comparativo del pulso y de la presión arterial antes y durante el accidente, podemos concluir que en la mayoría de los enfermos se observó un aumento del número de pulsaciones. La presión arterial, en la mayoría (14 casos), experimentó un descenso, principalmente de la máxima. Es de hacer notar que cuanto más grave fué el cuadro, las presiones se hicieron más bajas.

De los 17 casos en 14 pudimos obtener un ECG en el período del accidente. En 13 se había hecho un control previo antes de éste. Comparando lo ocurrido en estos dos grupos (cuadro Nº 5), podemos deducir que en 6 el ECG reveló normalidad en el control previo,

de éstos, en 2 el ECG demostró durante el accidente, signos de alteración miocárdica, consistentes en sistole eléctrico prolongado y alteraciones de la onda T (aplanamiento). En 3 hubo bloqueo aurículo ventricular simple y en uno no hubo modificación.

En 7 pacientes el control previo reveló alteraciones discretas del ECG, consistentes en bloqueo aurículo ventricular simple (6 casos), desviación derecha del eje eléctrico (2) y alteraciones de la onda T (aplanamiento 2 casos). En 2 de éstos el electrocardiograma durante el accidente no se modificó. En 4 hubo una mayor alteración del ECG, revelando signos de alteración del miocardio.

Podemos deducir de lo anteriormente expuesto que en la mayoría de los casos (9 casos) controlados, el ECG sufrió variaciones discretas en el sentido de un compromiso mayor en el momento del accidente.

Los síntomas generales que se presentaron en todos los casos, con mayor o menor intensidad, según la gravedad, fueron: decaimiento progresivo, palidez intensa, traspiraciones profusas y a medida que el cuadro se acentuaba, demarcación, enfriamiento, especialmente de las extremidades, cianosis de labios y uñas, depleción venosa periférica, somnolencia y obnubilación, en algunos casos también se observó agitación y carfología, o sea, la sintomatología propia del shock o colapso vascular periférico.

Tomando en consideración que en los dos primeros pacientes, en los cuales no se suspendió la droga, terminaron fatalmente, supusimos una relación directa de acción tóxica del medicamento con el accidente. Debido a esta razón, en los casos que se nos presentaron posteriormente, en todos ellos se suspendió sistemáticamente la droga entre las 24 y 48 horas de iniciado el accidente. De manera que de los 17 casos que comprende nuestro estudio, en 5 se suspendió la droga. De este grupo de 15 casos fallecieron 3 con la misma sintomatología anteriormente descrita. El resto (12 casos) se recuperaron en un plazo rela-





Cuadro comparativo síntomas cardiovasculares.

N° obs.	Pulso			Presión arterial			Presión venosa			Electrocardiograma		
	Antes trat.	Dur. trat.	Accidente	Antes trat.	Dur. trat.	Accidente	Antes trat.	Dur. trat.	Accidente	Antes trat.	Dur. trat.	Accidente
43/2230	120'	120'	Impercept.	90-50	70-40	—	—	—	—	—	—	—
50/5611	120'	100'	140'	80-50	70-40	74-40	—	—	—	—	—	—
45/3009	120'	100'	160'	90-45	90-50	70-0	—	—	70	Normal	—	Sist. elect. prol. prob. + alt. mioc.
51/305	—	128'	128'	78-60	80-60	72-40	60	60	38	B. A. V. S. Sig. alt. mioc.	—	B. A. V. S. Sig. alt. mioc. +
50/638	120'	120'	140'	88-40	80-40	70-30	—	66	72	B. A. V. S. desv. del eje	—	Sig. alt. mioc. +
50/5982	100'	88'	120'	100-40	90-50	90-50	74	58	78	B. A. V. S.	—	Sig. alt. mioc.
50/6191	120'	102'	152'	90-40	90-40	70-30	—	—	56	B. A. V. S.	—	Sig. prob. alt. mioc.
48/3981	128'	104'	120'	70-40	70-30	70-30	—	50	48	Sig. alt. mioc.	—	Sig. alt. mioc.
50/6689	112'	88'	126'	90-58	80-50	70-40	98	—	62	Normal	—	Sist. elec. prolong. Sist. elec. prolong. sig. prob. alt. miocardio
51/12	112'	80'	120'	90-50	75-45	70-50	60	50	60	B. A. V. S.	—	Sist. elec. prolong. sig. prob. alt. miocardio
51/482	120'	88'	132'	90-60	80-60	70-60	—	—	104	Normal	—	B. A. V. S.
50/1436	88'	136'	120'	100-50	100-50	82-40	84	110	76	Normal	—	Normal
51/629	—	80'	96'	—	80-40	94-40	—	58	55	—	—	B. A. V. S.
48/5324	140'	100'	100'	—	90-60	88-65	—	—	—	—	—	—
47/1749	152'	112'	140'	64-30	60-30	56-20	86	66	66	B. A. V. S.	—	B. A. V. S. Sig. alt. mioc.
46/1047	124'	112'	140'	90-40	84-55	70-30	90	114	82	Normal	—	Normal
51/1614	120'	120'	100'	90-48	94-48	90-60	—	88	55	Desv. der. eje elec.	—	B. A. V. S.

tivamente breve, no siendo infrecuente en algunos pacientes la mejoría en forma espectacular en un plazo de 24 horas. En algunos casos se intentó continuar la terapéutica con la droga, observando de cerca el enfermo; pero en vista de la agravación progresiva se resolvió la suspensión definitiva. Esto explica por qué la interrupción del tratamiento se hace entre las 24 y 48 horas de iniciado el accidente.

### Letalidad.

De lo anteriormente expuesto se puede deducir que la letalidad en nuestro material de observación, que comprenden 53 pacientes de fiebre tifoidea tratada con cloramfenicol, fué de 5 casos, o sea, el 9,43 %. Nos parece de interés consignar que la mortalidad de los niños que sufrieron accidentes (17) en el curso del tratamiento es del 29,4 %, como así mismo establecer que del grupo total de enfermos tratados (53) sufrieron accidente el 32 %. Cabe destacar que la letalidad en un grupo de 280 casos tratados en nuestro servicio sin cloramfenicol llega al 5 %.

**Anatomía patológica:** En los 5 enfermos fallecidos la anatomía patológica comprobó:

1º En dos casos inflamación con carácter histológico de fiebre tifoidea. Hiperemia y cianosis visceral.

Los cortes histológicos de corazón en estos dos casos revelaron discreto grado de degeneración turbia.

El cultivo del ganglio mesentérico en uno dió desarrollo de *Eberthella typhosa*.

2º En los otros tres casos el intestino reveló lesiones típicas de tifoidea en período de úlceras: sucia en dos y en uno úlcera sucia a limpia. En este último también se encontraron lesiones ulcerosas en el colon ascendente y ciego con aspecto algunas de úlcera sucia y otras de úlcera limpia.

En todos se encontró tumefacción turbia visceral.

En un caso hubo bronconeumonía flácida gris rojiza confluyente de la mitad posterior del pulmón derecho.

El estudio histológico del corazón, en uno de estos casos (45-3009) reveló discreta degeneración turbia.

### Comentario.

Si hacemos una revisión de 280 casos de fiebre tifoidea que habían sido tratados en el servicio, antes del advenimiento de la terapia, con cloramfenicol, podemos observar que los síntomas gastrointestinales, en lo que a diarrea y vómitos se refiere, fueron manifestaciones de carácter banal, que cedieron fácilmente a un régimen dietético adecuado.

Estos hechos contrastan con la frecuencia que se han presentado los fenómenos gastrointestinales, que han adquirido los caracteres de un episodio agudo en nuestros pacientes tratados con cloramfenicol y como un accidente más o menos constante el síndrome de colapso.

Este aspecto ya ha sido considerado por algunos investigadores extranjeros, entre los cuales nos parece de interés citar, en primer término, el trabajo de Farinaud, realizado en Indochina. Este autor menciona 12 observaciones de enfermos de fiebre tifoidea, tratados con cloramfenicol con la dosificación clásica, de los cuales, en el curso del 2º y 5º día de iniciado el tratamiento, fallecieron 4, a consecuencia de un colapso, precedido por una baja brusca de la temperatura.

El autor mencionado invoca la creencia de varios autores que este fenómeno puede ser atribuido a una lisis intensa de los cuerpos microbianos y a la liberación masiva de endotoxina tífica. En consideración a estos hechos preconiza la dosis inicial de 15 mg por kg de peso, repartido en el día cada 6 horas. En los días siguientes aumento de la posología, hasta llegar a 50-60 g por kg de peso al día.

De esta manera trató 8 enfermos, en los que obtuvo una mejoría sin recaída ni accidentes.

Benhamou ha podido observar en sus pacientes de tífus epidémico tratados

con cloramfenicol, presencia de diarrea y vómitos intensos.

Patel, J. C. y Banker, D. D. trataron 6 casos con fiebre tifoidea con cloramfenicol, siguiendo el esquema habitual. Tres de ellos mejoraron y la temperatura cayó en crisis o rápida lisis en 24 y 48 horas. Otros 3 fallecieron, uno de los cuales tuvo una hiperpirexia y falla vascular periférica. Esta falla, el autor no sabe si atribuirla a la droga o a la enfermedad misma. Estos autores citan a Scha y a Vakil, de la India, quienes atribuyen a la droga la producción de náuseas, anorexia, diarrea y falla circulatoria. Foster, W. D. y Condon, R. G. refieren un caso que en las primeras 24 horas de la administración de la droga presentó agravación con estupor, fiebre, carfología y diarrea.

Tomando en consideración las observaciones analizadas y la observada por autores extranjeros, creemos conveniente discutir el posible mecanismo de producción de estos accidentes, refiriéndonos a los siguientes puntos:

1) Hay o no una relación causal directa entre la droga y la producción del accidente o éste deriva simplemente de una agravación o complicación de la enfermedad, o bien de una reacción inmuno-biológica del tipo reacción de Hexeimer (lisis microbiana).

2) Cuál sería el mecanismo patogénico del accidente analizado.

1) Llama la atención que este accidente lo hemos observado siempre durante la administración de la droga, con una sintomatología aguda y violenta que nunca observamos en la fiebre tifoidea del niño no tratado con cloramfenicol, salvo en aquellos casos de complicaciones graves, que ocurren, por lo general, en periodos avanzados de la enfermedad y como acompañante de complicaciones, tales como hemorragia interna o perforación. En un grupo de 280 casos no tratados con cloramfenicol, sólo en 10 de ellos ocurrieron dichos síntomas como signo premonitor de aquella complicación.

En seguida llama la atención la uniformidad de la sintomatología en todos los casos que presentan dicho accidente, la cual desapareció de inmediato en todos los que sobrevivieron, con la suspensión de la droga.

Por otra parte, hemos observado un caso muy ilustrativo, en que por error de diagnóstico se inicia el tratamiento con cloramfenicol, sin que existiera fiebre tifoidea y en el cual se presentó la sintomatología completa del accidente que analizamos.

Todas estas consideraciones, unidas a la circunstancia que la anatomía patológica no revela ninguna lesión importante que expliquen esa sintomatología tan violenta, nos hace pensar casi, sin lugar a dudas, en una acción de causa a efecto entre la droga y el accidente estudiado.

No podría invocarse como causa de los fenómenos gastrointestinales agudos, una desviación de la dietética adecuada, ya que en todos los enfermos de fiebre tifoidea de nuestro servicio se les ha suministrado el mismo régimen, sean o no tratados con cloramfenicol.

Quedaría por esclarecer el modo de actuar de la droga para desencadenar la sintomatología aguda estudiada. Caben tres hipótesis: a) o es una acción tóxica sobre individuos más sensibles a los efectos de la droga; b) o se trata de una reacción de tipo alérgico al medicamento; c) o una reacción inmunobiológica del tipo de Hexeimer por lisis brusca microbiana.

No podemos, con la sola ayuda de nuestro material clínico, resolver en definitiva cuál de estos mecanismos será el que entra en acción, mientras no contemos con el aporte de nuevos estudios farmacológicos.

Cabe hacer notar que no hay relación entre la dosis total ingerida, ni el tiempo de suministro, ni cantidad en relación al peso del paciente, con la producción del accidente (cuadro N° 6). Estas consideraciones nos inclinan más a aceptar la hipótesis de una reacción inmunobiológica derivada de un me-

canismo de inter-acción droga-germen (¿lisis microbiana?).

Cuadro N° 6.

Obs.	Edad	Peso Kg	Ds. trat. al inic. accid.	Dosis al inic. accid. g
43/2230	7 a.	16.300	3	7
50/5611	5 a.	16.400	8	17.25
45/3009	5 a.	17	3	3
51/305	10 a.	19	6	6.25
51/638	7 a.	19	4	3.75
50/5982	11 a.	30	6	7.75
50/6191	4 a.	12	3	2.50
49/3861	11 a.	24.100	5	2.75
50/6669	8 a.	22	5	5.75
51/12	6 a.	18	4	4.5
51/482	9 a.	29	5	4.75
50/1436	7 a.	24	3	2.25
51/829	13 a.	33	11	15.5
49/5324	2 a. 9 m.	12	14	12
47/1749	5 a.	15	4	4
46/1047	6 a.	15	2	2.375
51/1614	9 a.	22	3	3.5

2) Quedaría por explicar el mecanismo patogénico de la sintomatología descrita. Las posibilidades estarían entre una insuficiencia cardíaca aguda (miocarditis tífica) o una falla circulatoria vascular periférica (shock) y por último, habría que buscar la explicación también de los motivos causantes de ese estado de schok.

Desechamos la hipótesis de una falla circulatoria central por una supuesta miocarditis, basados en las manifestaciones clínicas de aparición violenta, sin signos de estasis circulatoria ni las demás manifestaciones clínicas de la insuficiencia circulatoria de origen central. Las pequeñas manifestaciones encontradas en el ECG. son hallazgos corrientes encontrados en el curso de cualquier estado infeccioso y aun en los estados de shock. Por lo demás, la Anatomía Patológica no revela alteraciones miocárdicas que expliquen el cuadro clínico. Estas alteraciones circulatorias graves,

estudiadas especialmente en el adulto, que pueden conducir al colapso y a la muerte, han sido ya extensamente analizadas y discutidas hace más de 20 años, llegándose a la conclusión que el mecanismo de este colapso circulatorio corresponde al observado en los estados de schok (Fishberg<sup>10</sup>).

Las manifestaciones de descenso de la presión arterial, el colapso de las venas periféricas, enfriamiento de las extremidades y transpiraciones profusas, palidez intensa y acrocianosis, conservación de la lucidez, con agitación, hablan en favor de un estado de schok semejante al de la insuficiencia suprarrenal aguda o al de la insuficiencia circulatoria aguda periférica.

Esto nos llevaría a considerar el mecanismo último de producción de ese estado de schok. Podría en algunos casos atribuirse a las pérdidas acuosas y de electrolitos derivados de los intensos vómitos y diarreas, pero hemos visto que este sintoma no es igualmente acentuado en todos los casos graves; o de una insuficiencia suprarrenal aguda, como han supuesto algunos en estados semejantes observados en caso de tifoidea grave del adulto o del niño (Sergent<sup>14 15</sup>; Ribadeau-Dumas, Hutinel<sup>15</sup>) o, finalmente, podría tratarse de una acción tóxica directa del medicamento sobre los centros nerviosos o sistema endocrino reguladores del tonus vascular. Debemos recordar que en la mayoría de los casos la suspensión de la droga lleva a la desaparición de la sintomatología desencadenada.

### Resumen.

1º Se describen 17 observaciones de niños con fiebre tifoidea tratados con cloramfenicol y que presentan accidentes con fenómenos gastro intestinales agudos y con colapso grave, algunos de los cuales fallecieron.

2º Se analizan los síntomas de este accidente, momento de producción y dosis suministrada en relación con la sintomatología anterior presentada.

3º Se hace un estudio comparativo de la frecuencia y características de esos accidentes en grupos de niños tratados y no tratados con cloramfenicol, observándose la aparición de dichos accidentes casi exclusivamente en los niños tratados y solamente en presencia de complicaciones graves de los no tratados.

4º Se exponen las hipótesis que explicarían la causa de estos accidentes y su mecanismo de producción.

### Summary.

The authors report 17 cases of children with typhoid fever treated with chloromycetin who during treatment present acute gastro-intestinal symptoms with severe colaps, some of which died.

The analyze the symptomatology of this accident, its production and the amount of drug given in comparison with the previous symptoms.

They compare the frequency and characteristics of these accidents in the two groups of children with typhoid fever, an untreated group and those treated with chloromycetin, concluding that these manifestations are seen nearly exclusively in the treated group and only in the presence of severe complications in the nontreated group.

The different hypothesis that might explain these facts are analyzed.

### Bibliografía.

- 1.—BENHAMOU, ED.; DESATING, F.; SORRELL, A. — La Chloromycétina dans le Typhus epidémique noraficain. La Presse Medical 19: 317, Marz. 1950.
- 2.—FARINAUD, M. E.; PORTES, L. — La Chloromycétine a doses progressives dans le traitement des Fièvres Typhoides á formes Hypertoxique. La Presse Médicale 1: 3, Janvier 1951.
- 3.—FARINAUD, E. — La Chloromycétine. La Presse Médicale 24: 329, abril 1949.
- 4.—FOSTER, W. D.; CONDON, R. J. (1949). — J. Am. Med. Ass. 141: 131.
- 5.—FORNARA PIERO, J. M. — Sala gina-preda. La cloromicetina en el tratamiento de la fiebre tifoidea. Rev. Española de Pediatría: 226, marzo de 1950.
- 6.—LOMAX, W. (1949). — Chloramphenicol in Typhoid Fever. Brit. Med. J. 4633: 911, 1949.

- 7.—LEVADITI, C.; VAISMAN, A. et J. HERNRY-EVENO. — Action de la Tifomycetina (Chloramphenicol) Synthétique sur le bacille typhique Eberthella typhosa, étudiée au moyen du microscopi á contraste de phase. La Presse Médicale 38: 665, Juin 1950.
- 8.—MENEGBHELLO, J.; UNDURRAGA, O.; RAISMAN, A. — Cloramfenicol (cloromicetina) en el tratamiento de la fiebre tifoidea del niño. Rev. Ch. de Pediatría 12: 535, 1950.
- 9.—MENEGBHELLO, J.; UNDURRAGA, O.; RUBIO, S. — Tratamiento de la fiebre tifoidea del niño con cloramfenicol (cloromicetina) administrada cada 12 horas. Rev. Ch. de Pediatría 1: 25, 1951.
- 10.—MORIN, MARCEL. — Traitement des Fièvres Typho-paratyphiques par la chloromycetine. La Presse Médicale 63: 1109, 1950.
- 11.—MURGATROYD, F. — Typhoid Treat with Chloromycetine. British Med. Jor. 4610: 851, 1949.
- 12.—PATEL, J. C.; BANKER, D. D.; MODI, C. J. — Chloramphenicol in Typhoid Fever. British Med. Jor. 4633: 908, 1949.
- 13.—WOODWARD, T. N.; SNADEL, J. E.; ZAY, H. L. — Chloramphenicol and other Antibiotics in the Treatment of Typhoid Fever and Typhoid Carriers. The Jor. of Clin. Investigation 1: 87, 1950.
- 14.—ROGER, G. H.; WIDAL, F.; TESSIER, P. J. — Nouveau Traité de Médecine, Fascicule III, 3 edition, 1927, pág. 162.
- 15.—NOUBECOURT, P.; BABONNEIX, L. — Traité de Médecine des Enfants, Tome II, 1934: pág. 180.
- 16.—FISHBERG, A. M. — Heart Failure. 1945, 2º Edic.

En el momento de la impresión de este trabajo hemos tenido conocimiento de la literatura en la que se relatan accidentes semejantes a los descritos en nuestro trabajo, la cual agregamos a continuación:

- MOLLARET, P.; REILLY, J.; BASTIN, R. et TURNIER, P. — "Etude clinique et Statistique de 100 observations de fièvres typhoides et paratyphoides traitées par la chloromycetine". La Presse Médical 50: 83, 1950.
- SEDALIAN, P.; MARAL, R.; EXBRAYAT, CH. et GAILLARD, D. — "Morts rapides par colapsus après l'institution de traitements a la chloromycétine". La Presse Médical 58, 83, 1950.
- MERLE, DURAND, ROUVET et BELIN. — Complications et accidents ou cours du traitement des affections typho-paratyphoidiques par la chloromycetine (un cas de mort subite). La Presse Médical 58: 595, 1950.