

TRABAJOS ORIGINALES

Rev. Chil. Pediatr. 57(2): 121-125, 1986

Evaluación Farmacocinética en dos Formas Orales de Dosaje de Cloramfenicol en Niños con Fiebres Tíficas

Q.F. María E. Bravo R.¹; Dr. Isidoro Horwitz C.²; Q.F. Angélica Sánchez V.³;
Q.F. Aquiles Arancibia O.³

Pharmacokinetic Evaluation of Two Forms of Chloramphenicol for Oral use in Children with Typhoid Fever

19 patients of both sexes, aged 9.3 ± 3.0 ($\bar{X} \pm S.D.$) years with bacteriologically confirmed typhoid or paratyphoid B fever were enrolled in this study and distributed in two treatment groups: Patients of Group I (N=11) received Chloramphenicol (CAP) palmitate (suspension) 50 mg/kg body weight (BW) in two daily doses; Group II patients (N=8) received CAP-crystalline (capsules) in the same doses and frequency of administration. Several capillary blood samples were taken through twelve hours after the administration of the first dose. Free plasma CAP was measured radioenzymatically. Pharmacokinetic parameters were calculated according to the one compartment model. Significant differences in the plasma levels of the two pharmaceutical preparations at 30 minutes ($p < 0.001$) were found, being higher those of crystalline CAP. Useful therapeutic concentrations were obtained with both CAP preparations. No significant differences were found in the pharmacokinetic parameters. The clinical results were equally good with both preparations. Both CAP palmitate and crystalline base have the same bioavailability and are suitable for the treatment of enteric fevers.

(Key words: Chloramphenicol. Oral Palmitate Suspension. Crystalline. Pharmacokinetics. Typhoid Fever).

Las infecciones entéricas y en especial las producidas por Salmonella del grupo tífico y paratífico se manifiestan en Chile con una morbilidad elevada y con tendencia a un aumento continuo. La tasa de morbilidad en el último año llegó a 120 x 100.000 habitantes en todo el país y a 180.000 o más en la Región Metropolitana¹.

Diversos antibióticos (cloramfenicol, ampicilina) en distintos regímenes terapéuticos y diferentes agentes quimioterapéuticos (furazolidona, sulfametoxazol-trimetoprim) han sido usado en el tratamiento de las fiebres entéricas por nuestro grupo. Los resultados clínicos con todos ellos, han sido más o menos comparables con la excepción de los pacientes tratados con ampicilina, que en promedio demoran un mayor número de días en tornarse afebriles. El cloramfenicol (CAF) ha con-

tinuado siendo la droga de elección porque es fácil de administrar, de bajo costo y porque sus efectos tóxicos en los órganos eritropoéticos no han sido registrados en nuestra población.

El cloramfenicol, para la administración oral, está disponible en cápsulas conteniendo 250 o 500 mg de la base cristalina y como palmitato en una suspensión de 125 mg por 5 ml. En los niños, la administración de las cápsulas puede ser difícil debido al tamaño y al sabor amargo. En cuanto al ester palmitado, se ha excluido del tratamiento de fiebres entéricas basado en la impresión clínica de que esta forma farmacéutica es de baja efectividad.

Publicaciones farmacocinéticas recientes de CAF efectuados en pacientes con meningitis bacteriana han demostrado que el palmitato tiene una excelente biodisponibilidad cuando se compara con el succinato². Esto nos condujo a iniciar estudios tendientes a reevaluar la utilidad del palmitato de cloramfenicol en el tratamiento de las fiebres entéricas.

Este trabajo se realizó con los propósitos de comparar, mediante parámetros farmacocinéticos, la biodisponibilidad de dos formas farmacéuticas (cápsulas conteniendo 250 mg de CAF cristalino versus palmitato de CAF en suspensión conteniendo 125 mg por 5 ml) y estudiar

1. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) Universidad de Chile.
2. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
3. Departamento de Ciencias Farmacológicas, Facultad de Ciencias Farmacéuticas.

Este trabajo fue financiado por el Proyecto Nº 678-8355 del Depto. de Desarrollo de la Investigación y Bibliotecas. Universidad de Chile.

la farmacocinética del CAF en pacientes con fiebres entéricas.

PACIENTES Y METODOS

El estudio fue realizado en 29 pacientes de ambos sexos, hospitalizados en la Unidad de Infecciosos del Hospital Roberto del Río en Santiago, con el diagnóstico de fiebres tíficas o paratíficas, entre Noviembre de 1982 y Junio de 1983. En todos ellos el diagnóstico fue bacteriológicamente certificado por cultivo de sangre, médula ósea o ambos. Los pacientes fueron tratados con cloramfenicol de acuerdo con el régimen usado en dicho hospital: 50 mg x kg x día, fraccionado cada 12 hrs., durante el período febril, dosis que es reducida a 25 mg x kg x día cuando el paciente ha permanecido afebril por 48 horas³, situación que ocurre generalmente al 6^o día. Los pacientes fueron tratados durante el número total de 14 días.

Los pacientes fueron alternativamente asignados de acuerdo a su fecha de admisión al grupo que recibió cápsulas o al tratado con suspensión de palmitato, con una distribución final de 11 niños que recibieron la suspensión de palmitato y 8 que recibieron cápsulas. El número inicial de 29 sujetos se redujo a 19 porque 5 pacientes fueron excluidos por haberse obtenido de ellos un insuficiente número de muestras sanguíneas y otros 5 pacientes cuyas concentraciones plasmáticas no decayeron hasta las 12 horas, fueron agrupados por separado.

Los pacientes de ambos grupos recibieron paracetamol como antipirético en dosis de 10 mg/kg cada vez que tuvieron fiebre alta. No hubo registro de los medicamentos ingeridos antes del ingreso al hospital. Antes de la primera dosis de CAF, se extrajo una muestra de sangre para las pruebas de rutina (proteínas del plasma, bilirrubina, creatinina, nitrógeno ureico y transaminasas pirúvica y oxalacética) y para la determinación del nivel basal o tiempo cero de CAF (en un paciente tratado con palmitato, las pruebas de laboratorio no fueron efectuadas). Después de la administración de la primera dosis de CAF, se tomaron muestras de Sangre (50 µl) en los siguientes 30, 60, 120, 180, 240, 360 y 720 minutos. Las muestras fueron obtenidas por punción capilar, recogidas en tubos heparinizados y guardadas a -70°C hasta el momento del análisis.

El tratamiento comenzó entre 5 y 18 días (11,7 ± 4,0) después del comienzo de la enfermedad en los pacientes tratados con palmitato y entre 6 y 16 días (9,3 ± 3,4) en aquellos tratados

con cápsulas.

Las muestras de sangre fueron analizadas sin conocimiento, por parte de los analistas, de la forma farmacéutica que estaban recibiendo los pacientes.

El cloramfenicol libre fue medido por el método de radioenzimático de Lietman et al.⁴. Este método en nuestra experiencia resultó tener una sensibilidad de hasta 0,5 µg/ml de CAF en plasma. La reproducibilidad medida en alícuotas de plasma conteniendo 20 µg/ml mostró un coeficiente de variación de 4,4% y la comparación con el método cromatográfico de Nilsson-Ehle⁵, mostró un coeficiente de correlación de 0,98. Las determinaciones de CAF plasmático fueron efectuadas en duplicado y estándares frescos de CAF en plasma fueron incluidos cada vez que se hicieron las determinaciones de los pacientes.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos.

Análisis Farmacocinético. Para cada paciente los datos de concentración plasmática fueron ajustados a la siguiente función:

$$C = \frac{F X_0 ka}{Vd (ka - K)} (e^{-kt} - e^{-ka t})$$

donde: C = Concentración de CAF; F = fracción de la dosis realmente absorbidos; X_0 = dosis administrada; Vd = volumen de distribución; K = constante de velocidad de eliminación de primer orden; ka = constante de velocidad de absorción de primer orden; t = tiempo después de la administración.

La constante de velocidad de eliminación K se determinó por regresión lineal por el método de los cuadrados mínimos, usando cuatro puntos de la parte terminal del gráfico del logaritmo natural de la concentración versus el tiempo. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) fue calculado usando la ecuación:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K}$$

Para calcular la constante de velocidad de absorción ka se empleó el método de los residuos.

El tiempo en el cual se alcanzó la concentración máxima denominada t_{max} se calculó a

partir de la ecuación:

$$t_{\text{máx}} = \frac{\ln(ka/k)}{(ka - K)}$$

El área bajo la curva (ABC) de concentraciones plasmáticas versus tiempo fue calculada por el método de los trapecios.

El volumen de distribución aparente expresado como "Vd area", se determinó por la ecuación:

$$Vd = \frac{\text{dosis}}{ABC \cdot K}$$

La depuración (D) se calculó a partir de la siguiente ecuación:

$$D = \frac{\text{dosis}}{ABC}$$

Para ambos, Vd area y depuración, se partió del supuesto que F es igual a 1.

Para valorar las diferencias entre los grupos, se usó la prueba t de Student, considerándose significativos los valores de $p < 0,001$.

RESULTADOS

La curva de concentración plasmática de CAF en el tiempo se expresa en la Figura 1, donde se puede ver que a los 30 y 60 minutos las concentraciones promedio de CAF fueron de 2,0 y 5,2 $\mu\text{g} \times \text{ml}$ respectivamente para los pacientes que recibieron palmitato de cloramfenicol, mientras que para aquellos que recibieron las cápsulas, estos valores fueron de 9,6 y 9,4 $\mu\text{g} \times \text{ml}$. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$ a los 30 minutos y entre 0,05 y 0,10 a los 60 min.). A partir de los 180 min., las concentraciones plasmáticas declinaron paralelamente siendo más alta con palmitato de cloramfenicol, sin embargo, estas diferencias no fueron significativas. La concentración máxima, "Cmax", se produjo entre 2 y 3 horas después de la ingestión. En los pacientes que recibieron palmitato de cloramfenicol se observó mayores concentraciones plasmáticas entre la 2a. y 3a. hora que en los pacientes tratados con las cápsulas.

Los parámetros farmacocinéticos (promedio \pm desviación estándar) se presentan en la Tabla 1. Se puede ver que no hay diferencias significativas.

Todos los pacientes tuvieron buena evolución clínica. En el grupo tratado con palmitato de cloramfenicol la fiebre desapareció en $3,7 \pm 2$ días de tratamiento, en los niños que recibieron cápsulas esto ocurrió a los $4,1 \pm 1,9$ días, diferencia que no es significativa.

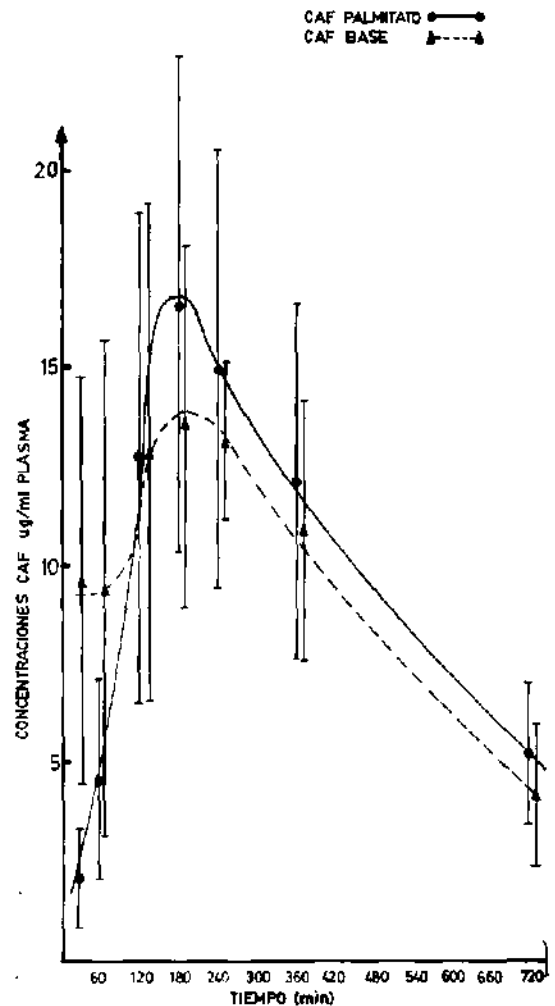


Figura 1: Concentraciones plasmáticas (promedio \pm DE) de cloramfenicol después de la administración oral de 50 mg x kg de peso corporal cada 12 horas. Para evitar la superposición de las curvas de los valores obtenidos con las cápsulas se desplazaron hacia la izquierda en la Figura.

DISCUSION

En la revisión de la literatura hay una sola comunicación en la cual se hayan medido concentraciones plasmáticas en niños con fiebres tíficas⁶. Recientemente en los países desarrollados se ha extendido el uso del cloramfenicol pero la información farmacocinética está especialmente relacionada a meningitis por hemóphilus influenzae resistente a ampicilina y a otras enfermedades infecciosas. Las fiebres tíficas son sólo un problema de los países subdesarrollados y el cloramfenicol es el antibiótico de elección para estas enfermedades.

Las diferencias en las concentraciones plasmáticas alcanzadas a los 30 y 60 minutos pueden ser

Tabla 1.

Parámetros farmacocinéticos de cloramfenicol libre en niños con fiebres tíficas*

Tratamiento	Dosis mg/kg/12 h	K (hr ⁻¹)	t 1/2 (hr)	ka (hr)	t 1/2 ka (hr ⁻¹)	t peak (hr)	Cmax (µg/ml)	ABC mg · hr	Cl (ml/min/kg) L	Vd area (L/kg)
Palmitato de cloramfenicol (N=11)	27.69 ± 2.32	0.14 ± 0.050	5.02 ± 1.58	0.880 ± 0.27	0.88 ± 0.34	3.18 ± 0.59	18.30 ± 5.4	178.0 ± 52.8	3.70 ± 2.30	1.38 ± 0.49
Cápsulas (N=8)	24.49 ± 3.24	0.16 ± 0.40	4.84 ± 1.92	0.82 ± 0.32	0.99 ± 0.42	3.13 ± 1.26	16.89 ± 3.05	145.8 ± 43.1	2.97 ± 0.73	1.17 ± 0.20

*Todos los valores son promedio ± desviación estándar.

explicadas sobre la base de que el palmitato de cloramfenicol debe ser hidrolizado antes de ser absorbido.

En general el margen de variación de las concentraciones plasmáticas de cloramfenicol fue mayor con la suspensión de palmitato. La detección de niveles menores de CAF en el plasma en la primera hora, y mayores en las 2 y 3 horas siguientes, con palmitato que con cápsulas, aunque no significativa, es muy diferente a lo descrito por Glasko y cols. en sujetos adultos, en quienes ha comunicado valores iniciales más altos con palmitato de cloramfenicol cristalino, aunque la velocidad de decaimiento después de 4 horas fue la misma para las dos preparaciones⁷.

En este estudio las concentraciones plasmáticas fueron similares a las descritas por Toumanen et al.⁸ y Pickering et al.⁹ en lactantes y niños con otras enfermedades infecciosas. Se encontró una gran variabilidad en la vida media y debido que este parámetro es usado para establecer la frecuencia de administración nos parece interesante enfatizar que éste ocurre con ambas formas de dosificación, siendo mayor con palmitato. La concentración máxima (C_{máx}) fue alcanzada entre 2 y 4 horas con el palmitato y entre 2 y 5 horas con las cápsulas, lo que concuerda con lo informado en la literatura. En sólo dos pacientes, las concentraciones plasmáticas alcanzaron valores que se han descrito como tóxicos (26 µg/ml) en el "t máx."

En cuanto al volumen aparente de distribución Vd area (L/Kg) está de acuerdo con lo ya establecido por Sack¹⁰ y Friedman¹¹. La biodisponibilidad medida usando el área bajo la curva tuvo un rango similar de variación para ambas formas farmacéuticas; dato que prueba que ambas formas farmacéuticas son igualmente útiles para tratar fiebres entéricas.

Un grupo de cinco pacientes (Tabla 2) se

comportó de manera diferente alcanzando la concentración máxima a las 6 horas y declinando tan lentamente que no fue posible calcular los parámetros farmacocinéticos. De éstos, cuatro pertenecían al grupo tratado con palmitato.

Hallazgos similares ha sido descrito por otros autores (Tabla 3) no habiendo hasta el momento una adecuada explicación para este fenómeno.

Tabla 2.

Concentración máxima y tiempo en el cual ésta se logró en los pacientes que mostraron una concentración farmacocinética distinta.

TRATAMIENTO	Pacientes	Cmax	t peak
		(µg/ml)	(hr)
Cloramfenicol cápsulas	S.P.O.	20.5	6.42
	E.R.G.	13.5	6.08
	Y.N.N.	15.0	5.92
	J.D.V.	21.2	5.75
Palmitado de cloramfenicol	Promedio ±	17.6	6.04
	D.S.	3.9	0.29
	D.C.C.	16.0	4.50

RESUMEN

19 pacientes de ambos sexos de 9,3 ± 3,0 (promedio ± desviación estándar) años, con fiebre tífica o paratífica bacteriológicamente confirmada fueron incluidos en este estudio y distribuidos en dos grupos de tratamiento. Los niños del Grupo I (N=11) recibieron suspensión de palmitato de cloramfenicol 50 mg/kg de peso

Tabla 3.

Resumen de pacientes (pertenecientes a diferentes grupos clínicos) que muestran un comportamiento farmacocinético diferente

Referencia	Forma farmacéutica	Número total de pacientes estudiados	Nº de pacientes en los cuales la concentración plasmática no decayó	% de los casos
Toumanen, 1981	Succinato y palmitato	44	10	22.7
Sack, 1980	Succinato	17	1	5.9
Kauffman, 1181	Succinato	45	15	33.3
Freedman, 1178	Succinato y palmitato	56	8	17.0

corporal en dos dosis diarias. Los pacientes del grupo II (N = 8) recibieron cápsulas conteniendo cloramfenicol en la misma dosis y frecuencia. Se tomaron muestras capilares de sangre en distintos tiempos después de la administración de la primera dosis. El cloramfenicol libre se midió por un método radioenzimático. Los parámetros farmacocinéticos fueron calculados de acuerdo con un modelo de un compartimento. Se encontraron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas obtenidas con las dos preparaciones farmacéuticas a los 30 minutos ($p < 0,001$) siendo mayores con cloramfenicol cápsulas, pero se obtuvieron concentraciones terapéuticas útiles con ambas preparaciones. No ocurrieron diferencias significativas entre los parámetros farmacocinéticos. Los resultados clínicos fueron igualmente buenos con ambas formas farmacéuticas.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado con fondos otorgados por el Departamento de Investigación y Bibliotecas de la Universidad de Chile (Proyecto M-678-8355).

Se agradece en forma especial la ayuda técnica de Sergio Andrés Latorre y la excelente labor secretarial de Sra. Viola Lyon.

REFERENCIAS

1. *Ristori, C.*: Epidemiología de la fiebre tifoidea en Chile. Boletín de Vigilancia Epidemiológica 8: 8, 1981.

2. *Kauffmann, R.E., Thirumoorthi, M.C., Buckley, J.A., Aravind, M.K., Dajani, A.S.*: Relative bioavailability of intravenous chloramphenicol succinate and oral chloramphenicol palmitate in infants and children. *J. Pediatr.* 99: 963, 1982.

3. *Aguiló, C. et al.*: Normas de atención pediátricas. 2nd ed. Santiago, Edit. Andrés Bello, 1984.

4. *Lietman, P.S., Thomas, T.J., Shaw, W.V.*: Chloramphenicol: an enzymological microassay. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 10: 347, 1976.

5. *Nilsen-Ehle, I. et al.*: Determination of chloramphenicol in serum and cerebrospinal fluid with high-pressure liquid chromatography. *J. Antim. Chem.* 4: 169, 1978.

6. *Schuster, A., Guzmán E.*: Niveles sanguíneos del cloramfenicol suministrado por diferentes vías. *Rev. Chil. Pediatr.* 25: 369, 1954.

7. *Glazko, A.J., Dill, A.W., Kazenko, A., Wolf, M.L. and Carnes, E.H.*: Physical factors affecting the rate of absorption of chloramphenicol esters. *Antibiotics and Chemotherapy* 8: 516, 1958.

8. *Toumanen, E.I., Powell, K.R., Marks, M.L., Laferrreira, C.I., Altemiller, D.H., Sack, C., Smith, A.L.*: Oral chloramphenicol in the treatment of haemophilus influenzae meningitis. *J. Pediatr.* 99: 968, 1981.

9. *Pickering, L.K., Hoecher, J.L., Kramer, W.G., Kohl, S., Cleary, T.G.*: Clinical pharmacology of two chloramphenicol preparations in children: sodium succinate (IV) and palmitate (Oral) esters. *J. Pediatr.* 96: 757, 1980.

10. *Sack, C.M., Koup, J.R., Smith, A.L.*: Chloramphenicol pharmacokinetics in infants and young children. *Pediatrics* 66: 579, 1980.

11. *Friedman, C.A., Levejoy, F.C., Smith, A.L.*: Chloramphenicol disposition in infants and children. *J. Pediatric* 95: 1071, 1979.