TRABAJOS ORIGINALES

Rev. Chil. Pediatr. 58(2): 117-120, 1987

Influencia del paracetamol en la farmacocinética del cloramfenicol en pacientes con fiebre tifoidea

Q.F. María E. Bravo R.¹; Dr. Isidoro Horwitz C.²; Q.F. Cecilia Contreras L.:
Q.F. Irma Olea V.; Q.F. Aquiles Arancibia O.³ (*)

Influence of paracetamol on chloramphenicol pharmacokinetics

The effect of paracetamol on chloramphenicol (CAP) kinetics was studied in 12 children with typhoid fever aged 3 to 15 years, receiving both drugs. A control group was formed by 9 children of the same age and disease, in which fever was controlled only by physical methods. Blood samples were obtained at different time intervals after the first administration of CAP and at the steady state. No significant differences were found in the pharmacokinetic parameters after the first CAP administration. At the steady state CAP blood concentrations were statistically different: in subjects receiving paracetamol they were lower than in controls ($p < 0.05$). Paracetamol ingestion is not indifferent for patients treated with chloramphenicol.

(Key words: paracetamol, chloramphenicol, pharmacokinetics, drug interactions).

El fármaco de elección en el tratamiento de las fiebres tíficas es el cloramfenicol (CAF). Una de las formas comunes de administración en pediatría es la suspensión oral del ester palmitato de cloramfenicol (CAF-P). Un estudio anterior demostró que la biodisponibilidad del CAF-P en pacientes pediátricos es similar a la forma cristalina¹, y actualmente hay numerosas publicaciones en las que se informa del empleo de dicha forma farmacéutica en otras infecciones²⁻⁶. Se incluye frecuentemente en el tratamiento de la fiebre tifoidea un fármaco antipirético. Uno de los fármacos que se usa para estos fines es el paracetamol. Al igual que el CAF, el paracetamol se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, es metabolizado por enzimas microsomales hepáticas y se excreta por vía renal después de su conjugación con ácidos glucurónico (60%) y sulfúrico (35%), principalmente⁷. Ambos fármacos se biotransforman en el hígado y a través del mismo sistema metabólico.

Diversos autores han comunicado que el metabolismo del cloramfenicol es inhibido por otros fármacos⁸⁻¹⁰. Por esto, nos ha parecido intere-

sante estudiar si los parámetros farmacocinéticos del CAF son influenciados por el paracetamol.

El objetivo de este trabajo es estudiar la influencia del paracetamol sobre los parámetros farmacocinéticos del cloramfenicol.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes:

Se estudiaron 22 pacientes de ambos sexos que ingresaron al Hospital Roberto del Río entre los meses de Enero y Junio de 1984, con diagnóstico de fiebre entérica confirmada por examen bacteriológico de sangre, médula ósea, o ambas. El agente etiológico en todos los casos estudiados fue *Salmonella typhi*. En la selección de los pacientes se consideró que no existiera tratamiento medicamentoso previo al diagnóstico y que el paciente no hubiera presentado la misma enfermedad anteriormente. Los pacientes se dividieron en dos grupos:

Grupo A (n=9): Se les administró palmitato de cloramfenicol en dosis de 50 mg x kg de peso día, fraccionado cada 12 horas. La edad de los pacientes fluctuó entre 5 y 12 años (promedio: $9,3 \pm 1,7$ años) y el peso entre 19,1 y 37,0 kg (promedio: $25,7 \pm 6,7$ kg). La fiebre en estos pacientes se trató por métodos físicos.

Grupo B (n=12): Se les administró palmitato de cloramfenicol en la misma dosis y forma que al Grupo A. La edad de los pacientes fluctuó entre 3 y 15 años (promedio $8,7 \pm 3,8$ años) y el peso entre 14,4 y 36,3 kg (promedio $24,8 \pm 8,2$ kg). La fiebre en estos pacientes se trató administrando paracetamol en dosis de 10 mg x kg de peso cada 6 horas. Ambos fármacos se dieron por vía oral. La Tabla 1 muestra las características de los pacientes.

Previo al inicio del tratamiento se tomó una muestra basal de 10 ml de sangre, para realizar análisis de laboratorio (hematocrito, proteínas totales, albúmina, transaminasa glutámica pirúvica [GPT], transaminasa glutámica oxaloacética [GOT], uremia, nitrógeno ureico,

1. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

2. Departamento de Pediatría, División Ciencias Médicas Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Roberto del Río.

3. Departamento de Ciencias Farmacológicas, Facultad de Ciencias Farmacéuticas.

(*) Trabajo financiado con fondos del DIB (M-678-8244).

Tabla 1.
Descripción de pacientes*

Pacientes	Sexo		Edad (años)	Peso (kg)	Talla (m)	Sup. Corporal (m ²)	Días de evolu- ción previo al tratamiento
	F	M					
Grupo A (N=9)	4	5	9,3 ± 1,7	25,7 ± 6,7	1,31 ± 0,12	0,99 ± 0,15	13,9 ± 6,7
Grupo B (N=12)	6	6	8,7 ± 3,8	24,8 ± 8,2	1,29 ± 0,20	0,96 ± 0,23	11,5 ± 3,3

* Los resultados representan el promedio ± la desviación estándar.

Tabla 2.
Resumen análisis de laboratorio*

Pacientes	Hematocrito (g/dl)	Proteínas Totales (g/dl)	Albumina (e.u.k.)	GGT (u.k.)	ALT (mg/dl)	BD (mg/dl)	BT (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Nitróge- no uréico (mg/dl)	Creatinina suero (mg/dl)	Creatinina orina (mg/dl)
Grupo A	34,7 ± 3,2	6,74 ± 0,64	3,40 ± 0,47	76,9 ± 11,7	30,2 ± 4,4	0,10 ± 0,06	0,40 ± 0,14	26,50 ± 3,25	12,36 ± 1,54	0,66 ± 0,15	74,74 ± 17,11
Grupo B	35,8 ± 4,4	6,71 ± 0,67	3,53 ± 0,60	81,1 ± 11,6	32,7 ± 4,5	0,12 ± 0,04	0,37 ± 0,10	27,51 ± 7,84	12,85 ± 3,65	0,74 ± 0,17	65,34 ± 12,81

* Los resultados representan el promedio ± la desviación estándar.

bilirrubina directa, total y creatinina) y para determinar las concentraciones de fármaco a tiempo cero.

Los resultados de estos análisis se muestran en la Tabla 2.

Con el objeto de obtener el perfil de concentración plasmática de CAF y paracetamol versus tiempo con una sola dosis, se tomó 1,0 ml de sangre a los 60, 120, 240, 360, 480 y 600 minutos después de la administración de la primera dosis de fármacos. Para determinar las concentraciones de CAF y paracetamol en el estado de equilibrio estable se tomaron muestras de sangre al tercer día de tratamiento: 1,0 ml inmediatamente antes de la quinta dosis (predosis) a los 180 minutos, tiempo al cual se produce el pico máximo de concentración, y a los 720 minutos, es decir, inmediatamente antes de la dosis siguiente.

El CAF y el paracetamol se determinaron en plasma por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando el método de Thies et al¹¹ con ligeras modificaciones. Las determinaciones se realizaron en duplicado y se efectuaron controles de exactitud, especificidad, recuperabilidad y reproducibilidad.

RESULTADOS

En la figura 1A, muestra el perfil de concentraciones plasmáticas de ambos grupos después de la primera dosis de cloramfenicol. Puede verse que la concentración plasmática de CAF fue más baja a partir de las dos horas en pacientes

tratados con paracetamol, resultados que si bien no son significativos demuestran una tendencia. En la figura 1B, se observa que al 3er. día de tratamiento las concentraciones de CAF se muestran significativamente más bajas en pacientes que recibieron paracetamol ($p < 0,05$).

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos: constante de velocidad de eliminación de primer orden K, vida media $t_{1/2}$, constante de velocidad de absorción k_a , vida media de absorción

Figura 1: A) Concentración plasmática de cloramfenicol a través del tiempo después de la primera administración. Los valores representan el promedio ± SEM. (Para propósitos de una buena figura los valores con paracetamol se han corrido hacia la derecha B) Concentración plasmática del cloramfenicol en el estado estable (tercer día).

O = Con paracetamol.

X = Sin paracetamol.

Tabla 3.
Resumen de parámetros farmacocinéticos de CAF*

Pacientes	K (h ⁻¹)	T 1/2 (h)	Ka (h ⁻¹)	t 1/2a (h)	t peak (h)	Cmáx. (mg/l)	ABC mg·h l	Cl (l)	Vd (l/kg)
Grupo A (N = 9)	0,161 ± 0,077	5,31 ± 2,62	0,685 ± 0,403	1,43 ± 0,91	3,49 ± 1,93	17,73 ± 5,20	206,39 ± 85,46	3,84 ± 1,91	1,02 ± 0,35
Grupo B (N = 12)	0,159 ± 0,058	4,85 ± 1,58	0,454 ± 0,199	1,78 ± 0,74	3,89 ± 1,27	11,74 ± 6,83	148,56 ± 60,37	5,11 ± 2,27	1,29 ± 0,82

* Los resultados representan el promedio ± desviación estándar.

t 1/2 a, concentración máxima Cmáx, área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo ABC, depuración, Cl y volumen de distribución aparente Vd, para los pacientes de los Grupos A y B se muestran en la Tabla 3. Se observa que el ABC (mg x h/l) y Cmáx (mg x l) son mayores en el Grupo A que en el Grupo B, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas (p < 0,05). En los otros parámetros farmacocinéticos no se aprecian diferencias entre ambos grupos de pacientes.

Tampoco hubo diferencias en los resultados clínicos entre ambos grupos de pacientes.

DISCUSION

Recientemente pudimos comprobar que la biodisponibilidad de CAF-P medida comparando las áreas bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo, era similar a la de CAF-cristalino si bien el CAF-P demoraba más tiempo en alcanzar niveles plasmáticos adecuados.

En el presente estudio, la curva de concentraciones plasmáticas a través del tiempo (fig. 1) indica que si bien no hay diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes después de la administración de la primera dosis de CAF, no es menos cierto que las concentraciones alcanzadas por el Grupo B (tratado con paracetamol) tienden a ser menores que las del Grupo A, tendencia que se observa más acentuadamente entre las 4 y 6 horas después de la administración del CAF-P y cuando los pacientes han recibido sólo una dosis de paracetamol. Estas diferencias en la concentración plasmática también se aprecian en el equilibrio estable que se alcanza luego de la administración de antibiótico durante tres días (quinta dosis) como puede verse en la figura 1B.

En estos últimos años se ha llegado a establecer claramente que los efectos de muchos fármacos, cuando se administran simultáneamente con otro, no son necesariamente predecibles sobre la

base del conocimiento de sus efectos cuando se administran solos. Esto ha llegado a constituir un capítulo importante de la farmacología clínica. Las interacciones entre fármacos pueden producirse por alteraciones farmacocinéticas a nivel de la absorción, transporte, metabolismo o excreción, o ambos¹².

De nuestros resultados se puede concluir que las concentraciones más bajas de CAF encontradas al comienzo del tratamiento en el grupo con paracetamol pueden ser debidas a una variación en la absorción o a una disminución del volumen de distribución. Estos parámetros son ligeramente diferentes en ambos grupos pero no estadísticamente significativos, en tanto que las concentraciones significativamente más bajas en ese mismo grupo al momento del estado estable pueden ser debidas a competencia a nivel del metabolismo hepático en el denominado "complejo citocromo P450"¹³. Sin embargo, no pueden sacarse de este trabajo conclusiones definitivas, esto requeriría un estudio probablemente con animales de experimentación. Las concentraciones de paracetamol encontradas en los pacientes estudiados están en un rango entre 0,20 - 14,1 ug/l. Estas mediciones se efectuaron en todas las muestras conteniendo CAF pero su determinación obedeció más a un criterio cualitativo que cuantitativo. Si bien las concentraciones de paracetamol son en algunos pacientes, subterapéuticas para su efecto antipirético, esto no invalida la posibilidad de una interacción. La competencia por sustrato a nivel hepático pareciera posible porque esta requiere de un tiempo más largo y corresponde al hecho de que en nuestro estudio las concentraciones de CAF al tercer día de tratamiento son significativamente más bajas en los pacientes tratados con paracetamol (figura 1B).

Las diferencias de concentración en el estado de equilibrio estable podrían deberse a diferencias en la absorción. Si bien las constantes de

velocidad de absorción no son significativamente distintas, la del Grupo B es menor que la del Grupo A incidiendo en una menor cantidad de fármaco absorbida, que no se observa en un primer momento, ya que las ABC de ambos grupos son comparables, pero, después de varios días de tratamiento se puede ir acumulando este efecto para llegar a tener significancia.

No cabe ninguna duda, que el ideal de un buen estudio de un fármaco que se administra por vía oral requiere de un número alto de muestras de sangre que permitan definir las etapas de absorción y eliminación y en el día en que se alcanza el estado estable. Sin embargo, en pacientes pediátricos resulta difícil seguir un protocolo que establezca un número alto de muestras; de ahí que algunos autores como Done¹⁴ lo denominan "el huérfano terapéutico".

El presente estudio indica que no es indiferente el tratamiento con paracetamol en un paciente que está recibiendo CAF. Aún cuando los estudios en niños siempre presentan limitaciones impuestas por razones éticas y prácticas, se requerirían estudios más amplios para dilucidar la eventual interacción observada en este trabajo.

RESUMEN

Se estudió el efecto del paracetamol en la cinética del cloramfenicol en 12 niños con fiebres tíficas (3-15 años) que recibieron ambos fármacos. El grupo control estuvo formado por 9 niños de la misma edad y la misma enfermedad en que la fiebre se controló por medios físicos. Se obtuvieron muestras de sangre a distintos tiempos después de la primera administración de CAF y al tercer día de ella, es decir cuando el fármaco está en su estado estable. Se encontró que no hubo diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos después de la primera administración de CAF, en tanto que en el estado estable pudo observarse que las concentraciones plasmáticas fueron más bajas en los pacientes tratados con paracetamol, diferencias que resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Se concluye que no es indiferente el tratamiento con paracetamol en un paciente que está recibiendo cloramfenicol.

REFERENCIAS

1. Bravo, Maria, E., Horwitz, I., Sánchez, A. y Arancibia Aquiles: Evaluación farmacocinética de dos formas orales de dosaje en niños con fiebres tíficas. *Rev Chil Pediatr* 57: 121, 1986.
2. Kauffman, R. et al: Relative bioavailability of intravenous chloramphenicol succinate and oral chloramphenicol palmitate in infants and children. *J Pediatr* 99: 963, 1981.
3. Sack, M.M., Koup, J.R., Smith, A.L.: Chloramphenicol pharmacokinetics in infants and young children. *Pediatrics* 66: 579, 1980.
4. Tuomanen, E.I., Powell, K.R., Marks, M.I., Laferriere, C.I., Altemiller, D.H., Sack, C., Smith, A.L.: Oral chloramphenicol in the treatment of haemophilus influenzae meningitis. *J Pediatr* 99: 968, 1981.
5. Yogeve, R., Kolling, W.M., William, T.: Pharmacokinetics comparison of intravenous and oral chloramphenicol in patients with haemophilus influenzae meningitis. *Pediatrics* 67: 656, 1981.
6. Sack, C., Koup, J., Opheim, E.K., Neely, N., Smith, A.: Chloramphenicol succinate kinetics in infants and young children. *Pediatr Pharmacol* 2: 93-103, 1982.
7. Goodman and Gilman: The pharmacological basis of therapeutics. 1th. Ed., New York, MacMillan Pub. Co., 1980.
8. Powell, D.: Brief clinical and laboratory observations. Interaction among chloramphenicol, phenitoin and phenobarbital in a pediatric patient. *J Pediatr* 98: 1001, 1981.
9. Remmer, H.: The inhibition and stimulation of chloramphenicol conjugation by drugs. *Post Med J* 50 (Suppl 5): 28, 1974.
10. Koup, J. et al: Interaction of chloramphenicol with phenitoin and phenobarbital. *Clin Pharm Therap* 24: 572, 1978.
11. Thies, R. and Fischer, L.: High performance liquid chromatographic assay for chloramphenicol in biological fluids. *Clin Chem* 22: 778, 1978.
12. Drug Interactions. Ed. by P.L. Morselli, S. Garattini and S.N. Cohen.: Monographs of the Mario Negri. Institute for Pharmacological Research. Raven Press. New York, 1974.
13. Merssner, C.H. and Smith, L.A.: The current status of chloramphenicol. *Pediatrics* 64: 348, 1979.
14. Done, A.K., Cohen, S. and Strebel, L.: Pediatric clinical pharmacologic and the "Therapeutic orphan". *Ann Rev Phar, Tox* 17: 561, 1977.