

# Efectos Tóxicos del Cloranfenicol en Médula Osea

Dr. Virgilio Cardona **López\***

Debido al amplio uso de Cloranfenicol en la práctica de la Medicina y las recientes publicaciones de su toxicidad más mi experiencia de 2 casos clínicos en los que se demostraron cambios tóxicos en médula ósea, que permiten y sugieren el efecto tóxico del mencionado antibiótico, he revisado la literatura americana al respecto de dichos cambios.

Desde la extracción del Cloranfenicol del *Streptomyces Venezuelae* en 1947 y su introducción en la clínica en 1948, numerosos casos de efectos hematológicos han sido reportados.

En 1950, se reportó el primer caso de anemia anaplásica en asociación con Cloranfenicol y en 1952 se reportaron un total de 33 casos de anemia anaplásica de los cuales 28 fueron fatales. Una encuesta nacional (USA) en ese año reveló que de 296 casos de A.A., 44 pacientes (14.9%) habían recibido Cloranfenicol.

En consecuencia el uso de este antibiótico declinó en los 2 años siguientes.

En 1954 una segunda encuesta demostró una disminución marcada de los casos de A.A. asociados con el uso del Cloranfenicol y desde entonces los reportes de toxicidad por la droga han sido observados raramente en la literatura.

No hay duda que la mayoría de los pacientes que reciben Cloranfenicol no presentan evidencia de cambios indeseables, pero si es importante detectar lo más temprano posible los casos en que hay toxicidad.

Se ha sugerido que: 1) La caída del recuento de Reticulocitos (15) y 2) Cambios en la Fe plasmático, ayudan a un reconocimiento temprano de efectos tóxicos por cloranfenicol y por lo tanto la discontinuación de la droga en estos casos es la regla.

En 1960 Rosenback(1) y colaboradores reportaron efectos no usuales en M.O. en dos pacientes que recibieron Cloranfenicol, en ambos casos había arresto de la maduración, con prominente vacuolización citoplasmática de células eritroides de M.O. Después de discontinuar la droga estos cambios desaparecieron y los pacientes se recuperaron.

Este tipo de arresto de la maduración ha sido notado en infecciones sin uso de antibióticos pero sin presencia de vacuolización.

La vacuolización celular ha sido observada también en leucocitos en pacientes con leucemia aguda tratada y no tratada con Acido Fólico.

---

\* Profesor de Patología de la Escuela de Medicina, Tegucigalpa, Honduras, C. A.

Antes de este reporte estos cambios también en el mismo año habían sido observados por Saidi y Walleestein, describiendo vacuolas en eritroblastos en 12 de 22 pacientes que recibieron Cloranfenicol.

Krakoff también observó en 1 de 4 pacientes con carcinoma que recibieron grandes dosis de Cloranfenicol, la vacuolización en leucocitos, además, de la Reticulocitopenia y Anemia.

Ridgon(20) y colaboradores también describieron Anemia, depresión eritroide y "cambios degenerativos" que no fueron descritos específicamente en patos de Pekín que recibieron Cloranfenicol.

En 1962 Macurdy y colaboradores describieron estos\* mismos cambios vacuolares en eritroblastos en casos de alcoholismo agudo y en el Síndrome de Di Guliemo en casos de mielosis eritrémica.

Según Sherman J.(2) estas vacuolas eritroides son reversibles en todas las condiciones enumeradas, excepto en Mielosis Eritrémica. Cuando el agente principalmente Cloranfenicol es discontinuado, siendo posible que si en estos casos la droga se continúa, se llega a un daño más profundo de la médula y eventualmente a una Anemia Aplásica, por consiguiente la vacuolización talvez indica cambios tóxicos tempranos que preceden una depresión seria de la Médula ósea.

En 1964, el mismo Sherman J. y colaboradores (2) reportan el mismo tipo de vacuolización en niño prematuro con Fenilketonuria cuando el nivel de Fenilalanina se encontraba bajo, esta vacuolización de los pronoblastos desapareció cuando se agregó Fenilalanina a la dieta y se mantuvo a un nivel normal.

El Cloranfenicol y la Fenilalanina tienen una estructura química semejante y se cree que la actividad antibacteriana del antibiótico sea debida a que interfiere con la acción de la Fenilalanina. Además la acción antibacteriana del antibiótico puede ser denominada con la adición de Fenilalanina.

En esta publicación los autores sugirieron la hipótesis a ser demostrada posteriormente de que un bajo nivel de fenilalanina producida por dieta restringida, produciría una síntesis inadecuada de las proteínas incluyendo la de la Hemoglobina y el Cloranfenicol inhibiendo así la incorporación de Fenilalanina al Acido Ribonucleico y produciendo disminución local de los niveles de la Fenilalanina y por lo tanto disminución de la síntesis proteica.

En 1965 nuevamente Ingall y Sherman (3) sugieren que el Cloranfenicol talvez actúa sobre la Médula ósea porque afecta el metabolismo de la fenilalanina. En esta publicación se presentan los estudios de 8 **niños** que recibieron Cloranfenicol por variadas infecciones, notando en la médula ósea **de 5 de ellos** vacuolizaciones citoplasmáticas en las células eritroides y mieloides, las cuales desaparecieron después de tratamiento por 48 y 96 horas con 100 mgs. orales de L-fenilalanina por Kg. de peso en dos de los pacientes.

El tercer niño aún tenía cambios vacuolares en médula ósea después de 72 horas de tratamiento con L-fenilalanina, pero el número y tamaño de las vacuolas y el número de células afectadas había disminuido notablemente. Los 3 niños continuaron recibiendo Cloranfenicol en las mismas\* dosis sin ningún problema.

## CONCLUSIÓN

Con el uso amplio del Cloranfenicol es importante hacer notar que la depresión de médula ósea es generalmente a sobre dosis y a tratamientos prolongados con este antibiótico pero en ocasiones la toxicidad se manifiesta con pequeñas cantidades, indicando que en estos pacientes hay un estado de hipersensibilidad para el "Cloranfenicol" generalmente con consecuencias fatales.

## RESUMEN

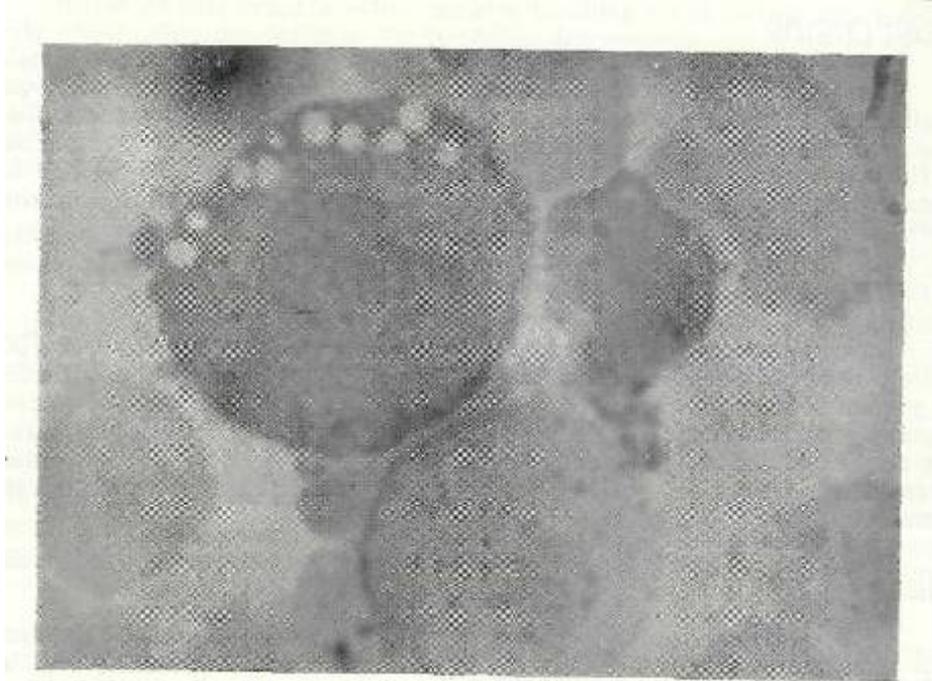
La presente revisión y la presentación de dos casos clínicos tiene por objeto recalcar el estado de aletria en pacientes que reciben Cloranfenicol y que empiezan con manifestaciones de anemia y reticulocitopenia y hacer nota Y que los cambios tóxicos tempranos de vacuolización citoplasmática en las células eritroides (pronormoblastos principalmente) pueden detectarse con un estudio de médula ósea, cambios estos reversibles al discontinuar la droga.

Posiblemente en todas estos pacientes hay un fondo de hipersensibilidad.

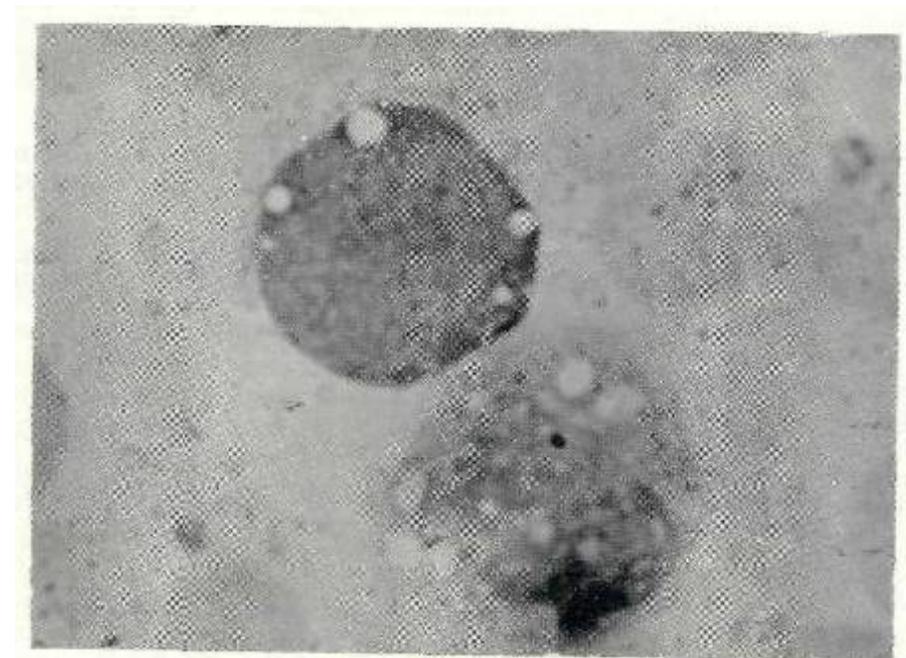
Se recomienda también que si por alguna razón el antibiótico tiene que continuarse por períodos prolongados, el uso de Fenilalanina oral ha probado disminuir estos cambios tóxicos celulares.

## B I B L I O G R A F Í A

- 1.—Ronsenbach Loren M. Chloranfenicol Toxicity: Reversible Vacuolization of Erthroid cells. The New England Journal of Medicine. 263:724-728, 1960.
- 2.—Sherman oJseph D. Reversible Bone-Marrow Vacuolization in Phenylketonuria. The New England Journal of Medicine. 270:810-814.1964.
- 3.—Ingall J.D. Amelioration by Ingestión of Phenylalanine of Toxie effects of Chloranfenicol on Bone-Marrow. The New England Journal of Medicine. 274:180-186, 1965.
- 4.—Sandler Aldan I. Case Records of M.G.H. N° 32-1965. The New England J. of Medicine. 273:212, 1965.
- 5.—Wintrobe Marwell. Clinical Hematology, 5th edition - Philadelphia. Lea & Febiger.



Óservese la vacuolización citoplasmática en un Pronormoblasto de médula ósea. 45 100x.



La variolización es también notable en un Nomblasto Sasofílico en un monocito. 100x