

Uso DEL CLORAMFENICOL EN CENTROS DE ATENCION DE SALUD DEL SEGURO SOCIAL EN COLOMBIA¹

Julio González Molina²

INTRODUCCION

La prescripción de cualquier medicamento sin una indicación adecuada expone al paciente a un riesgo innecesario de reacciones negativas y efectos tóxicos. En el caso de los antibióticos este riesgo es aun mayor, tanto para el paciente como para la comunidad, por los cambios que se producen en la flora microbiana normal del paciente y por la selección, aparición y propagación de cepas microbianas resistentes a los antibióticos. Desde hace varios años se recomienda que se restrinja el uso del cloramfenicol básicamente al tratamiento clínico de la fiebre tifoidea y a un número muy limitado de otras manifestaciones clínicas (1). Esto obedece en primer lugar a que su uso más laxo tiende a estimular la aparición de cepas resistentes (2) y, en segundo lugar, a que este antibiótico puede producir varias complicaciones, la más grave de las cuales es la supresión de la médula ósea y las consiguientes discrasias sanguíneas (anemia

aplásica, anemia hipoplásica, trombocitopenia y granulocitopenia, que se presentan semanas o meses después del tratamiento por vía oral). A pesar de los avances de la inmunología y de los trasplantes de médula ósea, es significativa la probabilidad de que se produzcan tales trastornos y provoquen, aproximadamente, una muerte por cada 25 000 a 40 000 pacientes tratados con cloramfenicol (3-6).

En este sentido, es particularmente inquietante la probabilidad de que se produzca una selección de cepas de *Salmonella typhi* resistentes a consecuencia del uso inapropiado o el abuso del cloramfenicol. Esto ha sucedido en países como México, donde en los últimos años se han registrado varias epidemias de fiebre tifoidea resistente al medicamento, así como en Australia, la India y varias naciones del Oriente Medio (7) en las que se ha descubierto más recientemente la presencia de estas cepas y en otros países donde no se ha establecido ningún sistema para el seguimiento de

¹ Se publica en inglés en el *Bulletin of the Pan American Health Organization* Vol. 21, No. 2, 1987.

² Instituto de Seguros Sociales, Oficina de Evaluación de Calidad, Bogotá, Colombia. Dirección postal: Carrera 13 bis No. 108-48, Bogotá, DE, Colombia.

reacciones negativas retardadas a los medicamentos, tales como la anemia aplásica (8). Teniendo en cuenta estos antecedentes, del 27 de febrero al 9 de marzo de 1984 se efectuó un estudio sobre el empleo del cloramfenicol en cuatro unidades programáticas zonales (UPZ) del Instituto de Seguros Sociales (ISS) colombiano en Bogotá y el departamento circundante de Cundinamarca, de las cuales forman parte 35 centros de atención básica de salud (CAB).

MATERIALES Y METODOS

La mayor parte de la información analizada fue proporcionada por los registros computadorizados del programa del Instituto de Seguros Sociales Farmacia 15 (ISS FAR 15), que recopila las listas diarias de los medicamentos expendidos por los CAB, clasificados por su nombre y el de la farmacia expendedora. Se examinaron estos registros para determinar los CAB donde se prescribió cloramfenicol sistémico (oral) durante el período de estudio y el número de identificación de cada prescripción. Se utilizaron los números de las prescripciones para obtener copias de los formularios médicos que se adjuntan a las recetas y, a su vez, estos formularios se usaron para averiguar el nombre de cada paciente y su número de afiliación al seguro social (que es también el número de la historia clínica del paciente), el nombre del médico que lo asistió, los medicamentos prescritos junto con el cloramfenicol, las dosis prescritas y proporcionadas, la vía de administración y el régimen de tratamiento.

Para verificar la exactitud del sistema automatizado de procesamiento de datos, los datos obtenidos sobre los medicamentos y dosis prescritas se compararon con los de otro programa (el programa ISS FAR 12) que registra los medicamentos expendidos por prescripciones individuales surtidas por los CAB. Se encontró que la coincidencia entre estos datos era prácticamente absoluta.

Además, de los registros de cada CAB se obtuvieron las historias clínicas de los pacientes. Una enfermera y un técnico de la Oficina de Evaluación de Calidad de la Atención Médica en Cundinamarca-Bogotá, ambos participantes activos en todas las fases del estudio, registraron la información pertinente de estas historias clínicas. En la mayoría de los casos, el número de afiliación del paciente al seguro social bastó para obtener su historia clínica, tal como se menciona anteriormente. No obstante, por errores en la copia o lectura del número, en ocasiones fue necesario regresar a los registros de las consultas médicas o a segundas copias de los formularios médicos conservados en las farmacias de los CAB; para estos propósitos, resultó esencial tener los nombres del paciente y el médico así como la fecha de la prescripción.

RESULTADOS

Se encontró que el cloramfenicol oral había sido prescrito en las cuatro UPZ para el tratamiento de un total de 101 pacientes. El número de prescripciones expendidas en la UPZ del sur, compuesta por 10 CAB, fue aproximadamente 12 veces mayor que en la central (3 CAB), siete veces mayor que en la de occidente (11 CAB) y tres veces mayor que en la del norte (11 CAB). Además, en la UPZ del sur, la mayoría de estas prescripciones fueron despachadas por un mé-

dico en el CAB Girardot, que por sí solo acumuló 59% de todas las prescripciones de cloramfenicol estudiadas (el CAB Girardot atendió a cerca de 1,3% de todos los afiliados al seguro social asistidos en las cuatro unidades).

Solo en 11 (31%) de los 35 CAB estudiados se prescribió cloramfenicol, y únicamente lo hicieron 20 (6,7%) de los aproximadamente 297 médicos adscritos a estos 11 centros (cuadro 1).

Del total de prescripciones médicas despachadas durante el período de estudio en las cuatro UPZ, 0,2% correspondieron al cloramfenicol y 18% a otros antibióticos sistémicos (cuadro 2). Se recetó un antibiótico sistémico aproximadamente a uno de cada seis pacientes que acudieron a los 35 CAB, proporción que coincide con los resultados de otro estudio sobre el empleo apro-

piado de antibióticos efectuado por la Oficina de Evaluación de Calidad de la Atención Médica en Cundinamarca-Bogotá (9).

La duración media del tratamiento de los 101 pacientes con cloramfenicol fue de 5,1 días, mientras que la moda (para 72 pacientes) fue de cinco días. En cuanto a la dosis, por lo menos 90 de los 101 pacientes recibieron 1 g o más de este antibiótico al día. A 91 pacientes se les prescribió algún otro medicamento junto con el cloramfenicol: 32 de ellos recibieron medicamentos anti-espasmódicos y antidiarreicos; 19, me-

CUADRO 1. Prescripción de cloramfenicol oral en los centros de atención básica de salud pertenecientes a las cuatro unidades programáticas zonales (UPZ) de Bogotá y el departamento de Cundinamarca, entre el 27 de febrero y el 9 de marzo de 1984

UPZ que prescribieron cloramfenicol	Prescripciones (No.)	Médicos adscritos (No.)	Médicos que hicieron las prescripciones (No.)
UPZ del norte			
Chía	10	3	1
Zipaquirá	5	7	2
Cajicá	3	1	1
Norte	3	20	2
UPZ del sur			
Girardot	60	17	1
Fusa	3	2	1
Quiroga	2	12	2
Tunjuelito	1	18	1
UPZ central			
Central	2	107	1
C.P.B.	3	13	2
UPZ de occidente			
Paiba	9	97	6
Total	101	297	20

CUADRO 2. Prescripción de cloramfenicol oral en relación con otros antibióticos y todos los demás medicamentos expendidos en las cuatro unidades programáticas zonales (UPZ) de Bogotá y el departamento de Cundinamarca, entre el 27 de febrero y el 9 de marzo de 1984

UPZ	Medicamentos prescritos					
	Cloramfenicol		Otros antibióticos		Todos los demás	
	No.	%	No.	%	No.	%
UPZ del sur	66	0,40	2 579	16	13 611	84
UPZ del norte	21	0,20	1 678	16	8 966	84
UPZ de occidente	9	0,06	2 851	20	11 522	80
UPZ central	5	0,05	2 189	22	7 755	78
Total	101	0,20	9 297	18	41 954	82

tronidazol o mebendazol; 15, fenilbutazona; 13, trimetoprima y sulfametoxazol; 7, distintos antibióticos; 4, griseofulvina, y uno, hipoglucemiantes orales.

No siempre pudieron averiguarse con precisión las razones para prescribir cloramfenicol, en parte a causa de datos incompletos y en parte por la falta total de correlación entre el problema que originó la consulta y el diagnóstico asentado en la historia clínica. En el cuadro 3 se proporciona un resumen de las razones dadas por los médicos; además de los datos que se señalan en él, de las impresiones diagnósticas consignadas en las historias clínicas estudiadas se infiere que el cloramfenicol oral también pudo haber sido prescrito por halitosis, "mal sabor" de boca, malestar general, dolor en la región abdominal y pérdida de la memoria.

Solo en un caso se hizo el intento de comprobar un posible diagnós-

tico de fiebre tifoidea, que se efectuó por medio de la prueba de Vidal, la cual en la actualidad se considera de poco valor diagnóstico (2, 7). Sin embargo, en ninguna historia clínica se mencionó que se sospechara este posible diagnóstico. Tampoco hubo ningún cuadro que incluyera fiebre, excepto en el caso de un paciente con posible infección de las vías urinarias, ni se obtuvo ningún dato que tendiera a confirmar o refutar la existencia de adenopatía o esplenomegalia. Además, hay que señalar que se prescribió cloramfenicol a una paciente en estado de embarazo avanzado y a un enfermo diabético tratado con hipoglucemiantes orales, pero en las historias clínicas de estos pacientes no se asentó ningún dato que justificara estas prescripciones.

Por último, es importante indicar que, a pesar de las marcadas deficiencias en el contenido de las historias clínicas, por lo menos en cinco de ellas se señalaba que los pacientes ya habían sido tratados con cloramfenicol oral el año anterior y en otras se mencionaban tratamientos previos y repetidos con fenilbutazona.

CUADRO 3. Causas médicas mencionadas para prescribir cloramfenicol oral y número de prescripciones expendidas por cada una de ellas en las cuatro unidades programáticas zonales (UPZ) de Bogotá y el departamento de Cundinamarca, entre el 27 de febrero y el 9 de marzo de 1984

Causas médicas	Prescripciones expendidas por cada causa (No.)
Signos y síntomas de infecciones de las vías respiratorias superiores (tales como faringoamigdalitis)	33
Síntomas digestivos (los más comunes fueron el dolor de tipo cólico con o sin diarrea o estreñimiento)	19
Signos y síntomas de infecciones de las vías urinarias	12
Parasitosis intestinal	8
Flujo vaginal	3
Lumbago	3
Uretritis	3
Otitis, orquitis, endometritis, peritonitis, balanitis, artritis, erisipela, esguince, dermatomicosis y furunculosis	10 ^a
Causas mal definidas o sin comprobar	10
Total	101

^a Una prescripción por cada causa.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Aunque el número de médicos que prescribieron cloramfenicol indebidamente fue relativamente bajo, el patrón general de uso inapropiado de este antibiótico que se encontró es alarmante. Además de los efectos secundarios, a veces letales, del medicamento, es importante tener en cuenta que favorece la selección y propagación de microbios resistentes en la comunidad. En este último aspecto, el uso inapropiado del cloramfenicol pone en peligro no solo a los pacientes que lo reciben, sino también a toda la comunidad, indefensa ante la aparición de cepas resistentes. Este riesgo sólo se hace evidente cuando

el cloramfenicol resulta ineficaz para el tratamiento de enfermedades transmisibles con riesgo de muerte. Se han informado algunos fracasos de este tipo, por ejemplo, en relación con un caso de infección por bacterias gramnegativas en México (2) y, en otros lugares, en casos de meningitis causados por cepas hemófilas resistentes tanto a la ampicilina como al cloramfenicol (10). También se ha descrito la resistencia endémica al cloramfenicol (6, 11), en particular en cepas de *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Proteus rettgeri* (1).

El análisis de las razones por las cuales se prescribió cloramfenicol a 101 pacientes durante el período de estudio permite concluir que solo en dos casos se habían reunido datos patológicos suficientes que justificaban su prescripción; se trató de un caso de peritonitis y otro de endometritis que pudieron haber sido provocados por bacterias gramnegativas anaerobias. En 98% de los casos, pues, el medicamento no estaba indicado, y no se siguió la recomendación vigente de restringir su empleo al tratamiento clínico de la fiebre tifoidea. En general, faltaron por completo datos clínicos que proporcionaran una base para sospechar la presencia de fiebre tifoidea, como los estados febriles que siempre han acompañado a las epidemias de esta enfermedad en Colombia (2, 7, 12) y en otros países (13).

Se hizo caso omiso de la contraindicación del empleo del cloramfenicol en casos de infecciones de las vías respiratorias superiores del tipo de faringoamigdalitis y, de hecho, se recetó el medicamento para combatir tales infecciones en 32 pacientes. Tampoco se siguió la recomendación de no emplear cloramfenicol cuando son igualmente eficaces agentes terapéuticos en potencia menos tóxicos y, en contra de las recomendaciones existentes, se utilizó en forma simultánea con medicamentos de la familia de la butazona, cuyo uso incrementa el riesgo de anemia aplásica (14). También se administró junto con fenilbutazona, dipirona y griseofulvina, las cuales pueden deprimir la función de la médula ósea (8-14). Por otra parte, se recetó cloramfenicol durante el embarazo, a pesar de las pruebas de que este antibiótico cruza la barrera placentaria y de que el hígado del feto carece de la capacidad de metabolizarlo (15); también se prescribió junto con hipoglucemiantes orales, contrariando el consejo de interrumpir temporalmente la administra-

ción de estos fármacos para evitar que se reduzca su eliminación en un 50% o más y, en consecuencia, que sobrevenga la hipoglucemia.

La decisión de emplear cloramfenicol junto con otros antimicrobianos no parece haber tenido fundamentos médicos sólidos, sino que más bien dependió del capricho o el azar. Además, al prescribir estas combinaciones, parece que se tomó muy poco o nada en cuenta el antagonismo comprobado, tanto *in vitro* como *in vivo*, entre el cloramfenicol y la gentamicina, así como entre el cloramfenicol y la amplicilina (3). No existe tampoco ningún argumento técnico que justifique el empleo del cloramfenicol para resolver problemas tales como estados gripales o parasitosis, en los que el medicamento no produce ningún efecto beneficioso.

Todo esto indica, entre otras cosas, que es necesario fomentar en los médicos un sentido adecuado de responsabilidad social para que su decisión de utilizar antibióticos tales como el cloramfenicol se base en razones más rigurosas y científicas (16). A pesar de sus efectos secundarios potencialmente muy graves, el cloramfenicol es un antibiótico de un valor inestimable para tratar ciertas enfermedades que ponen en peligro la vida. Por consiguiente, es necesario preservar su eficacia, evitando el tipo de abuso y uso inapropiado encontrados en 11 de los 35 CAB estudiados, mediante la educación y supervisión eficientes de los médicos.

Al mismo tiempo, debe dedicarse más atención a los regímenes de cloramfenicol que se prescriben. En general, los regímenes prescritos en este estudio fueron subterapéuticos. Es decir, la

duración del tratamiento fue invariablemente mucho más corta que la indicada para la mayoría de los propósitos, tales como los 20 días recomendados para el tratamiento clínico de la fiebre tifoidea; asimismo, la dosis diaria fue por lo general menor que la recomendada de 50 mg/kg (2,5 g diarios para un paciente de 50 kg), dividida en cantidades iguales administradas cada seis horas. La dosis prescrita más común fue de 1 g diario (20 mg/kg para un paciente de 50 kg), cantidad que representa unas dos quintas partes de la generalmente recomendada (3, 4, 15, 17) y es demasiado baja para un tratamiento eficaz. Es probable que la decisión general de prescribir "poca cantidad por poco tiempo" surgiera de un conocimiento deficiente de la existencia de efectos adversos que no dependen de la dosis en oposición a los efectos secundarios asociados con la dosis y, sobre todo, del desconocimiento de la tendencia de las dosis subterapéuticas a estimular la aparición de resistencia bacteriana.

RESUMEN

Del 27 de febrero al 9 de marzo de 1984 se efectuó un estudio sobre el empleo del cloramfenicol sistémico (oral) en 35 centros de atención básica de salud (CAB) pertenecientes al Instituto de Seguros Sociales de Colombia, en la ciudad de Bogotá y el departamento circundante de Cundinamarca. Se examinaron las listas computadorizadas de los medicamentos expendidos diariamente en cada centro y las copias de los formularios médicos que se adjuntan a las prescripciones. El estudio reveló que en 11 CAB, 20 médicos prescribieron cloram-

fenicol a 101 pacientes. En 91 casos se dispensaron uno o más medicamentos junto con el cloramfenicol, tales como otros antibióticos, fenilbutazona y pirazolona. El uso del cloramfenicol se justificó solo en dos casos, uno de peritonitis y otro de endometritis que pudieron haber sido causados por bacterias gramnegativas anaerobias. En algunos, como el de una mujer embarazada, el de un diabético tratado con hipoglucemiantes y el de 32 pacientes con infecciones de las vías respiratorias superiores del tipo de la faringoamigdalitis, estaba contraindicado. En general se recetó cloramfenicol en combinación con otros medicamentos que podían agravar sus efectos secundarios adversos, tales como la anemia aplásica y la granulocitopenia. En la mayoría de los casos las dosis de cloramfenicol prescritas resultaron demasiado bajas para tener valor terapéutico.

Aunque el número de médicos que recetaron cloramfenicol fue relativamente bajo (6,7% de los médicos adscritos a los 11 CAB donde se despachó), es preciso fomentar en ellos un mejor conocimiento de este antibiótico junto con un sentido adecuado de responsabilidad social. De este modo se podrían eliminar o reducir mucho el uso inapropiado y el abuso del cloramfenicol, y evitar la aparición y propagación de cepas de *Salmonella typhi* resistentes a este medicamento. □

AGRADECIMIENTO

El autor agradece a Rosa de Montenegro y a Gustavo Mora, de la Oficina de Evaluación de Calidad de la Atención Médica en Cundinamarca-Bogotá, su colaboración en todas las etapas del estudio, y expresa su reconocimiento a la ayuda prestada por Nelly de Cardozo.

REFERENCIAS

- 1 Grieco, M. Resistencia a los antibióticos. *Clin Med NorTEAM* (México, Interamericana) 1(1): 25-38, 1982.
- 2 Guzmán, M. Fiebre tifoidea. Algunos aspectos novedosos. *Colomb Med* 13(4):151-154, 1982.
- 3 Robertson, D. y Smith, C. *Manual of Clinical Pharmacology*. Baltimore y Londres, Williams and Wilkins, 1981, pp. 25-29.
- 4 Goodman, A., Goodman, L. y Gilman, A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 6a. ed. Buenos Aires, Editorial Panamericana, 1986, pp. 1124-1129.
- 5 American Medical Association. *AMA Drug Evaluations*, 5a. ed. Chicago, 1980, pp. 1282-1284.
- 6 Peterson, P. K. y Verhoef, J., eds. *The Antimicrobial Agents Annual*, Vol. 1. Amsterdam, Elsevier Science Publishers Bureau, 1986, pp. 91-96.
- 7 Smith, S. H., Palumbo, P. E. y Edelson, P. J. Salmonella strains resistant to multiple antibiotics: therapeutic implications. *Pediatr Infect Dis* 3:455.
- 8 Silver, B. y Suckerman, K. Aplastic anemia. *Med Clin North Am* 64:601-622, 1980.
- 9 González, J. Racionalidad de la formulación de lincosaminas. *Acta Med Colomb* 9:139-145, 1984.
- 10 Simsathien, S., Duangmari, C. y Echeverría, P. *Haemophilus influenzae* type B resistant to ampicillin and chloramphenicol in an orphanage in Thailand. *Lancet* 2:1214-1217, 1980.
- 11 Ward, J., Tsai, T., Filice, G. y Fraser, D. Prevalence of ampicillin and chloramphenicol-resistant strains of *Haemophilus influenzae* causing meningitis and bacteremia. *J Infect Dis* 138:421-424, 1978.
- 12 Prada, G. Fiebre tifoidea. *Hosmil Med* 1:56-60, 1980.
- 13 Goffman, T., Ruiz, C. y Counts, G. Waterborne typhoid fever in Dade County, Florida: Clinical and therapeutic evaluation of 105 bacteremic patients. *Am J Med* 59:481-487, 1975.
- 14 The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. *JAMA* 256(3):1750-1757, 1986.
- 15 Ambrose, P. J. Clinical pharmacokinetics of chloramphenicol. *Clin Pharmacokin* 9:222, 1984.
- 16 Conferencia sobre Biología Molecular, Patogenicidad y Ecología de Plasmidios. Santo Domingo, República Dominicana. Declaración respecto al mal uso mundial de antibióticos. *Biomédica* 1(4):56-60, 1980.
- 17 Kauffman, R., Miceli, J. N., Strelbel, L., Buckley, J. A., Done, A. K. y Dajani, A. S. Pharmacokinetics of chloramphenicol and chloramphenicol succinate in infants and children. *J Pediatr* 98(2):315-320, 1981.

SUMMARY

CHLORAMPHENICOL USE IN SOCIAL SECURITY HEALTH CARE CENTERS IN COLOMBIA

From 27 February to 9 March 1984 a study of the use of systemic (oral) chloramphenicol was carried out in 35 basic health care centers (CAB) of the Colombian Social Security Institute in Bogota and the surrounding department of Cundinamarca. The computerized lists of drugs sold daily in each center and copies of the medical forms attached to prescriptions were examined. The study revealed that 20 doctors in 11 centers prescribed chloramphenicol for 101 patients. In 91 cases, one or more drugs such as other antibiotics, phenylbutazone, and pyrazolone

were dispensed in conjunction with the chloramphenicol. Chloramphenicol use was warranted in only two cases, one of peritonitis and another of endometritis, which could have been caused by anaerobic gram-negative bacteria. Chloramphenicol was contraindicated in some cases—a pregnant woman, a diabetic under treatment with hypoglycemic drugs, and 32 patients with infections of the upper respiratory tract such as pharyngotonsillitis. In general, chloramphenicol was prescribed in combination with other drugs that could aggravate adverse side effects such as aplastic anemia and agranulocytosis. In most cases, the chloramphenicol dosages prescribed were too low to have any therapeutic value.

The number of doctors who prescribed chloramphenicol was relatively small (6.7% of doctors attached to the 11 CABs where prescriptions were filled), but they must be encouraged to become better informed about this antibiotic and to develop a proper sense of social responsibility. Misuse and abuse of chloramphenicol could then be stopped or greatly reduced, and the emergence and spread of *Salmonella typhi* strains resistant to this drug prevented.

Cursillos sobre el control de las enfermedades transmitidas por vectores

El Centro Internacional de Investigación en Salud Pública de la Universidad de Carolina del Sur ofrecerá en 1988 dos cursillos de seis semanas cada uno sobre la epidemiología y el control de las enfermedades transmitidas por vectores. Los cursos se dictarán durante las fechas siguientes: 11 de abril-20 de mayo (en español) y 18 de septiembre-28 de octubre (en inglés). Para obtener más información, dirijase a: Course Coordinator, ICPHR/USC, PO Box 699, McClellanville, SC 29458, EUA, o llame por teléfono al (803) 527-1371.