

CLOROMICETINA EN AFECIONES TÍFICAS DE LA INFANCIA

Por el Dr. GERMAN ALVAREZ

Hospital Roberto del Río.

De una muestra de abono recogida en un campo cubierto con estiércol cerca de Caracas, Paul Burkholder, de la Universidad de Yale, aisló en 1947 una nueva especie de hongo del género *Streptomyces*: el *Streptomyces venezuelae*.

Del filtrado de cultivos en medio líquido de este hongo, Ehrlich obtuvo el producto antibiótico en forma cristalizada, que denominó cloromicetina, sustancia que contiene cloro en forma no iónica, muy poco soluble en agua, pero sí se disuelve muy bien en propilenglicol. Es de sabor muy amargo.

En experiencia *in vitro* hasta el momento ha demostrado ser efectiva contra una serie de gérmenes. Su mayor acción se observa contra la rickettsias, y en seguida contra la shigella paradyenteriae, virus de la psittacosis, miembros de la tribu escherichiae (géneros *Escherichia* y *Klebsiella*), salmonellas typhosa y otras, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus A* y *D*, pneumococcus, brucellas, *Hemophilus pertusis*, *Pasteurella tularensis*, *Microbacterium tuberculosis* variedad *hominis* y *Borrelia recurrentis*.

In vivo su mayor acción es también sobre las diversas rickettsiosis, lo que en clínica se ha demostrado con gran éxito, especialmente en el tífus epidémico, tífus murino, tífus oriental y la fiebre manchada de las Montañas Rocosas.

En fiebre tifoidea la experiencia es muy escasa todavía.

Debemos señalar, en primer lugar, los ensayos de Woodward y colaboradores

en 10 enfermos, todos con hemocultivos positivos, que iniciaron la medicación término medio al décimo día de fiebre, obteniendo gran éxito, ya que la temperatura se normaliza en todos los casos alrededor de 3,5 días. La cantidad empleada fué de 50 mg por kilogramo de peso como dosis de ataque, continuando con 0,25 g cada 2 horas hasta el descenso de la fiebre a lo normal, y con 0,25 g cada 3 a 4 horas durante los 5 días siguientes. En total, la dosis media administrada por paciente fué de 19,1 g durante 8,1 días de tratamiento término medio. En todos ellos el antibiótico fué perfectamente tolerado. Hubo sí en 2 enfermos recaídas a los 10 y 16 días de apirexia, respondiendo ambos casos a una nueva cura de cloromicetina al segundo y tercer días, respectivamente. También hubo 2 casos complicados, 1 con perforación intestinal y otro con hemorragia, al segundo y cuarto días de apirexia, curando ambos después de una evolución más o menos grave. En 8 enfermos controles el periodo medio de piroxia llegó a 26 días.

Mc-Dermott y Barr en 12 enfermos obtienen también resultados muy semejantes. En 3 se producen recaídas, ocurriendo una de ellas casi 2 semanas después de una cura de 10 días con cloromicetina.

En nuestro país, los Dres. Abraham Horwitz, Roque Kraljevic y María Villalobos, presentaron recientemente a la Sociedad Médica de Santiago, sus "Primeros ensayos con cloromicetina en el

tratamiento de la fiebre tifoidea y el tífus exantemático" en una brillante comunicación. Tratan 17 enfermos de fiebre tifoidea y 4 de tífus murino. En tifoidea el promedio de días de enfermedad fué de 14,8 al comienzo del tratamiento. Reciben 39,7 g durante 8,9 días por término medio. La temperatura desciende a lo normal entre el primero y cuarto días de iniciado el tratamiento. Cinco de los casos fallecen: 2 por perforación tífica comprobadas quirúrgicamente y 1 por perforación probable. En los 2 casos restantes la muerte fué brusca y no pudo relacionarse con los procesos comunes de terminación de la fiebre tifoidea.

Señalan los autores de que "la producción de perforaciones de úlceras tíficas en el curso del tratamiento con cloromicetina, nos hace insistir en aquello de que el fenómeno anatómico es independiente de la actividad bacteriostática del fármaco y de la involución del proceso febril".

En un enfermo que inicia su tratamiento a los 20 días de evolución, y que recibe 69 g de cloromicetina durante 10 días, hubo fracaso terapéutico, demostrándose en la cepa aislada una resistencia a 6 gamas por cc de cloromicetina superior al doble de la señalada por Dussert y Luz Donoso, que observan que 40 bacilos de Eberth no resisten más de 2 a 3 gamas por cc in vitro.

Recaída presentaron 3 enfermos después de una apirexia de 10 a 20 días. En los 8 casos restantes curación sin incidentes.

Sólo comprobaron náuseas y vómitos como manifestaciones tóxicas, que cedieron a los alcalinos.

Los 4 enfermos de tífus murino mejoran después de 2 a 3 días de tratamiento con dosis entre 9 a 21 g.

A continuación presento la escasa experiencia que tenemos desde abril del presente año en Santiago, de niños con infecciones tíficas que han sido tratados con cloromicetina, tanto en los hospitales como por algunos colegas en su clientela particular.

He logrado reunir 9 casos, todos ellos confirmados clínica y bacteriológicamente, de los cuales 8 corresponden a fiebre tifoidea y 1 por sepsis por salmonella bareilly. En hospitales de niños fueron atendidos 4 y el resto en sus respectivos domicilios por los colegas pediatras.

Las dosis usadas siguen prácticamente el esquema de adultos señalado anteriormente. Dosis de ataque: 50 mg por kg de peso, dado en forma fraccionada en la primera hora; sigue después dosis de mantenimiento: 0,50 g (2 cáps.) ó 0,25 g (1 cáp.), según la mayor o menor edad y peso del niño, cada 2 horas, hasta que la temperatura descienda a lo normal durante 24 horas; en seguida se reduce o se mantiene en 0,25 g durante 4 días, para terminar con la misma dosis cada 3 ó 4 horas, 3 días más.

Se da preferentemente por vía oral por ser rápidamente absorbida por el tubo digestivo, apareciendo en la sangre y orina a los 30 minutos de ingerida; y a dosis repetidas, para mantener niveles satisfactorios en la circulación, por su rápida excreción.

No me referiré a otra terapéutica usada en los niños graves o complicados, cuya acción es de todos conocida.

CASOS Nos. 1 y 2. — Servicio de Infecciosos del Hospital Manuel Arriarán. Dres. Arturo Barza Goñi, Julio Meneghello, Alfredo Raimann y Raquel López.

Nº 1. — Obs. 49/57964. — J. L. C. S. — Niño de 8 años de edad. — Peso: 22 kilogramos.

Ingresó el 15 de junio de 1949. Fiebre tifoidea de 14 días de evolución, grave, tóxica, con embotamiento del sensorio, temperatura alta, estados de excitación. Abdomen meteorizado, Gran inapetencia. Miocarditis con ritmo de galope. Comienza a notarse ligera reacción favorable a los 11 días de hospitalización: está más consciente y se alimenta mejor. Tres días después inicia tratamiento con cloromicetina, es decir, a los 28 días de enfermedad. Baja la temperatura a lo normal al 5º día, observándose que los síntomas tóxicos se mantienen, para comenzar a regresar paulatinamente al 8º día. Tomó en total 30,5 g de cloromicetina durante 16 días. Diez días después de terminado el tratamiento presenta artritis de la rodilla y cadera derechas, con sub-luxación de ésta.

Nº 2. — Obs. 48/36784. — A. F. P. — Niño de 6 años de edad — Peso: 24 kilogramos.

Ingresa el 23 de abril de 1949. Fiebre tifoidea de 7 días de evolución, que se agrava rápidamente en el Servicio, presentando al 8º día de hospitalización francos signos meníngeos, pero con examen de líquido céfalo raquídeo normal. A los 13 días de estado en la sala inicia tratamiento con cloromicetina (20º día de enfermedad); la gravedad no se detiene, 24 horas después embotamiento completo, ritmo cardíaco en 3 tiempos. Baja la temperatura a lo normal a las 48 horas, pero sigue peor y fallece al día siguiente, probablemente por falla cardíaca. No se practicó autopsia.

CASOS Nos. 3 y 4. — Servicio de Infecciosos del Hospital Roberto del Río. — Drs. José Symon, Raúl Gantes, Noemí Román, Claudio Ferrada y Germán Álvarez.

Nº 3. — Obs. 49/15432. — N. V. — Niña de 3½ años. — Peso: 13½ kilogramos.

Ingresa el 13 de junio de 1949. Fiebre tifoidea de 6 días de evolución, con signos carenciales y hepatitis con ictericia intensa. Al 6º día de hospitalización melena de regular cantidad. A los 8 días en el Servicio inicia tratamiento con cloromicetina (14º día de enfermedad), notándose mejoría franca del estado general con regresión de la ictericia y la temperatura cae a las 36 horas, para subir hasta 38º al día siguiente y bajar en definitiva 12 horas después. A los 11 días de apirexia alza febril de 39,5º en la tarde, de causa no precisada, para seguir al día siguiente normal. Se trató 9 días tomando 21 g de cloromicetina. A pesar de lo pequeña, 3½ años y carencial, ingirió sin mayor dificultad las cápsulas.

Nº 4. — Obs. 49/15235. — H. D. — Edad: 12 años — Peso: 29,200 g.

Ingresa el 27 de mayo de 1949. Fiebre tifoidea de 10 días de evolución, tóxica, hepatitis con ictericia intensa y gran compromiso del estado general. Diarreas sanguinolentas, Petequias de la piel.

Al 9º día del ingreso sigue gravísimo: presenta en la madrugada 2 melenas, de 400 y 350 cc más o menos. Mayor tinte icterico de la piel. Signos de miocarditis.

Como último recurso se inicia en la tarde de ese día tratamiento con cloromicetina (19º día de enfermedad). Tiene 4 melenas más esa tarde, completando con las 2 producidas en la mañana, una cantidad de más o menos 1,200 cc de sangre.

Amanece al día siguiente muy grave y se agrega delirio, que es permanente. A las 24 horas comienza a disminuir el decaimiento, menos somnolencia, delirio más distanciado y contesta a las preguntas. A las 40 horas, la temperatura, que había estado siempre en plateau de 40º, comienza a quebrarse. Al 3er. día desaparece el delirio, y aparecen edemas. Al 4º día bronconeumonía bilateral, sin embargo, es bien tolerada; sin mayor aumento de la temperatura y mejorando en 5 días; se observa también una disminución franca de la ictericia, no así los edemas, que se han generalizado. La temperatura desciende paulatinamente en lisis, normalizándose al 8º día. Continúa mejorando rápidamente su estado general, se alimenta mejor, y empieza a fundir sus edemas. Mejoran los tonos cardíacos. Se suspende la cloromicetina a los 13 días de tratamiento, a pesar de haber subido la temperatura desde el día anterior, pero era tan bueno el estado general, que no insistimos más en el antibiótico. Y efectivamente, esta recrudescencia dura 5 días y sin molestias para el niño; baja la temperatura definitivamente.

Tomó durante los 13 días que duró el tratamiento 63 g de cloromicetina, dosis considerable, que se explica por la gravedad y el proceso bronconeumónico intercurrente; se mantuvo durante 9 días con 6 g diarios, 2 días con 3 g y los 2 últimos 2 días con 2 g. Fue bien tolerada.

Se ha tratado una fiebre tifoidea muy complicada, dejando la impresión que gracias a la cloromicetina se recuperó.

CASOS Nos. 5 y 6. — Atendidos por el Dr. Bernardo Bambach. Son 2 hermanitas que enferman simultáneamente.

Nº 5. — C. L. — Niña de 11 años de edad.

Fiebre tifoidea benigna que inicia tratamiento con cloromicetina a los 13 días de enfermedad (5-IV-49). Baja la temperatura definitivamente a las 48 horas. Toma 22,5 g en 9 días.

Nº 6. — L. L. — Niña de 13 años de edad.

Fiebre tifoidea con signos tóxicos; decaimiento, cefalea, periodos delirantes alternados con somnolencia, tinte subictérico de las conjuntivas, palidez marcada. A los 11 días de enfermedad tratamiento con cloromicetina (5-IV-49). La temperatura de 39,5º desciende al 3er. día, mejorando también los signos de toxemia que alcanzó a presentar. Siguió muy bien. Tomó 54,5 g de droga en 12 días.

CASO N° 7. — Atendido por el Dr. Aníbal Ariz-ta.

C. C. — Niña de 12 años de edad. Peso: 40 ki-logramos.

Fiebre tifoidea benigna, pero con temperaturas muy altas. Antecedentes de la madre de haber sufrido a los 17 años una tifoidea muy grave.

Se inicia tratamiento con cloromicetina a los 15 días de enfermedad. Baja la temperatura definitivamente a las 24 horas. Sigue en buenas condiciones, notándose al levantarse al 10° día, alza térmica de 37,5°, que no volvió a repetirse. Tomó en 7 días de trata-miento 21,5 g del antibiótico.

CASO N° 8. — Atendido por el Dr. Raúl Erazo.

M. R. — Niña de 4 años de edad. Peso calcula-do en 12 kilogramos más o menos.

Fiebre tifoidea grave, con temperatura de 39,5°, con diarrea frecuente, meteorismo intenso y dolores abdominales.

Con gran compromiso del estado general se inicia tratamiento con cloromicetina a los 16 días de enfer-medad. El resultado fué espectacular: baja la tem-peratura definitivamente a lo normal a las 18 horas con mejoría paulatina del estado infeccioso. Se levan-ta a los 10 días de apirexia.

Tomó en total 12,75 g del fármaco en 5 días de tratamiento.

CASO N° 9. — Atendido por el Dr. Alfredo Wiederhold.

P. R. — Niño de 8 años de edad. — Peso: 30 ki-logramos.

Fué visto por primera vez al 5° día de iniciado cuadro infeccioso, caracterizado por estado catarral bronquial, hepatitis con ictericia intensa. Se acompa-ña de fuertes cólicos abdominales con vómitos incoer-cibles. Temperatura de 41,5°. Calofríos. Estitiquiez pertinaz. Prima el síndrome doloroso espasmódico in-testinal, descartándose una afección quirúrgica aguda. Sensorio a ratos obnubilado. Herpes labiales. Lengua seca, saburral. Hepato y esplenomegalias. Deshidrata-ción. Timpanismo abdominal. Roseolas.

Ante la posibilidad de una fiebre tifoidea de co-mienzo grave, se inicia tratamiento con cloromicetina al 10° día de enfermedad. (Hemograma: tipo tífico: reacciones tíficas: (—)).

Amanece al día siguiente mucho mejor: cesan los vómitos, que antes del tratamiento con la droga ha-bían disminuido con la fiebroclisis, pasan los dolores

abdominales, la tos se calmó bastante, mejor apetito, permitiendo la alimentación fraccionada y baja definiti-va de la temperatura a las 24 horas. Tres días des-pués el bazo e hígado disminuyen de tamaño y des-aparece el timpanismo abdominal.

A los 13 días de enfermedad el Dr. Alfonso Costa informa el hemocultivo, que revela desarrollo de sal-monella bareilly, demostrando que se está en presen-cia de una septicemia a salmonella, en un niño que clínicamente había presentado signos de una fiebre ti-foidea bastante grave.

Toma 7 días cloromicetina en cantidad total de 20,5 g.

Comenta el Dr. Wiederhold que "al administrar la cloromicetina, la mejoría clínica fué tan evidente y tan en relación con la ingestión de la droga, que es difícil creer que sea una simple coincidencia".

Después de esta rápida revista a 9 ca-sos de niños que han recibido cloromicetina en el curso de 8 afecciones tíficas y 1 sepsis a salmonella bareilly, por lo re-ducido de la experiencia no pretendo sa-car conclusiones.

Pero si varios hechos ya llaman la atención.

Prácticamente es bien tolerada y aun un niño carencial de 3½ años la ingirió sin dificultad.

El término medio de días de enferme-dad al iniciar el tratamiento, fué de 16,2 días, que es demasiado tardío.

En los de clientela particular fué de 13 días, en cambio, en los hospitalizados alcanza a la alta cifra de 20 días, expli-cable por la escasez que existe de la dro-ga y su alto precio. Por este mismo mo-tivo fueron estos niños elegidos entre los más graves de las Salas de Infecciosos de los Hospitales Arriarán y del Río.

En los niños de la clientela particular se observaron los mejores y más espec-taculares éxitos: 3 de ellos en las prime-ras 24 horas, 1 a las 48 horas y 1 al tercer día.

Es de esperar que con la preparaci6n de la cloromicetina sintética que recién se comienza en los Estados Unidos, al-cancemos a disponer de ella en cantidad suficiente para que en el próximo bro-

fe epidémico estacional podemos usarla precozmente en el mayor número de casos, evitando así la acción más prolongada de la toxemia y el mayor compromiso anatómico.

Indispensable es también la ayuda eficaz y oportuna del laboratorio a la clínica, utilizando todos sus recursos con el fin de establecer un diagnóstico rápido.

Por último, espero que podamos disponer de la cantidad de cloromicetina necesaria para ensayarla también en las enterocolitis salmonelósicas y en otras localizaciones.

Resumen.

Se dan a conocer 8 casos de fiebre tifoidea y 1 de sepsis por salmonellas tratadas con cloromicetina, por vía bucal y con resultados satisfactorios.

Las dosis usadas fueron muy similares al esquema de los adultos: dosis de ataque, 50 mg por kilo de peso, dado en forma fraccionada en la primera hora. Dosis de mantenimiento: 0.25 a 0.50 g, según la edad y peso, cada 2 horas, hasta que la temperatura desciende a la normal, durante 24 horas; después se reduce según los casos.

La droga fué bien tolerada, sin observarse signos de toxicidad.

Los resultados más halagadores se registraron en los niños de la clientela particular, cuyo tratamiento fué más precoz comparado con la del niño hospitalizado.

El escaso número de observaciones no permite sacar conclusiones definitivas.

Summary.

The results of the treatment of 8 cases of typhoid fever and 1 of salmonella sepsis with chloromycetin by mouth are reported. The amounts given were 50 mg per kilo of body weight, given in divided dosis in the first hour, followed by maintenance dosis of 0.25 to 0.50 g every 2 hours, until the temperature reached normal levels for 24 hours. After this period it was reduced according to the individual cases.

The drug was well tolerated. No signs of toxicity were evidenced. The best results were obtained in private practice due to the fact that these children were treated earlier than the hospital cases.

Bibliografía.

- 1.—EDITORIAL. — Chloromycetin. J. A. M. A. Vol. 138: 432, 1948.
- 2.—EHRlich, J.; GOTTLIEB, D.; BURKHOLDER, P. R.; ANDERSON, L. E. y PRIDHAM, T. G. — Streptomyces Venezuelae, the Source of Chloromycetin. J. Bact. 56: 467, 1948.
- 3.—SMITH, R. M.; JOSLYN, D. A.; GRUHZIT, O. M.; MCLEAN, I. W.; PENNER, M. A. y EHRlich, J. — Chloromycetin: Biological Studies. J. Bact. 55: 425, 1948.
- 4.—WOODWARD, T. E.; SMADEL, J. E.; LEY, H. L. Jr.; GREEN, R. y MANKIKAR, D. S. — Beneficial effect of Chloromycetin in the treatment of Typhoid Fever. Ann. Int. Med. 29: 131, 1948.
- 5.—HORWITZ, A.; KRALJEVIC, R. y VILLALOBOS, M. — Primeros ensayos con cloromicetina en el tratamiento de la fiebre tifoidea y el tifus exantemático. Rev. Soc. Méd. de Chile (en prensa).