

ACTUALIZACIONES

TERAPIA ANTIMICROBIANA DE LA FIEBRE TIFOIDEA

REVISION BIBLIOGRAFICA

F. MONTOYA, J. BETANCUR

Fue Woodward (1) en 1948 quien por primera vez describió el efecto benéfico del cloranfenicol en la fiebre tifoidea. Desde ese año hasta nuestros días se le ha considerado como la droga de elección en el manejo de esta enfermedad. Sin embargo, las experiencias posteriores pusieron de manifiesto la serie de desventajas atribuíbles al cloranfenicol y por lo tanto la necesidad de disponer de un mejor y más seguro tratamiento.

Desde 1961, Rolinson y Stevens (2) demostraron que la ampicilina era efectiva *in vitro* contra la *Salmonella typhi* y que las complicaciones producidas por la droga eran menos severas que las del cloranfenicol. En esta década, aparecieron varios trabajos clínicos que comparaban los dos antibióticos y la conclusión general fue que la ampicilina era efectiva, pero menos que el cloranfenicol (3, 4). Simón y Miller (5)

encontraron que la ampicilina servía para el tratamiento del estado de portador, lo que no se logra con el cloranfenicol. Robertson (6) en 1968 compara el cloranfenicol y la ampicilina en 98 pacientes con la enfermedad; el tratamiento con ampicilina falló en el 23% y en cambio no hubo fracasos con el cloranfenicol. La anemia hemolítica se presentó en tres de los pacientes tratados con cloranfenicol y en ellos se demostró deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Este mismo autor trató a 47 pacientes simultáneamente con ampicilina y cloranfenicol y no encontró ventajas o desventajas adicionales en comparación con el uso aislado del cloranfenicol (6).

Después de 1968 un nuevo problema vino a sumarse a la terapia de la tifoidea y fue el paulatino desarrollo de resistencia antibiótica, hecho que ya se había descrito desde 1965 por Anderson (7) en Francia.

En 1972 empezó en México una epidemia importante de fiebre tifoidea producida por una cepa de *S. typhi* resistente no sólo al cloranfenicol sino también a estreptomycin, sulfas y tetraciclina (8).

Dr. Fernando Montoya Maya: Profesor Asociado, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Dr. Julián Betancur Martínez: Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Solicitud de separatas al Dr. Montoya.

De 493 cepas estudiadas por Gangarosa (9) 459 (91,7%) fueron resistentes a los cuatro antimicrobianos y después del tercer mes de la epidemia se encontraron siete cepas de *S. typhi* que además de lo anterior también lo fueron a la ampicilina.

Cepas resistentes al cloranfenicol también se han aislado en la India, Sudeste asiático, Grecia, Israel, España, Chile y en otros países, lo que ha magnificado el problema y por lo tanto cuestiona al cloranfenicol como tratamiento de elección para la entidad (10).

Affi y col. (11) sugirieron en 1976, que la amoxicilina era la droga de elección para tratar la tifoidea, especialmente en pacientes con problemas hematológicos donde estaba contraindicado el cloranfenicol. Si bien es cierto que la amoxicilina presenta buenos resultados, existe el inconveniente de la resistencia cruzada con la ampicilina que, al igual que el cloranfenicol, ha ido perdiendo utilidad debido al desarrollo paulatino de cepas de *S. typhi* multirresistentes.

Otra serie de desventajas se han asociado a la utilización del cloranfenicol en la terapia de la fiebre tifoidea además de la aparición de las cepas de *S. typhi* no sensibles al cloranfenicol, y son los casos de anemia aplásica atribuibles a su uso, la anemia hemolítica que puede desencadenar en pacientes con deficiencias enzimáticas y el número elevado de portadores crónicos (12) después de su administración:

1. Las recaídas luego de su administración son frecuentes. Debido a su efecto bacteriostático, la *S. typhi* no es eliminada completamente del organismo, Morgan (13) en un detallado estudio informó que la bacteria puede quedar alojada por largo periodo en diversos órganos tales como el bazo, los ganglios linfáticos, la médula ósea y las vías biliares.

2. El tiempo para tornarse apirético el paciente, luego de iniciar la terapia anti-biótica, se ha ido incrementando con el

transcurso de los años, de un promedio de tres días en la década del 50 hasta de unos seis días en la década del 60 (14).

3. A pesar de que el paciente se torna afebril rápidamente con el uso del cloranfenicol, síntomas tales como cefalea, fatigabilidad, apatía, anorexia, taquicardia, desorientación mental y algunos casos de hiperexcitabilidad persisten por varios días (14).

4. Las llamadas "crisis tóxicas" consistentes en la exacerbación aparente de los síntomas del paciente luego de haber iniciado el tratamiento con el cloranfenicol, se presentan hasta en un 10% de los casos (14).

Tratando de obviar estas desventajas se inició la utilización de drogas como la ampicilina, la amoxicilina y otras más como el niridazole y la furazolidona (14). Sin embargo, la experiencia clínica ha demostrado la falta de superioridad de estas drogas con respecto al cloranfenicol. De ahí que en los 20 años transcurridos desde 1948 se haya considerado al cloranfenicol como la droga de elección en el tratamiento de la fiebre tifoidea.

En 1968 se iniciaron una serie de ensayos clínicos y bacteriológicos en diferentes partes del mundo con la asociación antimicrobiana trimetoprim-sulfametaxazol (Septrim®, Bactrim®). Las pruebas iniciales de sensibilidad *in vitro* demostraron que 14 cepas diferentes del género *Salmonella* eran inhibidas por concentraciones muy bajas, del orden de 0,06-0,25 microgramos/ml, de trimetoprim, efecto que se magnificaba al asociar la droga anterior con una sulfa (15).

La verificación de su efectividad clínica en fiebre tifoidea se inició también en 1968 y se llevó a efecto en Ibadan donde se demostró la ausencia de crisis tóxicas y la uniformidad y rapidez en el alivio sintomático (16).

El primer trabajo en gran escala con trimetoprim-sulfametoxazol (TS) lo efec-

tuó Kamat (14) en 1969 en Bombay en 220 pacientes adultos del sexo masculino y con diagnóstico verificado por cultivo. 120 de ellos se trataron con cloranfenicol a las dosis usuales y los 100 restantes con TS, a la dosis de dos tabletas cada doce horas, por un mínimo de siete días luego de la apirexia. Los pacientes de ambos grupos se recuperaron satisfactoriamente. Sin embargo, como en el estudio anterior, fue notable la rápida mejoría de los síntomas en los pacientes tratados con TS. Crisis tóxicas se presentaron en 10 de los 120 casos tratados con cloranfenicol y en ninguno de los pacientes tratados con TS. Respecto a la frecuencia de portadores luego de la terapia con TS, parece ser baja e incluso en algunos estudios el tratamiento de los mismos con esta droga ha demostrado efectividad manifiesta, excepción hecha de los casos con lesiones visibles radiológicamente, en las vías biliares.

En el campo pediátrico se han hecho escasos ensayos sobre la efectividad del TS en tifoidea. El primero de ellos se realizó en Chile en 1969 por Semprevivo y col. (17). Este estudio demostró la buena respuesta clínica y la gran tolerancia del producto en los 60 pacientes evaluados. En 1971, sin embargo, Scragg y Rubidge (18) obtuvieron resultados superiores con el cloranfenicol que con el TS. En ese mismo año Semprevivo y col. (19) lograron resultados equiparables con estos dos productos. El último trabajo publicado es el de Avenaño y col. (20) en 1976 quienes obtuvieron una ligera mayor efectividad del cloranfenicol sobre el TS.

En conclusión, no es posible seguir hablando del cloranfenicol como la mejor droga en fiebre tifoidea. Dado los buenos resultados y la tolerancia de TS, ésta debe ser de elección, afirmación ya compartida por autores tales como Herzog (21).

BIBLIOGRAFIA

1. — WOODWARD TE et al. Preliminary report on beneficial effect of chloromycetin in the treatment of typhoid fever. *Ann Intern Med* 1948; 29 (1): 131-134.
2. — ROLINSON GN STEVENS S. Microbiological studies on a new broadspectrum penicillin "Penbritin". *Br Med J* 1961; 2: 191-196.
3. — SCIOLI C et al. Comparison of ampicillin and chloranphenicol in treatment of typhoid fever. *Postgrad Med J* 1964; 40 (Suppl.): 92-97.
4. — SANDERS WL. Treatment of typhoid fever: comparative trial of ampicillin and chloranphenicol. *Br Med J* 1965; 2: 1226.
5. — SIMON HJ, MILLER RC. Ampicillin in treatment of chronic typhoid carriers: report of fifteen treated case and review of literature. *New Engl J Med* 1966; 274: 807-815.
6. — ROBERTSON LR et al. Evaluation of chloranphenicol and ampicillin in salmonella enteric fever. *New Engl J Med* 1968; 278: 171-176.
7. — ANDERSON ES. The problem and implications of chloranphenicol resistance in the typhoid bacillus. *J Hyg* 1965; 74: 289.
8. — GANGAROSA EJ et al. An epidemic-associated episome. *J Infect Dis* 1972; 126:215-218.
9. — OLARTE J, GALINDO E. *Salmonella typhi* resistant to chloranphenicol, ampicillin and other antimicrobial agents: strains isolated during and extensive typhoid fever epidemic in México. *Antimicrob Agents Chemother* 1973; 4 (6): 597-601.
10. — ANDERSON ES, SMITH HR. Chloranphenicol resistance in the typhoid bacillus. *Br Med J* 1972; 3: 329-331.
11. — AFFI AM et al. Amoxycillin in treatment of typhoid fever in patients with haematological contraindications to chloranphenicol. *Br Med J* 1976; 2: 1033-1034.
12. — Editorial. Typhoid carriers. *Br Med J* 1964; 1: 1521-1522.
13. — MORGAN HR. The enteric bacteria. En: DUBOS RJ, ed. *Bacterial and mycotic infections of man*. 4th. ed. Philadelphia: Lippincott Co. 1965; 610-620.
14. — KAMAT SA. Evaluation of therapeutic efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole and chloranphenicol in enteric fever. *Br Med J* 1970; 3: 320.
15. — DARRELL JH et al. Trimethoprim: laboratory and clinical studies. *J Clin Path* 1968; 21 (2): 202-209.
16. — AKINGUGBE O et al. Trimethoprim and sulphamethoxazole in typhoid. *Br Med J* 1968;3: 721-722.
17. — SEMPREVIVO L et al. Tratamiento con Bactrim de la fiebre tifoidea y paratifoidea en el niño. *Rev Chil Pediat* 1969; 40: 515.
18. — SCRAGG JN, RUBIDGE CJ. Trimethoprim and sulphamethoxazole in typhoid fever in children. *Br Med J* 1971; 3: 738-741.
19. — SEMPREVIVO L et al. Estudio comparativo doble ciego entre Bactrim y cloranfenicol en el tratamiento de la fiebre tifoidea en pacientes menores de 15 años. *Rev Chil Pediat* 1971; 42: 423.
20. — AVENDAÑO LF et al. Tratamiento de las fiebres tíficas del niño con cloranfenicol o sulfatrimetoprim. *Pediatría (Santiago)* 1976;19: 117.
21. — HERZOG CH. Drug treatment of typhoid fever. *Br Med J* 1976;2:941.