



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CLORANFENICOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Anfenicoles
Código ATC: J01BA.01

3.1. Farmacodinamia

El cloranfenicol es un antibiótico sintético de amplio espectro con actividad bacteriostática, aunque en concentraciones elevadas puede resultar bactericida frente a algunas especies susceptibles. Inhibe la síntesis de proteínas en microorganismos sensibles al unirse a la subunidad ribosomal 50S, impidiendo con ello la incorporación de nuevos aminoácidos a la cadena proteica en formación.

Se ha postulado que dicha actividad inhibidora de la síntesis proteica podría también ocurrir en células de alta tasa de proliferación de mamíferos, como las de la médula ósea.

Ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a patógenos Gram (+) y Gram (-) como:

Gram (+): *Streptococcus spp.* (incluido *S. pneumoniae*), *Bacillus anthracis* y *Clostridium perfringens*.

Gram (-): *Bacteroides fragilis*, *Brucella spp.*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.* (incluida *S. typhi*), *Shigella spp.*, *Vibrio cholerae* y *Yersinia pestis*.

Otros microorganismos: *Rickettsia spp.*, *Chlamydia psittaci* y *Mycoplasma*.

3.2. Farmacocinética

Luego de su administración IV como succinato sódico de cloranfenicol, es rápidamente hidrolizado por enzimas esterases en riñón, hígado y pulmón, transformándose en su forma activa, cloranfenicol, el cual se une a proteínas plasmáticas en un 60% y se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales,





incluyendo líquido cefalorraquídeo donde alcanza concentraciones equivalentes a un 20-50% de las observadas en plasma o de hasta un 45-89% en presencia de meninges inflamadas. Se excreta en la leche materna y atraviesa la barrera placentaria.

Es inactivado en el hígado por glucuronil transferasas y eliminado por la orina en un 30% como cloranfenicol intacto y el resto como metabolitos.

Exhibe una vida media de eliminación de 1.5-4.1 horas que se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática severa. En presencia de disfunción renal, sin embargo, las variaciones no son importantes. En neonatos, debido a la inmadurez de sus sistemas de depuración hepática y renal, puede elevarse hasta 24 horas o más y en niños de 10-16 días de edad el valor se ubica alrededor de las 10 horas.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

No se dispone de información relativa al potencial carcinogénico y mutagénico del cloranfenicol, ni sobre sus efectos sobre la fertilidad.

Los estudios de reproducción revelaron fetotoxicidad en ratones, ratas y conejos (reabsorción embrionaria y muerte fetal), así como teratogenicidad en ratas (onfalocela, hernia umbilical y retardos de osificación) y en embriones de pollos (malformaciones en pico, ojos y patas).

4. INDICACIONES

Tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles al cloranfenicol.

5. POSOLOGIA

Se formula como succinato sódico de cloranfenicol en polvo para reconstitución y administración por vía IV. Las dosis se expresan en términos de cloranfenicol.

5.1. Dosis

Adultos: 50 mg/kg/día IV divididos en 4 dosis iguales cada 6 horas. En infecciones severas puede aumentarse hasta 100 mg/kg/día.

Pacientes pediátricos:

Niños:

50mg-100mg/kg/día IV, dividida cada 6 horas.

Neonatos:

Dosis inicial o de carga: 20 mg/Kg/día IV, dividida cada 12 horas.





Dosis de mantenimiento:

< 7 días: 25 mg/kg/día IV, dividida cada 12 horas.

> 7 días con <2000g de peso corporal: 25mg/kg/día IV, dividida cada 12 horas.

< 7 días con > 2000g de peso corporal: 50mg/kg/día IV, dividida cada 12 horas

El tratamiento debe mantenerse durante el tiempo que sea necesario hasta obtener remisión clínica completa o evidencia de erradicación microbiológica.

5.2. Dosis máxima diaria

Las dosis usuales indicadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: Se debe reducir la dosis en proporción al grado de insuficiencia y, de ser posible, conforme al nivel plasmático del antibiótico, procurando mantener las concentraciones en el rango de 5-20 mcg/mL.

Insuficiencia hepática: Se debe reducir la dosis en proporción al grado de insuficiencia y, de ser posible, conforme al nivel plasmático del antibiótico, procurando mantener las concentraciones en el rango de 5-20 mcg/mL.

Ancianos: No se requieren ajustes de dosificación, salvo que exista insuficiencia hepática y/o renal.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Reconstituir el vial de 1 g de cloranfenicol con agua estéril para inyección cantidad suficiente (aproximadamente 10 mL) para una concentración de 100 mg/mL y administrar la dosis calculada mediante inyección IV directa en un período no menor de 1 minuto.

Tras la reconstitución según se indica, la estabilidad de la solución resultante será la que señale el fabricante en el prospecto del producto.

No debe administrarse por vía IM.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema sanguíneo

Muy raras: Depresión de la médula ósea.

Frecuencia no conocida: Anemia aplásica, anemia hipoplásica, trombocitopenia, granulocitopenia.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia no conocida: Nauseas, vómito, glositis, estomatitis, boca seca, dolor abdominal, diarrea, enterocolitis.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Cefalea, depresión leve, confusión, neuritis periférica, delirio.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Visión borrosa, neuritis óptica, ceguera transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Erupción macular y vesicular, urticaria.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Angioedema, anafilaxia.

Trastornos generales

Frecuencia no conocida: Síndrome gris, infección micótica, fiebre.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El Fenobarbital y la Rifampicina pueden reducir las concentraciones séricas de Cloranfenicol y comprometer su eficacia terapéutica.

El Cloranfenicol puede inhibir el metabolismo hepático de la Clorpropamida y la Fenitoína e incrementar sus niveles séricos.

El Cloranfenicol podría afectar la respuesta hematopoyética a las sales de hierro, la vitamina B12 y el Ácido Fólico.

El Cloranfenicol puede potenciar los efectos de la Warfarina u otros anticoagulantes orales presumiblemente debido a una disminución de la actividad de la protrombina plasmática o a la inhibición la síntesis de vitamina K por supresión de la flora bacteriana intestinal que interviene en el proceso. En pacientes que reciben terapia concomitante podría resultar necesario ajustar la dosis del anticoagulante.





El Cloranfenicol antagoniza *in vitro* la actividad bactericida de las penicilinas, las cefalosporinas y los aminoglucósidos.

El uso combinado de Cloranfenicol y agentes con potencial mielosupresor aumenta el riesgo de depresión de la médula ósea.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El uso del Cloranfenicol se ha asociado a la ocurrencia de mielosupresión y discrasias sanguíneas ocasionalmente fatales que incluyen anemia aplásica, anemia hipoplásica, trombocitopenia y granulocitopenia. Se han reportado inclusive casos de anemia aplásica que derivaron en leucemia. Por ello, su empleo debe limitarse sólo al tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos comprobadamente susceptibles y en las que otros antibióticos de menor riesgo resulten inefectivos o estén contraindicados.

Previo al inicio del tratamiento y periódicamente (cada 2 días) durante el mismo se deben realizar al paciente exámenes hematológicos orientados a la detección precoz de discrasias sanguíneas. En caso positivo se deberá interrumpir de inmediato la terapia. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que dichas evaluaciones no permiten predecir la posibilidad de una mielosupresión.

Debido al estrecho margen terapéutico del Cloranfenicol y al riesgo de reacciones adversas graves y potencialmente fatales, se recomienda cuantificar regularmente sus concentraciones plasmáticas (siempre que sea posible) a objeto de asegurar una dosificación adecuada y evitar la toxicidad. A tales efectos, y con base en la experiencia clínica, se considera que los niveles durante el tratamiento deben mantenerse entre los 5 y 20 mcg/mL.

Se deben evitar en lo posible los cursos repetidos de Cloranfenicol en un mismo paciente.

En neonatos y prematuros el uso de Cloranfenicol se ha asociado a la aparición de un cuadro de toxicidad conocido como síndrome gris causado por la acumulación sérica del antibiótico como resultado de la inmadurez de los sistemas de depuración hepática y renal de estos pacientes. Las manifestaciones se presentan usualmente a los 2-9 días de iniciado el tratamiento e incluyen: desgano alimenticio, distensión abdominal con o sin emesis, cianosis pálida progresiva, colapso vasomotor acompañado de respiración irregular y, pocas horas después, la muerte.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Aunque en la mayoría de los casos la reacción ocurre en recién nacidos tratados durante las primeras 48 horas de vida, se ha reportado también en niños de hasta 2 años de edad y en neonatos cuyas madres recibieron Cloranfenicol durante los últimos días del embarazo o en el parto. Si el Cloranfenicol se suspende tras la aparición de los primeros signos sugestivos del síndrome es posible revertir el proceso y dar lugar a recuperación completa.

Dado que se han documentado casos graves de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados a *Clostridium difficile* con el uso de antibióticos en general, se debe considerar dicha posibilidad con el Cloranfenicol ante la aparición repentina de diarrea intensa y persistente con náuseas, dolor abdominal y fiebre durante el tratamiento o hasta 2 meses después de finalizado el mismo. En tales casos se deberá suspender de inmediato el medicamento (si aún se está usando), realizar las pruebas diagnósticas que correspondan y establecer las medidas terapéuticas pertinentes.

El uso prolongado puede ocasionar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

El Cloranfenicol debe administrarse sólo por vía intravenosa. Existe evidencia de ineficacia cuando se usa por vía intramuscular.

Debido a los riesgos asociados al uso del Cloranfenicol y la necesidad de un riguroso y frecuente control del paciente sometido a tratamiento, se recomienda usar el producto sólo en ambiente hospitalario.

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, en niños, neonatos a término, prematuros y en ancianos.

8.2. Embarazo

Dado que existe evidencia experimental de teratogénesis y fetotoxicidad asociada al Cloranfenicol y que no se dispone de estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas, su empleo durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance riesgo/beneficio, a criterio médico, sea favorable. Sin embargo, se debe evitar durante los últimos días del embarazo debido al riesgo de síndrome gris.

8.3. Lactancia

Dado que el Cloranfenicol se distribuye en la leche materna y que no se dispone de información sobre la seguridad de su empleo durante la lactancia, sumado al riesgo de mielosupresión y de síndrome gris, se deberá decidir entre discontinuar la medicación o el amamantamiento sopesando los beneficios a la madre derivados





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

de la terapia y los riesgos que supone para el neonato la interrupción temporal o definitiva de la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Cloranfenicol o a los componentes de la formulación.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Niveles plasmáticos superiores a 25 mcg/mL son considerados tóxicos. Las manifestaciones que cabe esperar de una sobredosis incluyen: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, aumento del hierro sérico y trastornos hematológicos como trombocitopenia, leucopenia y anemia aplásica.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad. La hemoperfusión con carbón activado puede resultar de utilidad para remover el exceso de fármaco circulante. La exanguinotransfusión es de valor cuestionable posterior a una sobredosis masiva, sobre todo en niños y neonatos.

11. TEXTO DE EMPAQUES Y ETIQUETAS

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

