



## INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

<b>Proceso:</b>	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

### I. Datos de la solicitud

<b>Medicamento solicitado:</b>	Cloranfenicol 250mg cápsula
<b>Indicación específica:</b>	Alternativa Cloranfenicol 250mg/5mL líquido oral
<b>Número de casos anuales:</b>	-----
<b>Motivo de la solicitud:</b>	Exclusión del PNUME

### II. Datos de los medicamentos

<b>Denominación Internacional:</b>	<b>Común</b> Cloranfenicol
<b>Formulación para exclusión:</b>	<b>propuesta</b> Cloranfenicol 250mg cápsula
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	01 Registro Sanitario vigente; 02 Registros Sanitarios en proceso
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Cloranfenicol 250mg/5mL suspensión oral (04 Registros Sanitarios vigentes; 06 Registros Sanitarios en proceso)

### III. Resumen de la evidencia comparativa entre las formas de presentación oral

El cloranfenicol está disponible para uso sistémico en forma de cápsulas, suspensión oral y parenteral. Las formulaciones orales de cloranfenicol como palmitato se absorben bien en el tracto gastrointestinal, logrando niveles séricos máximos a dosis iguales comparables a las administradas por vía intravenosa o intramuscular. Las formulaciones tradicionales de suspensión oral a menudo tiene una absorción errática, pero las formulaciones actuales se dice que logran niveles buenos comparable a las cápsulas<sup>3</sup>.

El cloranfenicol como palmitato se da generalmente a los niños por vía oral, es hidrolizado en forma rápida y completamente por las lipasas pancreáticas, por lo tanto presenta una rápida absorción. Sin embargo, debería evitarse en los recién nacidos, en quienes puede suceder una absorción incompleta debido a la inactividad de la lipasa<sup>4</sup>.

Bravo y col.<sup>5</sup>; realizaron una evaluación farmacocinética de dos formas orales de dosaje de cloranfenicol en niños con fiebre tíficas en la que informaron que no se encontraron diferencias significativas entre los parámetros farmacocinéticos, y los resultados clínicos fueron igualmente buenos con ambas formas farmacéuticas.

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso setiembre 2014.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso setiembre 2014.

<sup>3</sup> Balbi. H. Chloramphenicol: A Review. *Pediatrics in Review* 2004;25;284

<sup>4</sup> Archives of Disease in Childhood, 1984, 59, 501-503. Oral or parenteral antibiotic treatment in serious infections. Archives of Disease in Childhood, 1984, 59, 501-503

<sup>5</sup> Bravo M, Horwitz I, Sánchez A, Arancibia A. Evaluación Farmacocinética en dos Formas Orales de Dosaje de Cloramfenicol en Niños con Fiebres Tíficas Rev. Chil. Padiatr. 57(2): 121-125, 1986



#### IV. Tratamiento

Información respecto a la dosificación vía oral no está disponible en Uptodate, Micromedex y Dynamed, solo la vía endovenosa.

Dynamed<sup>6</sup>. Indica que el Cloranfenicol tiene actividad de amplio espectro contra bacterias aerobias gram-positivos y negativos, anaeróbicas, y algunos otros organismos (por ejemplo, *Rickettsia*, *Chlamydia* y *Mycoplasma*) y es inactivo contra hongos y virus.

- Gram-positivos: *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos, *Bacillus anthracis*.
- Gram-negativos: algunas cepas de *Brucella*, *Burkholderia mallei*, *B. cepacia*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* y *Shigella*, *Vibrio cholerae* y *Yersinia pestis*. Anaerobios: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Prevotella melaninogenica* y *Veillonella*. Se ha reportado resistencia a los estafilococos, *S. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella* y *Shigella*.

Está indicado para el tratamiento en meningitis bacteriana, anthrax, brucelosis, ehrlichiosis, plaga, fiebre por mordedura de rata, fiebre tifoidea, tularemia e infecciones de *Burkholderia*, *chlamydial*, *Clostridium*, *rickettsial* y *Vibrio*.

Martindale<sup>7</sup>: The Complete Drug Reference. Indica que la dosis se expresa en términos de cloranfenicol base y son similares si se administra por vía oral o intravenosa. El cloranfenicol palmitato de 1.7g y cloranfenicol succinato de 1.4g son equivalentes aproximadamente a 1g de cloranfenicol base.

Dosificación Adultos:

- Rango usual de dosis: 50mg/kg/día dividido cada 6 horas VO e IV.
- Meningitis o infecciones severas a causa de organismo moderadamente resistente hasta 100mg/kg/día.
- Se recomienda continuar la dosis para minimizar la recaída después que la temperatura del paciente se normalice en caso de *rickettsia* 4 días, fiebre tifoidea 8 – 10 días.

Dosificación: Pediatría

- Recién nacidos hasta 2 semanas de edad: 25mg/kg/día dividido cada 12 horas.
- Recién nacidos mayores de las dos primeras semanas de vida: 25–50mg/kg/día en dosis divididas de 12.5mg/kg cada 6 a 12 horas.
- Neonatos prematuros  $\geq$  2 semanas de edad y lactantes con sospecha de procesos metabólicos inmaduros: 25mg/kg/día por vía intravenosa en dosis divididas IV.
- Niños de 1 mes a 18 años de edad: las dosis son similares que los adultos cuando los procesos metabólicos son maduros y pacientes de función metabólica inmadura la dosis es de 25mg/kg/día en dosis divididas.

#### Guías de Práctica Clínica

En otros países no se considera como parte de sus Guías de Práctica Clínica para el tratamiento de Fiebre Tifoidea el uso de Cloranfenicol.

<sup>6</sup> CHLORAMPHENICOL. DynaMed EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2014]. URL disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=d17753d2-42f9-4370-962a-7885adf318ff%40sessionmgr198&hid=11>

<sup>7</sup> CHLORAMPHENICOL. Martindale® [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2014]. URL disponible en: [http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/martindale\\_f/1351342](http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/martindale_f/1351342)



En el Protocolo de Vigilancia Epidemiológica y Control de Fiebre Tifoidea<sup>8</sup> de ESSALUD, se establece la siguiente dosificación:

Fiebre tifoidea: 50mg/kg/día (hasta 3g por día) dividido cada 6 horas vía oral, hasta que disminuya la temperatura y luego reducir a 25mg/kg/día. Durante 14 días por vía oral. En caso de vómitos usar parenteral y hepatopatías usar otro antibiótico.

**V. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad**

UpToDate. Drug information<sup>9</sup>. Indica las siguientes reacciones adversas:

Frecuencia no definida:

- Sistema nervioso central: confusión, delirio, depresión, fiebre, dolor de cabeza.
- Dermatológicas: angioedema, erupción cutánea, urticaria.
- Gastrointestinales: diarrea, enterocolitis, glositis, náuseas, estomatitis, vómitos.
- Hematológicas: anemia aplásica, depresión de la médula ósea, granulocitopenia, anemia hipoplásica, pancitopenia, trombocitopenia.
- Ocular: neuritis óptica.
- Varios: anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad, síndrome de Gris.

La Food and Drug Administration (FDA)<sup>10</sup> ha retirado de la venta a Cloranfenicol por razones de seguridad o eficacia, debido a que pueden causar una serie reacciones adversas graves como la depresión de la médula ósea (anemia, trombocitopenia y granulocitopenia asociado temporalmente con tratamiento).

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID<sup>11</sup>, informó que a nivel nacional se han reportado (hasta agosto 2014): 22 reacciones adversas en 13 niños las cuales fueron: abdomen distendido (1), anemia (1), depresión respiratoria (1), dermatitis (1), diarrea (1), erupción cutánea (5), fatiga (1), malestar general (1), náuseas (1), prurito(1), sequedad de boca (1), urticaria (1) y vómitos (4). Las anemias reportadas en el Perú fueron de 2 pacientes (1 niño y 1 adulto).

REACCION ADVERSA DE ANEMIA EN EL PERÚ										
Nº	Fecha que se produce La reporte	Procedencia	Edad	Femenino	Masculino	DIAGNÓSTICO	RAM	Medicamento	Duración del tratamiento	Relación de causalidad de RAM
1	Octubre - 2012	Puno	8		x	Fiebre amarilla y post operado de apendicitis aguda	Anemia.	cloranfenicol oral susp	2 días	condicional/no clasificada falta datos
2	Setiembre 2009	Lima	38	x			Anemia. Trombocitopenia	Cloramfenicol endovenoso	1 día	Probable Probable

A nivel internacional se han reportado (hasta agosto 2014): 7932 reacciones adversas en 4331 pacientes de las cuales las más frecuentes fueron: 8% rash, 8% pruritus, 5% conjuntivitis, 5% rash eritematoso, 4% edema periorbital, 2% edema en la cara, 2% disfonía, 2% vómitos, 1% trombocitopenia, 1% fiebre, 1% angioedema, 1.3% anemia aplásica, 1% nausea, 1% pancitopenia, 1% reacción alérgica y 1% muerte.

<sup>8</sup> IPSS. Protocolo de Vigilancia Epidemiologica y Control de Fiebre Tifoidea. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/cendi/pdfs/protocolos/PROT\\_VIG\\_EPIDEM\\_CONTROL\\_FIEB\\_TIFOIDEA\\_1998.pdf](http://www.essalud.gob.pe/cendi/pdfs/protocolos/PROT_VIG_EPIDEM_CONTROL_FIEB_TIFOIDEA_1998.pdf)

<sup>9</sup> UpToDate. CHLORAMPHENICOL. Fecha de acceso agosto 2014. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/chloramphenicol-drug-information?source=search\\_result&search=CHLORAMPHENICOL&selectedTitle=1~88](http://www.uptodate.com/contents/chloramphenicol-drug-information?source=search_result&search=CHLORAMPHENICOL&selectedTitle=1~88)

<sup>10</sup> FDA. Determination That CHLOROMYCETIN (Chloramphenicol) Capsules, 250 Milligrams, Were Withdrawn From Sale for Reasons of Safety or Effectiveness. [Docket No. FDA-2011-P-0081.Fecha de consulta: setiembre 2014. Disponible en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-07-13/html/2012-17091.htm>

<sup>11</sup> Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS chloramfenicol. Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú.



MEYLER'S<sup>12</sup>. Menciona que la anemia aplásica en la médula ósea no ha sido relacionado con la dosis, vía y edad; pero generalmente se ha producido con terapia prolongada. La condición es poco frecuente, que ocurre aproximadamente en uno (01) de cada 18000-50000 sujetos en diversos países, estas variaciones pueden depender de los factores étnicos, por ejemplo, se ha reportado muchos casos en personas de raza negra. Además la anemia aplásica frecuentemente se ha reportado conjuntamente con pancitopenia y menor frecuencia hipoplasia, leucopenia y trombocitopenia. Según Cardona V.<sup>13</sup>. En 1950, se reportó el primer caso de anemia aplásica en asociación con Cloranfenicol y en 1952 se reportaron un total de 33 casos de anemia aplásica de los cuales 28 fueron fatales. Una encuesta nacional en USA en ese año reveló que de 296 casos de anemia aplásica, 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 anemia aplásica asociados con el uso del Cloranfenicol y desde entonces los reportes de toxicidad por la droga han sido observados raramente en la literatura.

**VI. Resumen de la evidencia comparativa en costo**

- Costo del Tratamiento: fiebre tifoidea

	NIÑO: 18KG		NIÑO: 40KG	
	CLORANFENICOL	CLORANFENICOL	CLORANFENICOL	CLORANFENICOL
	250mg cápsula	250mg/5mL suspensión oral x 60mL	250mg cápsula	250mg/5mL suspensión oral x 60mL
<b>Precio unitario S/.</b>	0.10 <sup>14</sup>	2.80 <sup>15</sup>	0.10 <sup>16</sup>	2.80 <sup>17</sup>
<b>Dosis diaria máxima</b>	50mg/kg/día dividido c/6h <sup>18</sup>	50mg/kg/día dividido c/6h <sup>19</sup>	50mg/kg/día dividido c/6h <sup>20</sup>	50mg/kg/día dividido c/6h <sup>21</sup>
<b>Peso aproximado (Kg)</b>	18	18	40	40
<b>Duración de tratamiento</b>	14 días	14 días	14 días	14 días
<b>N° de unidades por tratamiento</b>	900mg = 4 unidades	900mg = 20mL	2g = 8 unidades	2g = 40mL
	56 unidades	280mL = 5 frascos	112 unidades	560mL = 10 frascos
<b>Costo tratamiento S/.</b>	5.60	14.00	11.20	28.00
<b>Diferencia de costos comparado con Cloranfenicol 250mg/5mL suspensión oral S/.</b>	- 8.40		- 16.80	

- Consumo de Cloranfenicol 250mg cápsula y Cloranfenicol (como palmitato) 250mg/5mL suspensión oral 60mL

<sup>12</sup> Aronson J K. Cholanphenicol MEYLER'S side effects of Drugs 15° edición.  
<sup>13</sup> Cardona V. Efectos tóxicos del cloranfenicol en Médula ósea. Rev. Med.Honduras. V:64. Fecha de consulta: 05 de setiembre del 2014. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/1966/pdf/Vol34-4-1966-2.pdf>  
<sup>14</sup> DIGEMID. FUENTE: Acceso de Medicamentos. Precios remitidos al SIS Mayo 2014. Cloranfenicol  
<sup>15</sup> DIGEMID. FUENTE: Acceso de Medicamentos. Precios remitidos al SIS Mayo 2014. Cloranfenicol  
<sup>16</sup> DIGEMID. FUENTE: Acceso de Medicamentos. Precios remitidos al SIS Mayo 2014. Cloranfenicol  
<sup>17</sup> DIGEMID. FUENTE: Acceso de Medicamentos. Precios remitidos al SIS Mayo 2014. Cloranfenicol  
<sup>18</sup> IPSS. Protocolo de Vigilancia Epidemiologica y Control de Fiebre Tifoidea. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/cendi/pdfs/protocolos/PROT\\_VIG\\_EPIDEM\\_CONTROL\\_FIEB\\_TIFOIDEA\\_1998.pdf](http://www.essalud.gob.pe/cendi/pdfs/protocolos/PROT_VIG_EPIDEM_CONTROL_FIEB_TIFOIDEA_1998.pdf)  
<sup>19</sup> IPSS. Protocolo de Vigilancia Epidemiologica y Control de Fiebre Tifoidea. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/cendi/pdfs/protocolos/PROT\\_VIG\\_EPIDEM\\_CONTROL\\_FIEB\\_TIFOIDEA\\_1998.pdf](http://www.essalud.gob.pe/cendi/pdfs/protocolos/PROT_VIG_EPIDEM_CONTROL_FIEB_TIFOIDEA_1998.pdf)  
<sup>20</sup> IPSS. Protocolo de Vigilancia Epidemiologica y Control de Fiebre Tifoidea. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/cendi/pdfs/protocolos/PROT\\_VIG\\_EPIDEM\\_CONTROL\\_FIEB\\_TIFOIDEA\\_1998.pdf](http://www.essalud.gob.pe/cendi/pdfs/protocolos/PROT_VIG_EPIDEM_CONTROL_FIEB_TIFOIDEA_1998.pdf)  
<sup>21</sup> IPSS. Protocolo de Vigilancia Epidemiologica y Control de Fiebre Tifoidea. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/cendi/pdfs/protocolos/PROT\\_VIG\\_EPIDEM\\_CONTROL\\_FIEB\\_TIFOIDEA\\_1998.pdf](http://www.essalud.gob.pe/cendi/pdfs/protocolos/PROT_VIG_EPIDEM_CONTROL_FIEB_TIFOIDEA_1998.pdf)



- Ministerio de Salud

## INFORMACION DE PRODUCTOS DESDE ENERO 2013 HASTA EL MES DE JULIO 2014

## CLORANFENICOL 250MG CAPSULA

DIRESA	CONSUMO TOTAL DE ENE13 A JUL14	STOCK FINAL A JUL14
ANCASH	453	1916
APURIMAC	317	1059
AYACUCHO	25	155
CAJAMARCA	93	735
CALLAO (LIMA I)	150	150
CUSCO	106	1366
JUNIN	140	2136
LA LIBERTAD	250	2550
LAMBAYEQUE	72	720
LIMA REGION	80	578
LIMA CIUDAD (LIMA V)	140	700
LORETO	430	490
PIURA	56	265
PUNO	47	18720
<b>Total general</b>	<b>2359</b>	<b>31540</b>

FUENTE: PRODUCTOS DE ICI SISMED REPORTADA A NIVEL NACIONAL Y PRESTADORES DE SALUD DE RENAES

## INFORMACION DE PRODUCTOS DESDE ENERO 2013 HASTA EL MES DE JULIO 2014

## CLORANFENICOL (COMO PALMITATO) 250MG/5ML SUSPENSIÓN 60ML

DIRESA	CONSUMO TOTAL DE ENE13 A JUL14	STOCK FINAL A JUL14
AMAZONAS	38746	547376
ANCASH	15511	205159
APURIMAC	3467	53472
AREQUIPA	2887	24625
AYACUCHO	10331	82986
CAJAMARCA	45815	507985
CALLAO (LIMA I)	988	12415
CUSCO	6286	52275
HUANCAVELICA	2078	19842
HUANUCO	28755	160295
ICA	15197	75323
JUNIN	19235	248927
LA LIBERTAD	23045	315402
LAMBAYEQUE	9689	53965
LIMA REGION	12960	60562
LIMA CIUDAD (LIMA V)	5722	47217
LIMA ESTE (LIMA IV)	5378	41761
LIMA SUR (LIMA II)	616	3803
LORETO	34427	151455
MADRE DE DIOS (PTO.MALDONADO)	617	7488
MOQUEGUA	148	3518
PASCO	6713	68197
<b>Total general</b>	<b>326480</b>	<b>3090649</b>

FUENTE: PRODUCTOS DE ICI SISMED REPORTADA A NIVEL NACIONAL Y PRESTADORES DE SALUD DE RENAES



- ESSALUD

PRESTADOR	PRINCIPIO ACTIVO (DCI)	CONCENTRACION	FORMA FARMACEUTICA	CONSUMO (ENE-JUN 2014)	CONSUMO (2013)	CONSUMO (2012)	CONSUMO (2011)	CONSUMO (2010)	CONSUMO (2009)
REDES ASISTENCIALES A NIVEL NACIONAL	CLORANFENICOL	250MG	CAPSULA	0	0	0	0	0	0

### VII. Resumen de estatus regulatorio

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>22</sup> ha revocado la autorización de venta de las presentaciones de Cloranfenicol el 21 de enero del 2010 y el 16 de mayo del 2012.

#### **Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)**

Cloranfenicol 250mg cápsula y Cloranfenicol (como palmitato) 150mg/5mL liquido oral están considerados en la 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud<sup>23</sup>.

### VIII. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Cloranfenicol 250mg tableta, el Equipo Técnico acuerda no excluirlo del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que los costos por tratamiento en ambas formulaciones es más barato con la formulación de 250mg tableta.

<sup>22</sup> Cloranfenicol. AEMPS. Fecha de consulta setiembre 2014. disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=20298>

<sup>23</sup> 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible: [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th\\_EML\\_Final\\_web\\_8Jul13.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th_EML_Final_web_8Jul13.pdf)