

Efecto adverso grave asociado a Clindamicina: a propósito de un caso.

Dominguez P¹, De Lillo L², Foulon L¹

Resumen

La clindamicina es un antibiótico utilizado frecuentemente en el ámbito hospitalario, aún más en los últimos años, debido al incremento de cepas de *Staphylococo Aureus* meticilinoresistentes de la comunidad.

No es un antibiótico exento de efectos adversos, siendo muchos de ellos graves y no siempre conocidos. Nuestro objetivo es describirlos y alertar a nuestros colegas sobre su posible presentación. Describimos en este trabajo, a una niña de 35 días de vida, internada en nuestro CEM (Cuidados Especiales y Moderados) por una tumoración cervical de etiología infecciosa, que desarrolla un efecto adverso grave asociado a la administración endovenosa de clindamicina.

Palabras clave: Clindamicina, efectos adversos

Summary

Clindamicyn is an antibiotic commonly used in hospitals, even more in recent years due to increased strains of Staphylococcus aureus meticilinoresistents community.

Not a free antibiotic side effect, many of them severe and not always known. Our goal is to describe and alert our colleagues about their possible introduction.

We describe in this paper, a girl of 35 days old, admitted to our CEM (Cuidados Especiales y Moderados) by a cervical tumor caused by infection, which develops a serious adverse effect associated with intravenous administration of clindamycin.

Introducción

La clindamicina es un antibiótico utilizado frecuentemente en el ámbito hospitalario. Su uso se vio incrementado en los últimos años por la aparición cada vez más frecuente de cepas de *Staphylococo Aureus* de la comunidad meticilinoresistentes¹.

La clindamicina es un antibiótico perteneciente a la familia de las Lincosamidas^{2,3}.

Si bien clásicamente se describe como bacteriostático también tiene acción bactericida contra algunos patógenos dependiendo de la concentración y del inóculo bacteriano².

Su mecanismo de acción consiste en la unión a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano interfiriendo con la síntesis de proteínas, incluidas las de membrana. La superficie de la membrana celular así alterada pierde capacidad de adherencia y a su vez aumenta la susceptibilidad a la muerte intracelular por leucocitos^{2,3,4}.

Su espectro incluye anaerobios como *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Actinomices*, *Propionilbacterium*, *Clostridium* (salvo *C.difficile*), *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium* y *Porphyromonas* también incluye aerobios Gram positivos como *Staphylococcus spp.* y *Streptococcus spp.* Presentan resistencia a la clindamicina los Bacilos Gram negativos².

Luego de su absorción vía oral presenta un pico sérico a la hora mientras que cuando su administración es por vía endovenosa el mismo sucede a los 20 a 45 minutos.⁽²⁾ Los alimentos o el pH gástrico no interfieren significativamente con su absorción. Alcanza concentraciones terapéuticas en la mayoría de los tejidos y fluidos salvo por el LCR y la bilis cuando hay obstrucción biliar^{2,3,4}. También alcanza niveles terapéuticos en abscesos. Su metabolismo es hepático, presenta una vida media de 2,5 hs aproximadamente y su excreción es renal.

La dosis es de 20 a 40 mg/kg/día E.V. y de 10 a 30 mg/kg/día V.O. dividido en 3 o 4 dosis. En neonatos 15-20 mg/kg/día en 3 o 4 dosis.

Objetivo

El objetivo del trabajo es describir los efectos adversos graves asociados a la administración de clindamicina y describir su presentación en una niña de 35 días de vida en sala de internación.

Alertar a nuestros colegas sobre la presentación de los mismos y la forma de evitarlos.

Caso Clínico

Niña de 35 días de vida y 4.600 kg de peso que consulta en guardia por tumoración cervical izquierda de 5 días de evolución. Nacida de término con peso adecuado a la edad gestacional, sin antecedentes personales o familiares de relevancia. Se interna en sala para estudio y tratamiento.

¹ Residencia de Clínica Pediátrica Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

²Jefe CEM 5 Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

Dirección Postal: Pablo Domínguez Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 CABA
E-mail:pablogdominguez@hotmail.com

Al ingreso presenta buen estado general, tumoración laterocervical izquierda de 3 cm de diámetro, de consistencia duroelástica, móvil que impresiona dolorosa a la palpación y sin signos de flogosis. Mantiene posición antálgica del cuello con flexión lateral hacia la derecha.

Con el diagnóstico de adenitis cervical de probable etiología infecciosa, se toman hemocultivos y se decide medicar empíricamente con clindamicina 30 mg/Kg/día.

Al finalizar el pasaje de la segunda dosis de clindamicina, la paciente presenta cianosis generalizada, movimientos torácicos inefectivos tipo gasping y bradicardia. Se realizan maniobras básicas de resucitación cardiopulmonar (RCP), a las cuales responde favorablemente. Se decide su traslado a la unidad de terapia intensiva, donde permanece durante 24hs bajo monitoreo, sin requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) ni de inotrópicos.

Al regreso a la sala de internación se continúa el tratamiento con Clindamicina con el recaudo de que sea administrada en infusión lenta. Se realiza drenaje quirúrgico de la lesión con toma de muestra, obteniéndose del cultivo un *Staphylococcus Aureus* meticilinoresistente con un antibiograma que informa sensibilidad, entre otros antibióticos, a la clindamicina y a trimetoprima-sulfametoxazol (TMS).

En cuanto fue posible por la mejoría clínica y de laboratorio, se adecuó el tratamiento según antibiograma por lo que se rotó a TMS vía oral. La niña permaneció internada mostrando una evolución satisfactoria. Completó 8 días de tratamiento antibiótico con buena tolerancia, para finalmente ser dada de alta tras 10 días de internación. Al egreso se indica continuar con TMS a dosis habituales hasta completar 14 días de tratamiento y se la cita a control por consultorios externos de infectología en 48hs.

Discusión

Dentro de los efectos adversos descritos para la clindamicina el más común de todos es la diarrea la cual, en la mayoría de los casos, cede con discontinuar la droga. Se describe también la colitis pseudomembranosa secundaria al sobrecrecimiento de *C. Difficile*^{2,3}.

Las reacciones de hipersensibilidad son el segundo efecto adverso más comúnmente descrito. Suelen presentarse como un rash morbiliforme (lo más frecuente), eritema multiforme o hasta síndrome de Steven-Johnson como máxima expresión de severidad^{2,3,4}. Menos comúnmente se describe toxicidad hepática, supresión de médula ósea y debilidad muscular entre otros^{2,3}.

La aparición de hipotensión, arritmias y paro cardíaco como reacciones adversas está descrita con la administración rápida de la droga y es por ello que se recomienda que la infusión no debe exceder los 30 mg/min^{2,4,5}. Si bien no está correctamente descrito el mecanismo que lleva al paro cardíaco asociado a la infusión rápida de clindamicina, para algunos autores este se podría producir por una similitud estructural entre la molécula del antibiótico y la quinidina, un antiarrítmico clase Ia cuya infusión rápida puede causar fibrilación ventricular⁶. Se ha descrito también, que la infusión rápida prolonga el QTc⁴ en el electrocardiograma. Por lo anteriormente descrito y según la bibliografía consultada, se decidió en nuestro paciente disminuir la velocidad de infusión de la clindamicina mientras se mantuvo el tratamiento endovenoso.

En nuestro caso, el cuadro clínico presentado por la paciente, cedió rápidamente con maniobras de RCP básicas por lo que no impresionaba un efecto adverso cardiovascular. De haberse tratado de un paro cardíaco asociado a la infusión rápida de la droga hubiera requerido probablemente de maniobras avanzadas de RCP.

Luego de una búsqueda bibliográfica más amplia hallamos que, en las formulaciones para uso parenteral de clindamicina, se agrega un excipiente llamado alcohol bencílico que puede causar severos efectos adversos⁷. El alcohol bencílico a altas dosis puede producir un cuadro, a veces letal, denominado "síndrome de jadeo" (*gasping syndrome*) que se manifiesta por acidosis metabólica, dificultad respiratoria con respiración jadeante, disfunción del sistema nervioso central como convulsiones o hemorragias intracraneales, hipotensión y colapso vascular^{4,5,8}. El mecanismo por el cual se produce este síndrome no está claro, aunque se postula que el alcohol bencílico o alguno de sus metabolitos afectaría el centro respiratorio localizado en protuberancia y bulbo raquídeo⁹. Durante la década del 80 en los Estados Unidos comenzaron a aparecer los primeros reportes acerca de neonatos pretérmino que sufrieron este síndrome, por lo que la Food and Drug Administration (FDA) comenzó a recomendar no utilizar el alcohol bencílico en neonatos prematuros⁵.

Por lo tanto concluimos que el episodio presentado por nuestra paciente, se trató de síndrome de jadeo, posiblemente causado por el alcohol bencílico, excipiente de la Clindamicina parenteral, por lo que se decidió rotar el tratamiento a TMS de acuerdo al antibiograma y la buena evolución clínica.

Aunque no hemos encontrado bibliografía que relacione el descenso de la velocidad de infusión del alcohol bencílico con el síndrome de jadeo, nuestro paciente no repitió el episodio a pesar de con-

tinuar por unos días con igual tratamiento. Por lo tanto podríamos inferir, que los efectos adversos del alcohol bencílico se reducirían con el descenso de la velocidad de infusión.

Conclusión

Los efectos adversos graves asociados a excipientes o a la infusión rápida de clindamicina como el síndrome de jadeo y el paro cardíaco respectivamente, son de presentación poco frecuente pero grave por lo que deben ser firmemente recordados y considerados a la hora de indicar clindamicina.

El paro cardíaco asociado a la infusión rápida se puede evitar simplemente con el pasaje lento y controlado del fármaco, con un ritmo de infusión no mayor a 30 mg/min. La indicación deber ser

trasmitida en forma adecuada al personal de enfermería que la administra. Algunos autores proponen disminuir la dosis en niños menores de 2 meses a 20mg/kg/día.

Respecto al síndrome de jadeo por alcohol bencílico, no se recomienda su uso en neonatos pretérmino, no hallándose bibliografía de sostén para otros grupos etarios. Aunque no hemos encontrado bibliografía que relacione el descenso de la velocidad de infusión del alcohol bencílico con el menor riesgo de síndrome de jadeo, podríamos inferir que este efecto adverso se reduciría al tomar esta precaución.

Recordamos a nuestros colegas no utilizar clindamicina en neonatos y, en menores de 2 meses indicar su infusión lenta bajo estricto control.

Bibliografía

1. **Paganini H, et al.** Infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina en niños provenientes de la comunidad en niños de la Argentina. Arch Argent Pediatr 2006; 104 (4): 293-298.
2. **Weingarten-Arams J, et al.** Clindamycin. Pediatr Rev 2002; 23 (4): 149-150.
3. **Brunton L, Lazo J, Parker K.** Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th Edition 2006; 1211-1213.
4. **Taketomo CK, et al.** Pediatric dosage handbook, 13th Ed. Lexi-comp. 2006.
5. **Hall C M, Milligan D W, Berrington J.** Probable adverse reaction to a pharmaceutical excipient. Arch Dis Child Fetal Neonatal 89 2004; (2):184.
6. **Aucoin P.** Clindamycin- induce cardiac arrest. South Med J 1982; 75 (6): 768.
7. **ANMAT Autoridad Reguladora de Referencia Regional para Medicamentos.** Disponible en <http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/basedat.asp>
8. **Robertson F.** Reflections on Errors in Neonatology III. The "Experienced" Years, 1970 to 2000. J Perinatol 2003; 23 (3): 240-24.
9. **Gershanik J, et al.** The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. N Engl J Med 307 1982; (22): 1384-1388.