NIVELES DE TERRAMICINA EN EL NIÑO

por las Dras. CARMEN AGUILO Y MAFALDA RIZZARDINI

Cátedra de Pediatría de los Profs. Dr. A. Baeza Goñi y Dr. J. Meneghello Rivera.—Hospital "Manuel Arriarán"

Introducción

El auge alcanzado por la terramicina en la terapéutica antibiótica ha motivado la aparición de numerosos trabajos que estudian sus propiedades químicas, farmacológicas y antibacterianas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

El estudio de la absorción, excreción y distribución de esta droga en el hombre, se ha realizado casi en su totalidad en el adulto (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27).

Respecto al niño, sólo existían experiencias aisladas dentro de trabajos de conjunto efectuados en el adulto. Mientras redactábamos esta tesis se publicó el primer trabajo hecho en forma sistemática en niños (28).

Nuestro objetivo ha sido investigar los niveles alcanzados por la terramicina administrada en una sola dosis por vía oral, determinar el tipo de curva de absorción en los niños, los niveles serológicos máximos en las distintas edades y su comparación con los resultados obtenidos en adultos. También se estudió la difusión del antibiótico al líquido céfalo-raquídeo de los niños. Semejantes estudios tienen interés especulativo y práctico aunque, como se ha comprobado con otros antibióticos, su acción en clínica no está siempre en relación directa con los niveles pesquisados.

Método

Los niveles de la droga en el suero sanguíneo y en el líquido céfalo-raquídeo se determinaron por el método de diluciones en tubos. El microorganismo empleado en la inoculación de dichos tubos fué el *Staphylococcus aureus*, cepa N. R. R. L. 313, cuya sensibilidad a la terramicina era de 0.3 µg.

Material clínico

El material clínico estuvo constituido por 80 niños y 10 adultos, libres de afección renal

o insuficiencia cardíaca, los que no habían recibido ningún antibiótico por lo menos 72 horas antes de nuestro estudio.

Los niños se dividieron, tomando en cuenta su edad, en los siguientes grupos:

a) Recién nacidos menores de 8 días (30 casos).

b) Lactantes menores de 1 año (20 casos). Los que a su vez se subdividieron en 2 grupos, b₁ y b₂, tomando en cuenta la dosis administrada.

c) Lactantes de 1 año (10 casos).

d) Niños cuya edad fluctuaba entre 2 y 4 años (10 casos).

e) Niños de 5 años o más (10 casos).

Nos pareció interesante dividir nuestros pacientes de acuerdo con su edad, basándonos en determinaciones aisladas hechas en forma preliminar, que parecían indicar que los niveles obtenidos en el adulto eran superiores, a igualdad de dosis, que los del niño. Con el fin de comprobar esta diferencia, se investigaron los niveles sanguíneos en 10 adultos.

La terramicina proporcionada por Chas. Pfizer y Co., fué suministrada en dosis única, por vía oral, disuelta en el elixir preparado por el mismo Laboratorio. A los lactantes menores de 1 año se les administró el antibiótico en forma de gotas y a los niños mayores y adultos en forma de jarabe. Para prevenir la intolerancia gástrica a la droga, se dió mezclada con leche.

Todos los pacientes recibieron 500 mg. de terramicina, excepto los de los grupos a) y b₁), quienes recibieron 250 mg. Esta excepción se hizo, en los recién nacidos, para evitar los vómitos por intolerancia a una dosis demasiado alta del antibiótico y en los 10 lactantes del grupo b₁) para poder comparar los resultados.

Las muestras de sangre se obtuvieron después de 60, 120 y 360 minutos de ingerida la droga. Se eligieron estos intervalos porque los datos de la literatura indicaban que los niveles

Nota: Este trabajo sirvió de tesis para la licenciatura en medicina a la Dra. Mafalda Rizzardini.

* Nuestros agradecimientos a los Drs. E. Armijo y F. Mardones por su valiosa cooperación.

pesquisables del antibiótico por los métodos usuales, comenzaban a obtenerse entre los 30 y 60 minutos, que alcanzaban sus niveles máximos entre los 120 y 240 minutos y que comenzaban a disminuir después de los 360 minutos (21, 28, 29, 30). Estos datos fueron corroborados por experiencias preliminares efectuadas en 30 niños.

A fin de que los recién nacidos no fueran sometidos a 3 punciones para extraerles sangre, las concentraciones de terramicina en el suero a los 60, 120 y 360 minutos se determinaron cada vez en grupos distintos de recién nacidos.

La extracción de L. C. R. se hizo siempre a los 120 minutos de ingerida la droga, en 11 recién nacidos y en 25 niños menores de 5 años, algunos de ellos convalecientes de infección meningea.

Tanto las muestras de sangre (4 cc.) como las de L. C. R. (3 cc.) fueron obtenidas en forma aséptica y guardadas en el refrigerador, a 4° C, hasta completar la serie correspondiente a cada caso.

Resultados

Los resultados obtenidos en el grupo a), como puede verse en la tabla I, fueron los siguientes: a los 60 minutos los niveles sanguíneos variaron entre 0 y 0.75 $\mu\text{g./cc.}$, con un promedio de 0.36 $\mu\text{g./cc.}$ A los 120 minutos estos niveles fluctuaron entre 0 y 1.5 $\mu\text{g./cc.}$, con un promedio de 0.55 $\mu\text{g./cc.}$ y a los 360 minutos se observaron las mismas fluctuaciones con un promedio de 0.78 $\mu\text{g./cc.}$

En los niños del grupo b), que recibieron 250 mg. de terramicina, tabla II, se obtuvieron los siguientes resultados: a los 60 minutos los niveles sanguíneos oscilaron entre 0 y 0.42 $\mu\text{g./cc.}$, con un promedio de 0.20 $\mu\text{g./cc.}$ A los 120 minutos entre 0.36 y 0.75 $\mu\text{g./cc.}$, siendo el promedio 0.47 $\mu\text{g./cc.}$, y a los 360 minutos entre 0 y 2 $\mu\text{g./cc.}$, con un promedio de 0.54 $\mu\text{g./cc.}$

Tabla I

Grupo a):

Concentraciones de terramicina en el suero, en recién nacidos menores de 8 días que recibieron 250 mg. de la droga en dosis única por vía oral.

Nombre	edad en días	Concentraciones serológicas en $\mu\text{g./cc.}$ a los		
		60 min.	120 min.	360 min.
M. V.	2	0.50		
M. G.	4	0.36		
C. O.	2	0.75		
D. S.	3	0.75		
R. P.	1	0.42		
E. A.	2	0.00		
A. S.	1	0.36		
M. S.	3	0.00		
R. R.	4	0.50		
J. H.	4	0.00		
<hr/>				
M. P.	5		0.75	
M. M.	4		0.42	
L. S.	4		0.00	
M. A.	3		0.50	
A. B.	4		0.75	
A. R.	3		0.50	
E. C.	8		1.00	
A. S.	3		0.00	
M. M.	2		0.36	
J. R.	2		0.75	
<hr/>				
E. G.	8			0.00
T. B.	6			0.36
M. M.	5			0.42
A. T.	7			1.50
L. M.	4			1.50
O. P.	3			0.00
M. M.	5			0.42
C. R.	7			0.75
C. V.	3			1.50
M. S.	2			0.36
<hr/>				
Promedio		0.36	0.55	0.78
Desviación tipo del promedio		+0.08	+0.04	+0.18
<hr/>				

En los niños del grupo b), que recibieron 500 mg. de terramicina, tabla III, se obtuvieron los resultados siguientes: a los 60 minutos de ingerida la droga, los niveles pesquisados fluctuaron entre 0 y 1.5 $\mu\text{g./cc.}$, con un promedio de 0.63 $\mu\text{g./cc.}$ A los 120 minutos entre 0 y 3 $\mu\text{g./cc.}$ con un promedio de 1.23 $\mu\text{g./cc.}$ y a los 360 minutos entre 0 y 1.5 $\mu\text{g./cc.}$, siendo el promedio 0.85 $\mu\text{g./cc.}$

Tabla II

Grupo b):

Concentraciones de terramicina en el suero de niños menores de 1 año que recibieron 250 mg. de la droga en dosis única por vía oral.

Nombre	edad en meses	Concentraciones serológicas en $\mu\text{g./cc.}$ a los		
		60 min.	120 min.	360 min.
J. G.	11	0.00	0.50	0.36
E. M.	7	0.42	0.50	0.36
J. B.	7	0.42	0.42	0.42
R. L.	9	0.42	0.36	0.00
V. A.	7	0.00	0.75	0.50
P. B.	11	0.36	0.42	0.42
S. R.	8	0.00	0.50	0.36
R. V.	6	0.36	0.50	0.50
A. P.	8	0.00	0.42	0.50
L. X.	6	0.00	0.36	2.00
Promedio		0.26	0.47	0.54
Desviación tipo promedio		± 0.06	± 0.03	± 0.16

Tabla III

Grupo b):

Concentraciones de terramicina en el suero de niños menores de 1 año que recibieron 500 mg. de la droga en dosis única por vía oral.

Nombre	edad en meses	Concentraciones serológicas en $\mu\text{g./cc.}$ a los		
		60 min.	120 min.	360 min.
C. H.	11	1.50	1.50	1.50
C. G.	6	0.00	0.00	0.00
L. R.	11	1.50	1.50	1.00
M. M.	7	0.75	1.50	1.00
A. B.	9	0.75	0.75	0.75
S. R.	5	0.75	2.00	1.00
V. T.	11	0.50	0.75	0.50
M. R.	7	0.00	0.50	0.50
M. V.	9	0.00	3.00	1.50
N. N.	7	0.50	0.75	0.75
Promedio		0.68	1.23	0.85
Desviación tipo promedio		± 0.17	± 0.26	± 0.14

En los niños del grupo c), tabla IV, los niveles alcanzados por el antibiótico a los 60 minutos, variaron entre 0 y 1 $\mu\text{g./cc.}$, con un promedio de 0.47 $\mu\text{g./cc.}$ A los 120 minutos entre 0.75 y 3 $\mu\text{g./cc.}$, con un promedio de 1.53 $\mu\text{g./cc.}$ y a los 360 minutos entre 0 y 4.5 $\mu\text{g./cc.}$ con un promedio de 1.69 $\mu\text{g./cc.}$

Tabla IV

Grupo c):

Concentraciones de terramicina en el suero de niños de 1 año que recibieron 500 mg. de la droga, en dosis única por vía oral.

Nombre	edad en meses	Concentraciones serológicas en $\mu\text{g./cc.}$ a los		
		60 min.	120 min.	360 min.
J. O.	19	0.50	1.50	—
O. I.	14	0.75	2.50	1.00
A. A.	15	1.00	1.00	4.50
A. P.	18	0.75	3.00	0.00
E. V.	19	0.50	1.50	0.50
C. G.	14	0.00	0.75	0.75
P. B.	14	0.75	0.75	0.00
C. M.	13	0.00	1.00	3.00
M. D.	18	0.00	0.75	4.50
E. C.	13	0.50	2.50	1.00
Promedio		0.47	1.53	1.69
Desviación tipo promedio		± 0.11	± 0.26	± 0.50

Los resultados del grupo d), tabla V, fueron los siguientes: a los 60 minutos se encontraron concentraciones de terramicina en el suero, que fluctuaron entre 0 y 1.5 $\mu\text{g./cc.}$, con un promedio de 0.82 $\mu\text{g./cc.}$ A los 120 minutos entre 0 y 3.0 $\mu\text{g./cc.}$, con un promedio de 1.25 $\mu\text{g./cc.}$ y a los 360 minutos entre 0 y 5 $\mu\text{g./cc.}$ con 1.08 $\mu\text{g./cc.}$ de promedio.

En los niños del grupo e), tabla VI, se encontraron a los 60 minutos, niveles entre 0 y 6 $\mu\text{g./cc.}$, siendo el promedio 1.37 $\mu\text{g./cc.}$ A los 120 minutos estos niveles oscilaron entre 0 y $\mu\text{g./cc.}$, con un promedio de 2.65 $\mu\text{g./cc.}$ y a los 360 minutos entre 0 y 9 $\mu\text{g./cc.}$ con un promedio de 2.70 $\mu\text{g./cc.}$

Tabla V

Grupo d):

Concentraciones de terramicina en el suero de niños de 2 a 4 años que recibieron 500 mg. de la droga, en dosis única por vía oral.

Nombre	edad en años	Concentraciones serológicas en $\mu\text{g./cc.}$ a los		
		60 min.	120 min.	360 min.
H. S.	3	1.50	1.50	0.75
R. S.	3	1.50	1.50	0.00
A. H.	4	0.00	0.00	0.75
S. C.	4	1.50	3.00	0.75
R. S.	4	1.50	1.50	—
G. E.	4	0.00	0.00	5.00
G. C.	4	0.50	1.50	0.75
S. N.	2	0.50	1.50	0.50
J. E.	3	0.75	1.50	0.50
S. C.	4	0.50	0.50	0.75
Promedio		0.82	1.25	1.08
Desviación tipo promedio		± 0.19	± 0.27	± 0.47

Tabla VI

Grupo e):

Concentraciones de terramicina en el suero de niños de 5 años o más que recibieron 500 mg. de la droga, en dosis única por vía oral.

Nombre	edad en años	Concentraciones serológicas en $\mu\text{g./cc.}$ a los		
		60 min.	120 min.	360 min.
A. M.	9	0.75	3.00	6.00
M. M.	11	6.00	6.00	4.50
H. A.	11	0.00	0.00	0.75
J. A.	10	0.00	0.75	4.50
I. R.	7	6.00	9.00	0.00
H. P.	6	0.50	0.75	0.75
T. T.	11	0.00	0.00	0.00
J. R.	11	0.00	6.00	9.00
F. B.	9	0.50	0.50	0.00
J. O.	6	0.00	0.50	1.50
Promedio		1.35	2.65	1.70
Desviación tipo promedio		± 0.74	± 0.97	± 0.94

En cuanto al último grupo de nuestra experiencia formado por adultos, tabla VII, los niveles serológicos alcanzados por la droga en estudio, fluctuaron a los 60 minutos entre 1.5 y 10.5 $\mu\text{g./cc.}$, con un promedio de 4.3 $\mu\text{g./cc.}$ a los 120 minutos entre 4.5 y 10.5 $\mu\text{g./cc.}$ con un promedio de 7.95 $\mu\text{g./cc.}$ y a los 360 minutos entre 5.85 $\mu\text{g./cc.}$

Sólo en 7, de 27 niños, tabla VIII, se encontraron niveles mensurables en el L. C. R., después de 120 minutos de ingerido el antibiótico. Estos niveles variaron entre 0.58 y 0.60 $\mu\text{g./cc.}$, con un promedio de 0.48 $\mu\text{g./cc.}$

Tabla VII

Concentraciones de terramicina en el suero de adultos que recibieron 500 mg. de la droga, en dosis única por vía oral.

Nombre	edad en años	Concentraciones serológicas en $\mu\text{g./cc.}$ a los		
		60 min.	120 min.	360 min.
H. C.	40	9.00	10.50	9.00
A. P.	33	1.50	10.50	3.00
S. S.	20	3.00	4.50	10.00
D. S.	18	3.00	8.00	7.50
I. C.	52	2.00	7.00	7.00
E. M.	37	4.50	10.50	4.50
L. R.	17	10.50	9.00	3.00
M. M.	22	2.00	6.00	4.50

R. M.	45	4.50	6.00	3.00
D. E.	39	3.00	7.00	7.00
Promedio		4.50	7.95	5.85
Desviación tipo promedio		± 0.92	± 0.93	± 0.78

Tabla VIII

Concentración de terramicina en el suero y L. C. R. a los 120 minutos de ser administrada en dosis única, por vía oral.

Nom- bre	Edad (me- ses)	DIAGNOSTICO	Dosis (mg.)	Niveles en el suero $\mu\text{g./cc.}$	Niveles en el L. C. R. $\mu\text{g./cc.}$
J. O.	19	Secuela hemorragia cerebral	500	1.50	0.54
E. V.	19	Sturge Weber	500	1.50	0.58
R. S.	50	Meningitis en convalecencia	500	1.50	0.42
L. R.	11	Meningitis en convalecencia	500	1.50	0.42
N. N.	7	Meningitis en convalecencia	500	0.75	0.60
E. M.	7	Meningitis en convalecencia	250	0.50	0.38
C. C.	14	Distrofia, anemia	500	0.75	0.42

Comentario

Rapidez de absorción: En este estudio se ha comprobado la rapidez de la absorción de la terramicina, ya que en 42 (70%), de aquellos casos en que se hizo 3 determinaciones se pudo detectar su presencia en la sangre 60 minutos después de ser administrada. En 12 niños (20%) la droga no alcanzó niveles pesquisables hasta 120 minutos después de ser ingerida. En 3 niños (5%) no fué posible despistarla antes de 360 minutos y en 2 casos no se encontró antibiótico en ninguna de las muestras extraídas a pesar que en ellos se repitió 2 veces la experiencia.

El análisis de estos casos, en que la absorción no fué tan rápida, no demostró que existiera algún trastorno de tipo digestivo que pudiera interferir en la absorción de la droga. Llamó sí la atención que todos ellos fueran niños.

Parecería que la rapidez de la absorción estuviera en relación con la edad, ya que en los estudios efectuados en adultos por Werner y colaboradores (27), sólo excepcionalmente no fué posible encontrar el antibiótico en el suero, a los 60 minutos de ser administrado. Es digno de mención que el método usado por estos autores no permitía comprobar niveles inferiores a 2.5 $\mu\text{g./cc.}$, lo que hace suponer que al

usar un método más sensible, la droga debiera encontrarse en el 100% de los casos.

Niveles máximos: Como puede verse en las distintas tablas en la mayoría de los casos, el nivel máximo se alcanzó a los 120 minutos, observándose a los 360 minutos la mantención o un leve descenso de él. Sin embargo hay excepciones y es así como en algunos casos la concentración máxima fué la de los 360 minutos y sólo en un adulto, fué superior a los 60, que a los 120 y 360 minutos.

Aparentemente a los 120 minutos se obtuvo un mayor nivel a medida que aumentó la edad de los niños. Calculando $\frac{x}{\sigma}$ no resultó significativo para cada grupo.

GRÁFICO 1

PROMEDIOS A LOS 60, 120 Y 360 MINUTOS DE LAS CONCENTRACIONES DE TERRAMICINA EN EL SUERO DE NIÑOS Y ADULTOS QUE RECIBIERON 500 MGRS. DE LA DROGA

LEYENDA:
 — NIÑOS MENORES DE 1 AÑO
 DE 1 AÑO
 - · - DE 2 A 4 AÑOS
 — DE 5 AÑOS O MÁS
 ADULTOS

En los adultos, las concentraciones séricas, fueron uniformemente más altas que las de los niños que recibieron igual dosis. (Gráfico 1).

Se hizo una comparación estadística entre el promedio de los niveles, a los 120 minutos, de los adultos y los niños de los grupos b), c), d) y e) que se consideraron en conjunto, resultando altamente significativo. ($\frac{x}{\sigma} = 6.48$).

Se estudió la correlación entre los niveles séricos a los 120 minutos y la edad de los pacientes. Se calculó por el método de los cuadrados menores, resultando esta correlación significativa. Quiere decir que en nuestros grupos, a medida que aumenta la edad se obtuvo mayor nivel sanguíneo, administrando una dosis única de 500 mg. de terramicina (Gráfico 2).

GRÁFICO 2

CORRELACIÓN ENTRE EDAD DEL PACIENTE Y NIVEL SANGUÍNEO DE TERRAMICINA OBTENIDO A LOS 120 MINUTOS DESPUÉS DE LA INYECCIÓN DE 500 MGRS.

a = 1.16
 b = 0.18
 r = 0.77
 σ_p = 0.088
 h = 0.50
 σ_{xy} = 1.98

En las investigaciones hechas en adultos y en niños, los niveles obtenidos han sido semejantes a los de nuestra experiencia (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32). Aunque los autores que trabajaron en niños (28) sugieren la necesidad de dar mayores dosis en éstos que en los adultos para obtener niveles aproximados, no se ha hecho un estudio intencionado sobre la relación entre dosis y edad.

La naturaleza de nuestro trabajo no permite dar una explicación satisfactoria a este fenómeno, pero dadas las condiciones de estabilidad de la droga (33, 34, 35) no parece que se deba a la inactivación de ella, sino más bien a condiciones especiales de absorción y eliminación, determinadas por la edad.

Niveles en relación con la dosis: Si comparamos los niveles obtenidos en los niños del grupo b), los que recibieron 250 mg. de terramicina, con los niveles de los niños del grupo b) a quienes se dió 500 mg. de la droga, se observa: que las concentraciones alcanzadas con esta última dosis son superiores.

Desde el punto de vista estadístico la diferencia de los promedios a los 120 minutos es significativa ($\frac{x}{\sigma} = 2.9$).

Estos resultados coinciden con los obtenidos por Welch, Herrele y Werner (22, 23, 27), quienes trabajando en adultos comprobaron niveles superiores al aumentar la dosis de 250 a 500 mg.

Niveles de terramicina en el L. C. R.: En el L. C. R. de niños menores de 5 años, sin alteraciones meníngeas, no se detectó la droga a los 120 minutos de ingerida sino en un caso, a pesar que los niveles sanguíneos en ese momento variaron entre 0.36 y 3 $\mu\text{g./cc.}$

4 de los 7 niños en cuyo L. C. R. fué posible apreciar cantidades mensurables del antibiótico, convalecían de un proceso meningeo agudo y presentaban todavía pequeñas alteraciones del L. C. R.; 2 niños acusaban alteraciones encefálicas de tipo vascular y uno no tenía alteraciones meníngeas.

Ha sido demostrado que las meninges inflamadas, son más permeables a los antibióticos que las sanas (36, 37, 38). Respecto a terramicina y su difusión al L. C. R., existen experiencias aisladas que indican que este antibiótico puede franquear las meninges enfermas (26, 32) y en algunas oportunidades también las sanas (27, 28).

Resumen y conclusiones

Se estudian los niveles sanguíneos de terramicina en 80 niños y 10 adultos, a los que se administra una dosis única del antibiótico por vía oral (250 - 500 mg.).

Las concentraciones serológicas se determinan a los 60, 120 y 360 minutos después de ingerida la droga.

Se investigan los niveles en el L. C. R. a los 120 minutos, en 27 niños menores de 5 años, 6 de ellos con alteraciones meningoencefálicas.

Se obtienen los siguientes resultados:

a) A los 60 minutos es posible encontrar niveles mensurables del antibiótico, en el suero sanguíneo, en la mayoría de los casos.

b) Los niveles máximos se alcanzan generalmente a los 120 minutos, observándose un moderado descenso a los 360 minutos.

c) Al aumentar la dosis de 250 a 500 mg., en niños menores de un año, se obtienen niveles sanguíneos más altos. La diferencia de los promedios a los 120 minutos es estadísticamente significativa.

d) Dando una dosis única de terramicina (500 mg.) a niños de distintas edades y adultos, se ve una relación entre edad y concentración de la droga en la sangre, de modo que a medida que aumenta la edad se obtienen niveles sanguíneos mayores.

e) En los 6 niños con alteraciones meningoencefálicas y en 1 niño sin alteración de este tipo, se encuentran niveles pesquisables en el L. C. R. a los 120 minutos de ser administrada la droga.

Summary

The authors studied the blood levels of terramycin in 80 children and 10 adults, to whom a single oral dose of 250 or 500 milligrams was administered.

The serologic concentrations were determined at 60, 120 and 360 minutes after receiving the drug.

They also studied the cerebrospinal fluid levels in 27 children all under 5 years of age, 6 of them suffering from meningitis.

They obtained the following results:

a) At 60 minutes it is possible to obtain measurable amounts of the drug in the blood.

b) The maximum blood levels are obtained at 120 minutes, there being a slight drop at 360 minutes.

c) When the dose is increased from 250 to 500 mgrs., in children under 5 years of age higher blood levels are obtained. At 120 minutes these differences are of statistical importance.

d) If a single dose of 500 mgrs. of terramycin is given to children of different ages and to adults, a relationship between age and blood concentration is seen, thus as age increases higher blood levels are obtained.

e) In the 6 children with meningo-encephalic changes and in 1 normal one, detectable amounts of the drug were obtained in the CSF after 60 minutes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—KANE, J. H., FINLAY, A. C. y SOBIN, B. A. Terramycin: antimicrobial agents from natural sources. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 226, 1950.
- 2.—PAN, S. Y., SCADUTO, L. y CULLEN, N. Pharmacology of terramycin in experimental animals. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 238, 1950.
- 3.—FINLAY, A. C., HOBBY, G. L. y PEAN, S. Y. Terramycin a new antibiotic. *Science* 111: 85, 1950.
- 4.—BEARING, W. E. y NEEDHAM, G. M. The effect of terramycin on the intestinal bacterial flora of patients being prepared for intestinal surgery. *Proc. Staff Meet., Mayo Clinic*, 26: 49, 1951.
- 5.—FAGUENBAUM, J. y colaboradores. Aureomicina y terramicina en las enteroparasitosis humanas. *Rev. Méd. de Chile*, noviembre 1951.
- 6.—HOYNE, A. S. y RIFF, E. R. Terramycin therapy for meningitis. *J. Pediat.* 59: 151, 1951.
- 7.—GRAVES, F. F. y BALL, M. O. Evaluation of the treatment of primary atypical pneumonia with aureomycin, chloromycetin, and terramycin. *J. Pediat.* 59: 154, 1951.
- 8.—BRYSON, V. y DEMEREE, M. Patterns of resistance of antimicrobial agents. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 283, 1950.
- 9.—FINLAND, M., COCKE, T. M. y JACKSON, G. G. Clinical studies on terramycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 283, 1950.
- 10.—HAMMOND, C. W. y MILLER, P. The effect of terramycin on post irradiation infection in mice. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 303, 1950.
- 11.—STEENKEN, W. y WOLINSKY, E. The tuberculostatic action of terramycin "in vitro" and in the experimental animals. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 308, 1950.
- 12.—YEAGER, C. H., MANSBERGER, A. R. y THOMAS, C. D. Terramycin in peritonitis: experimental and clinical. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 319, 1950.
- 13.—BAKER, R. J. y PULASKI, E. J. Effect of terramycin on fecal flora. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 324, 1950.
- 14.—HUBBARD, W. N. y TILLET, W. S. Terramycin in the treatment of pneumococcal pneumonia. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 429, 1950.
- 15.—DOWLING, H. F., LEPPER, W. H. y CALVELL, E. R. Terramycin in the treatment of pneumococcal and other bacterial infections. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 433, 1950.
- 16.—TIMPANELLI, A. y HUBNER, R. S. Terramycin in the treatment of pneumococcal and mixed bacterial pneumonias. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 440, 1950.
- 17.—SNIDER, J. C., FAGAN, R. y WELLS, E. B. Experimental studies on the antidiarrheal properties of terramycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 362, 1950.
- 18.—QUILLIGAN, J. J. JR., FRANCIS, T. JR. y ROWE, R. Y. The action of terramycin on the growth of strains of influenza, herpes simplex and rabies viruses in chick embryos and mice. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 407, 1950.
- 19.—JACKSON, G. G., SHIN MAN, CHANG, BARNES, M. W. y FINLAND, M. Terramycin in pertussis: clinical and laboratory studies. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 422, 1950.
- 20.—HOST, H. y VAN ASSENDELT, F. Laboratory and clinical observations of terramycin in the treatment of amebiasis. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 427, 1950.
- 21.—SCHOENBACH, E. B., BRYES, M. S. y LONG, P. H. The pharmacology of terramycin in animals and man with reference to its clinical trial. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 245, 1950.
- 22.—WELCH, H. Absorption, excretion and distribution of terramycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 253, 1950.
- 23.—HERRELE, W. E., HEILMAN, F. R. y WELLMAN, S. Some bacteriologic, pharmacologic and clinical observations on terramycin. *Proc. Staff Meet., Mayo Clinic*, 25: 183, 1950.
- 24.—MASON, R., KICE, P., CAFFERTY, E. L. y MUSSELMAN, M. M. Niveles en los sueros después de la administración de terramicina base. Comunicación personal Dr. Kraljevic.
- 25.—SAYER, R. I., MICHEL, J. C., MOIL, F. C. y KIRBY, W. M. Terramycin, clinical, pharmacologic and bacteriologic studies. *Ann. J. Med. Sc.* 221: 256, 1951.
- 26.—PULASKI, E. J., ARTZ, C. P. y REISS, E. Terramycin and aureomycin in surgical infections. *J. A. M. A.* 149: 35, 1952.

- 27.—WERNER, CH. A., KNIGHT, V. y MAC DERMOTT, W. Absorption and excretion of terramycin in humans: comparison with aureomycin and chloramphenicol. *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.* 74: 261, 1950.
- 28.—HURT, A. D., KELLEY, R. S., CORIELL, L. L., MURPHY, M. L., TASHMAN, S. G. y STEVENS, C. Studies of absorption and distribution of terramycin in children. *J. Pediat.* 9: 607, 1952.
- 29.—HOBBY, GLADIS L. Conferencias sobre terramicina ofrecidas en Lima en enero de 1951.
- 30.—HOBBY, G. N., LENENT, T. F. y PITSULA, D. The antimicrobial action of terramycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 266, 1950.
- 31.—PARSONS, W. B. y HELLMAN, M. F. Use of antacids to control nausea and vomiting caused by terramycin. *Proc. Staff. Meet., Mayo Clinic.* Julio de 1951.
- 32.—BAUER, R. E., PARKER, R. T., HALL, H. E., BENSON, J. F., JOSHIN, B. I., RICHTNER, J. A. y SEYDER, M. J. Clinical and experimental observation with terramycin in certain rickettsial and bacterial infections. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 395, 1950.
- 33.—RECNA, P. P. y SOLOMONS, I. A. Chemical and physical properties of terramycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 229, 1950.
- 34.—FINLAND, M., COCKE, T. M., JACKSON, G. C. y WILCOX, C. C. In vitro studies on terramycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 297, 1950.
- 35.—BLISS, E. A., NARTH, P. T. y CHANDLER, C. A. The susceptibility of Gram positive cocci, Gram negative bacilli and clostridia to terramycin. *Ann. New York Acad. Sc.* 53: 277, 1950.
- 36.—REOFRAEN, J. M. T., ELITHCHEN, A., TILL, R. y TEBOTT, F. Penicillin in the cerebro-spinal fluid. *Lancet.* Octubre 8: 652, 1949.
- 37.—BOGER, W. P. y WILSON, W. W. Rapid attainment of therapeutic penicillin concentration in the cerebro-spinal fluid. *Ann. J. Med. Sc.* 217: 593, 1949.
- 38.—CARMEN AGUILO, C. y GERMANY, F. Estudio sobre la permeabilidad de las meninges del niño a la penicilina inyectada por vía intramuscular. *Rev. Chil. Ped.* enero, 1952.