NIVELES SANGUINEOS DEL CLOROAMFENICOL SUMINISTRADO POR DIFERENTES VIAS

Drs. AUGUSTO SCHUSTER y EDUARDO GUZMAN

Cátedra de Pediatría del Prof. Arturo Scroggie.

Hospital "Roberto del Río".

El empleo del Cloroamfenicol en lactantes y niños se realiza hoy día en gran escala debido a su amplio espectro antibacteriano y a los benéficos resultados que se alcanzan.

En el Servicio de Pediatría del Hospital Roberto del Río, desde hace bastante tiempo se ha investigado las concentraciones sanguíneas que esta droga alcanza, después de su administración por diferentes vías, y al mismo tiempo se ha estudiado por cual de ellas se absorbe mejor.

En este trabajo damos a conocer los valores sanguíneos que hemos obtenido administrando la droga por vía oral, en forma cristalina y de palmitato, intramuscular y por vía rectal y las conclusiones a que hemos llegado. Por último, hemos revisado los trabajos extranjeros y nacionales que con este tema se relacionan para comparar los resultados y deducir las conclusiones que se consideren útiles.

En nuestra investigación hemos además empleado la estadística, hasta donde ha sido posible, investigando si son o no significativos los resultados obtenidos. En algunos de los grupos, en que el número de casos fué pequeño por razones de orden clínico, las leyes estadísticas no se pudieron aplicar tan exactamente.

PROPIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS Y FARMACOLÓGICAS

El Cloroamfenicol es un producto del *Streptomyces Venezuelae*, que se produce en cultivos aerados de estos organismos³.

Es un compuesto proveniente del ácido dicloroacético con un grupo nitrofenilo; su nombre químico es *D-treo-2 dicloroacetamido-1-para-nitrofenol-1-3-propanodiol* y, como se observa en su fórmula, contiene carbono, nitrógeno, hidrógeno, oxígeno y cloro no iónico^{9,17}.

Existen cuatro isómeros de los cuales el levogiro es el más activo y corresponde al preparado natural².

Es una sustancia termoestable, poco hidrosoluble (2,5%), más en propilén glicol (15%) y muy soluble en alcohol me-

tílico, alcohol etílico, 1-butanol, acetato de etilo y acetona¹⁰.

Es muy estable en solución acuosa, no observándose pérdida de su actividad bacteriana cuando se lo mantiene a 37°C durante un mes o a 100°C durante 5 horas^{4,6,18,23}.

El Cloroamfenicol es rápidamente absorbido por el tracto intestinal del hombre, metabolizado rápidamente y excretado por vía renal; el 90% de la droga administrada puede recuperarse en las 24 horas en forma de radicales nitrocompuestos inactivos y sólo el 10% de la dosis administrada se excreta sin modificaciones^{7,14,26}.

En lo referente a sus relaciones metabólicas con otras sustancias, interfiere en el metabolismo de los carbohidratos y afecta a las vitaminas B1, B2 y Ac. Nicotínico. La vitamina K parece también ser interferida por dicha droga^{22,24}.

Vías de administración. — Puede administrarse por vía oral, parenteral y rectal.

a) **Administración oral:** Utilizado por esta vía, el fármaco no es destruido por el jugo gástrico, absorbiéndose rápidamente a nivel del intestino delgado; usándose en cápsulas de gelatina que contienen 250 mgr., o bien en los niños en forma de palmitato (4 cc. — 125 mgr.).

Si siguiendo a dosis únicas de 0,5 y 3,0 grs. los niveles máximos en el suero se obtienen a las 2 horas y corresponden a 9.24 y 43 microgramos por cc. respectivamente^{2,7}.

Gráfico Nº 1
Fórmula química del cloroamfenicol.
(J. Biol. Chem., 183:679, 1950).

Gráfico Nº 2.

Niveles sanguíneos de cloroamfenicol dado por vía intravenosa y oral. (J. Lab. Clin. Med., 38:234, 1951).

Empleándose una dosis oral de 1 gr. y 0,5 gr. cada 8 horas se encuentran niveles séricos máximos de 6 a 12 microgramos por cc., que descienden luego hasta desaparecer a las 8 horas.

Dando 2 grs. al iniciar el experimento y 0,5 gr. cada 8 horas, se obtienen niveles sanguíneos que fluctúan entre 15 y 32 microgramos por cc., a la 1/2 hora; a las 2 horas es posible encontrar entre 15 y 22 microgramos por cc.; persistiendo aún por encima de 5 microgramos a las 8 horas de la administración².

El palmitato de Cloromicetina se ha logrado preparar reemplazando uno de los grupos hidroxílicos del propanodiol del Cloroamfenicol por ácido palmítico¹³. Sus niveles sanguíneos, en comparación con los del Cloroamfenicol cristalino, usado a iguales dosis, son más bajos y por otra parte más prolongados debido a la continua y lenta entrega de la droga siguiente a la hidrólisis²⁰; los máximos niveles se alcanzan con dosis únicas que oscilan entre 36 y 75 mgr. por kg. de peso a las 4 horas de su administración. Con dosis de 25 mgr. por kg. de peso cada 6 horas, se obtienen concentraciones de 15 microgramos por cc.¹⁵.

Una dosis de 100 mgr. por kg. de peso produce progresivo aumento del nivel sanguíneo aún a las 8 horas²⁵. Por su sabor agradable y su perfecta tolerancia está indicado en lactantes y niños.

b) **Administración parenteral:** Se ha utilizado el cloroamfenicol por vía intravenosa e intramuscular. Para la primera se ha empleado una solución que contiene 25% de la droga y 55% de solución

acuosa de acetil dimetil amina. Con dosis únicas de 0,5 gr. y de 1 gr. los niveles máximos en la sangre se obtienen a la hora de su administración, siendo los niveles de 10 a 20 microgramos por cc. En algunos individuos se observó, como reacción secundaria a la administración del antibiótico por esta vía, trombosis, hipotensión, cianosis y pirexia.

Para la administración intramuscular se emplea el cloroamfenicol en suspensión oleosa, siendo esta vía bien tolerada, pero sus concentraciones más bajas que las alcanzadas por vía intravenosa y oral, variando entre 2,5 y 5 microgramos por cc. al administrar 0,5 grs. cada 6 horas⁵.

c) **Administración por vía rectal:** La vía rectal se ha empleado utilizando cápsulas de cloroamfenicol cristalino perforadas y en forma de supositorios. La absorción rectal para las cápsulas es muy irregular, no recomendándose su uso. Con el empleo de supositorios en dosis de 17 y 25 mgrs. por kg. de peso se obtienen concentraciones que fluctúan entre 40 y 80 microgramos por cc. a la hora de su administración, con estas dosis se alcanzan altas concentraciones rápidamente en 1 hora, siendo su declinación también rápida, durante las 2 a 4 horas siguientes. Por lo tanto, se recomienda dar dosis mayores de 50 mgrs. por kg. de peso por vía rectal¹¹.

Como se ha visto, el cloroamfenicol es rápidamente absorbido después de su administración parenteral y oral encontrándose en la sangre, suero, orina, líquido pleural y líquido céfalo-raquídeo dentro de las 2 horas de su administración¹².

Gráfico Nº 3.

Niveles sanguíneos del cloroamfenicol dado por vía rectal y oral. (Lancet, 9:928, 1953).

Así, en la bilis, la concentración es aproximadamente igual a la del plasma, mientras que en el líquido céfalo-raquídeo alcanza concentraciones que van desde el 30 al 50% de la encontrada en la sangre, después de la administración oral¹⁸. La difusión en el líquido céfalo-raquídeo no se aprecia cuando los niveles sanguíneos son más bajos de 10 microgramos por cc., pero son regulares cuando estos niveles son mayores. Por otra parte, en el líquido céfalo-raquídeo no se produce acumulación del antibiótico y son necesarios niveles sanguíneos de 25 a 30 microgramos por cc. para asegurar concentraciones útiles de 5 microgramos por cc.²¹.

El grado de permeabilidad placentaria ha sido investigado por Ross y col. dando 1 a 8 gramos de cloroamfenicol por vía oral entre 70 minutos y 10 horas antes del parto¹⁹. Se ha observado que el antibiótico atraviesa la barrera placentaria y se presenta en el cordón umbilical y sangre del feto donde adquiere concentraciones del 50 al 75% a las observadas en la sangre materna.

En el líquido pleural, hemos observado en 2 casos, en los cuales realizamos punciones y analizamos las concentraciones del cloroamfenicol, que los niveles son

satisfactorios con la dosis usual del antibiótico.

En lo que se refiere a la distribución visceral, basándose sobre los experimentos llevados a cabo en animales, es posible concluir que las concentraciones más altas se alcanzan en el riñón y en el hígado y niveles decrecientes en el pulmón, bazo, corazón, músculos estriados y cerebro¹⁻⁶.

Toxicidad aguda y crónica. — Los estudios de la acción tóxica del cloroamfenicol en animales y en el hombre demuestran que tanto la toxicidad aguda como la crónica son prácticamente nulas con las concentraciones sanguíneas adecuadas en terapéutica.

El cloroamfenicol puede provocar trastornos hemáticos, con lesiones medulares como anemia y leucopenia, con disminución del número de granulocitos, sin modificaciones significativas de los linfocitos y monocitos; trastornos neuropsíquicos y musculares, alteraciones visuales, estados de excitación, síndrome extrapiramidal, colapso cardiovascular, alteraciones del gusto y lesiones de la piel.

También los pacientes con sífilis han presentado la reacción de Herxheimer en proporción menor que en los tratados con penicilina²⁻²⁶.

CUADRO N.º 1
VIA ORAL: POLVO CRISTALINO

Obs. Clínica	Dosis fraccionada mgrs.	Dosis Kg. peso 24 horas	½	Tiempo en horas				Edad	Peso Kg.
				1	2	3	4		
50-100			Microgramos por cc.						
10756	25	50 mgrs.	5	5	10	10	5	26 d.	2.4
107986	40	50	10	10	15	15	10	6 d.	3.5
111063	100	50	00	25	25	30	25	2 a.	8.3
105173	100	50	25	25	25	30	25	2 a.	13
34424	100	50	25	25	35	30	25	2 a.	12
106338	100	50	25	25	35	40	30	11 m.	6.2
96903	100	55	25	25	35	30	25	6 m.	7
106863	50	50	25	30	20	25	20	3 m.	4
106724	50	50	15	15	20	5	5	4 m.	
104564	100	50	25	25	35	25	25	17 m.	7.3
			180	210	255	240	195		
X	76.5	50.5	18	21	25.5	24	19.5		
100-250									
44845	125	33	40	50	30	30	30	4 a.	15
104689	200	35	30	30	100	50	50	8 a.	20
28337	125	50	10	15	30	35	10		10
105504	160	60	10	40	30	20	5	2 a.	10
107264	150	30	25	25	35	25	20	7 a.	20
105630	250	50	25	50	25	30	50	12 a.	30
108315	250	50	15	30	30	25	10	7 a.	22
106699	250	50	25	25	50	50	20	6 a.	23
106385	250	50	15	25	25	25	20	9 a.	21
106939	250	35	30	35	50	50	35	11 a.	31
			225	345	465	330	250		
X	191	46.3	22.5	34.5	46.5	33	25		

CUADRO N° 2
VIA ORAL: PALMITATO

Obs. Clínica	Dosis fraccionada mgrs.	Dosis Kg. peso 24 horas	Tiempo en horas					Edad	Peso Kg.
			½	1	2	3	4		
50-150			Microgramos por cc.						
108105	46.8	60 mgrs.	10	10	15	5	5	1 m.	5
92641	46	60	5	10	10	10	5	1 a.	5
107001	31.25	50	10	10	—	—	—	7 d.	3
106724	45	50	10	10	10	5	5	4 m.	3.7
108363	50	60	10	10	15	15	10	13 d.	2.5
107797	78	60	10	15	15	10	5	1 a.	5
28337	62.20	40	15	20	20	15	15		10
109811	62.50	50	10	10	15	10	10	5 m.	5
106408	62.50	70	10	10	10	15	10	4 m.	3.5
105211	60	60	5	5	10	10	10		6
107638	50	50	5	10	10	10	—	16 m.	6.3
110718	60	60	10	10	10	5	5	2 m.	3.5
110785	60	60	5	5	10	10	5		6.3
110821	93	50	—	10	15	15	10	17 m.	8.3
109235	62.5	50	5	5	10	15	15	4 m.	7
84506	62	50	5	5	5	15	5	1 a.	7
107819	62.5	60	5	10	10	15	5	18 m.	5
107486	60	40	10	15	10	5	—	4 m.	5
114290	125	100	15	15	20	15	10	3 m.	5
113362	125	40	15	15	15	10	10	5 m.	9
			170	210	235	205	140		
N	65.2	56	8	10	11.7	10	7		

Actividad antimicrobiana. — En cuanto a la actividad antimicrobiana el cloroamfenicol tiene un espectro antibiótico amplio.

La resistencia adquirida a este antibiótico se presenta excepcionalmente².

MATERIAL Y MÉTODOS

En enfermos hospitalizados, sometidos indistintamente a tratamiento con cloroamfenicol por diferentes vías, procedimos a extraer 1 cc. de sangre con 0.2 de citrato de sodio, con frecuencias de 1/2 a 1 hora, hasta llegar a las 4 horas transcurridas desde el momento de recibir la dosis.

La determinación de la concentración del cloroamfenicol en la sangre y líquido

céfalo-raquídeo se puede hacer químicamente. Esta determinación química está basada en la reducción con zinc metálico seguida de diazotización y copulación con el reactivo de Bratton-Marshall. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de cloroamfenicol y se puede medir colorimétricamente, ya sea por medio de un fotocolorímetro o por comparación visual con soluciones patrones^{9,10,16,22}.

En la orina no es practicable, porque en ella se encuentran grandes cantidades de productos de degradación del antibiótico, que dificultan la reacción. Claro está que puede ser usada para determinar la cantidad total de la droga (activa más inactiva) excretada por la orina. Las aminas aromáticas como las sulfonamidas en-

CUADRO N° 3
VIA INTRAMUSCULAR

Obs. Clínica	Dosis fraccionada mgrs.	Dosis Kg. peso 24 horas	Tiempo en horas					Edad	Peso Kg.	
			¼	½	1	2	3			4
50-300		Microgramos por cc.								
103964	100	60 mgrs	5	10	5	5	—	—	1 a.	6.4
34209	80	60	5	5	5	5	—	—	7 m.	4.6
113783	59	60	5	5	—	—	—	—	4 m.	4.8
108418	75	50	10	15	5	5	5	—	3 m.	5.7
121673	125	50	15	10	5	5	5	5		10
112858	150	100	10	10	5	5	—	—	3 m.	5.4
112217	150	60	15	20	20	5	5	5	20 m.	10
108937	125	50	15	10	5	5	5	—	2 a.	12
103704	300	45	15	15	10	10	10	10	8 a.	24
113148	250	100	20	15	15	10	5	5	3 a.	13
			115	115	75	55	35	25		
X	150.5	63.5	11.5	11.5	7.5	5.5	3.5	2.5		

torpecen la reacción y deben excluirse.

En nuestra experiencia se emplearon las siguientes dosis:

1. *Vía oral*: a) Cloroamfenicol cristalino: 30 a 60 mgrs. por kg. en las 24 horas, dosis fraccionadas de 50 a 100 mgrs. en los lactantes menores y 100-250 mgrs. en niños mayores.

b) Palmitato de Cloromicetina: 40 a 100 mgrs. por kg. en las 24 horas, dosis fraccionadas de 50 a 150 mgrs. en lactantes.

2. *Vía parenteral*: Intramuscular: 50 a 100 mgrs. por kg. en las 24 horas, dosis fraccionadas de 50 a 300 mgrs.

3. *Vía rectal*: Supositorios: 50 a 100 mgrs. por kg. en 24 horas, dosis fraccionadas de 50 a 300 mgrs.

Observando los resultados obtenidos, sin tomar en cuenta la vía usada, podemos apreciar en general que las concentraciones sanguíneas aumentan hasta las 2 horas, alcanzando en ese momento su nivel máximo, para luego comenzar a descender progresivamente. Pese a este descenso, a las 4 horas las concentraciones de cloroamfenicol en la sangre se mantienen a nivel terapéutico, especialmente con la forma cristalina y los supositorios.

RESULTADOS

1. *Vía oral*.

a) *Polvo cristalino*:

Al usar esta vía con polvo cristalino de cloroamfenicol encontramos diferencias en los niveles sanguíneos si la dosis media fraccionada es de 76,5 a 191 mgrs. ya que, con esta última, los niveles alcanzados son mayores. Llámase dosis fraccionada media a la que recibe el enfermo cada 4 horas.

Si la dosis fraccionada media es de 191 mgrs. el valor máximo obtenido a las 2 horas es de 46 microgramos por cc.; en cambio, con una dosis de 76,5 mgrs. éste alcanza solamente a 25,5 microgramos por cc. Esta diferencia tan marcada de concentración a las 2 horas no se observa en la determinación efectuada a la $\frac{1}{2}$ hora, cuyos valores no guardan relación con la gran diferencia de la dosis fraccionada.

El hecho que los valores sanguíneos de cloroamfenicol usando dosis fraccionada media de 76,5 a 191 mgrs. se han aproximado a la de la $\frac{1}{2}$ hora de su ingestión, creemos explicarlo suponiendo que la primera porción del tubo digestivo posea un poder de absorción limitado para el cloroamfenicol y, por lo tanto, aumentando la dosis media fraccionada no se obtienen valores sanguíneos mayores. En cambio, una vez que la droga ha llegado a la primera porción del intestino delgado, en el cual la superficie y capacidad de absorción es mucho mayor, los niveles sanguíneos serán directamente proporcionales a la dosis fraccionada media (cuadro N° 1).

b) *Palmitato de cloromicetina*:

La dosis media fraccionada fué de 62,5 mgrs. y los valores sanguíneos obtenidos fueron en general bajos. La curva de absorción sigue el esquema general alcanzándose el nivel máximo a las 2 horas. Así, llama la atención que a las 4 horas no hay nivel sanguíneo terapéutico y por lo tanto el palmitato debe administrarse cada 4 horas (cuadro N° 2).

2. *Vía intramuscular*.

La vía intramuscular demuestra una rápida absorción, ya que su valor medio

CUADRO N° 4
VIA RECTAL

Obs. Clínica	Dosis fraccionada mgrs.	Dosis Kg. peso 24 horas	Tiempo en horas					Edad	Peso Kg.
			½	1	2	3	4		
50-300			Microgramos por cc.						
125182	60	50 mgrs.	5	10	15	10	5	2 m.	4,3
85901	62	50	5	10	10	10	5		5
112307	125	65	5	15	20	20	15	8 m.	7
34424	125	60	5	10	20	25	20		10
109704	125	100	5	15	25	25	20	9 m.	5,9
28337	125	50	10	15	25	25	20		10
108418	125	100	5	15	25	25	20	3 m.	5,7
112217	125	50	5	15	25	20	20	20 m.	10
123288	125	50	10	15	15	10	5	7 m.	9
6237	250	50	5	15	25	25	20	11 a.	28
			60	135	205	195	150		
X	124,7	62,5	6	13,5	20,5	19,5	15

Gráfico N° 4.

a los 15 minutos fué de 11,5 microgramos por cc. Manteniéndose esta concentración hasta la $\frac{1}{2}$ hora. A partir de las 2 horas el descenso fué más rápido, llegando a las 4 horas a tener un nivel terapéutico escaso. La dosis fraccionada media en este caso fué de 150 mgrs. Cabe señalar que es necesario usar cantidades mayores de cloroamfenicol para mantener concentraciones terapéuticas en la sangre (cuadro N° 3).

3. Vía rectal.

Usamos supositorios con una dosis fraccionada media de 125 mgrs. Las concentraciones sanguíneas empleando esta vía, aunque siguen en general el esquema de absorción, presentan diferencias en cuanto a la mantención de los niveles hasta las 4 horas; pudiéndose apreciar que entre las 2 y 3 horas las variaciones son mínimas. A las 4 horas los niveles sanguíneos son de 15 microgramos por cc. valor superior a aquel encontrado a la 1 hora, hecho que no se repite en las otras vías (cuadro N° 4).

En el gráfico N° 4 se expresa en forma de curva los resultados obtenidos en nuestra investigación, empleando las diferentes vías de administración del cloroamfenicol.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Del estudio de 60 niños que recibieron cloroamfenicol por diversas vías y en los cuales se hizo 300 determinaciones por el método de Glazco, se pueden establecer las siguientes conclusiones:

1° La vía que permite la obtención de mayores concentraciones sanguíneas en las primeras 4 horas es la oral, usando polvo cristalino de cloroamfenicol. Los niveles máximos están en relación con la dosis media fraccionada.

2° La vía que proporciona una concentración más precoz es la intramuscular, pero ésta desciende rápidamente, presentando por esto el inconveniente de la repetición frecuente de la dosis fraccionada.

3° La vía que da una concentración más regular en las primeras 4 horas, es la rectal, repitiendo la dosis fraccionada media como máximo cada 6 horas, y

4° El palmitato por vía oral demuestra no ser útil en los casos en que se requieren concentraciones elevadas, ya que su absorción es lenta y limitada.

SUMMARY

Out of the study of 60 children treated with Chloramphenicol by different routes and in which 300 determinations by the

Glazco method were made, the following conclusions can be established:

1º Using crystallin Chloramphenicol powder the oral route gives the greatest blood concentrations in the first 4 hours. The maximum levels are in relation with the median fractioned dosis.

2º The intramuscular route provides a more quick concentration, but this descends rapidly presenting the inconvenience of the frequent repetition of the dosis.

3º The rectal route gives a more regular concentration in the 4 first hours repeating the median fractioned dosis as maximum as every 6 hours.

4º The palmitate by oral route proves not to be useful in the cases requiring high concentrations because its absorption is slow and limited.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—ABRAHAM, E. D. y PHIL, M. A. D. — Jour. Pharm. & Pharmacol. 3:257, 1951.
- 2.—ALBOKES, J. M. — "Estreptomicina y nuevos antibióticos en la Terapéutica Infantil". Editorial Universitaria, Buenos Aires, 1951.
- 3.—BARON, A. L. — "Hand Book of Antibiotics", Reinhold Publishing Corporation New York, 1950.
- 4.—BARTZ, Q. R. — J. Biol. Chem. 172:445, 1948.
- 5.—BURNETT, J. M. y KIRBY, W. M. M. — J. Lab. Clin. Med. 38:234, 1951.
- 6.—EHRICH, J. E.; BARTZ, Q. R. y col. — Science. 106:417, 1947.
- 7.—GLAZCO, A. J.; WOLF, L. M.; DILL, W. A. y BRATTON, C. A. — J. Pharm. & Exper. Therap. 96:445, 1949.
- 8.—GLAZCO, A. J.; WOLF, L. M. y DILL, W. A. Arch. Biochem. 23:41, 1949.
- 9.—GLAZCO, A. J.; DILL, W. A. y REBSTOCK, M. C. J. Biol. Chem. 183:679, 1950.
- 10.—GOTTLIEB, D.; BATTACHARYA, P. K.; ANDERSON, H. W. y CARTER, H. C. — J. Bact. 55:409, 1948.
- 11.—GRAY, J. D. — Rev. Méd. Ch. 28:421, 1950.
- 12.—GRUZHIT, Q. M.; FISKEN, R. A.; REUTNER, J. F. y MARTINO, E. — J. Clin. Investigation. 28:943, 1949.
- 13.—LARKIN, V. de P. — Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 78:191, 1951.
- 14.—LEY, H. L., Jr.; SMADEL, J. E. y CROCKER, T. A. — Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 68:9, 1948.
- 15.—O'BRIEN, D. — Arch. Dis. Childh. 3:66, 1953.
- 16.—OLIVARES, J. I. — Farmacia Chilena. 11:503, 1950.
- 17.—RAISTRICK, H. — Nature. 163:553, 1949.
- 18.—REBSTOCK, M. C. y CROOKS, H. M. — J. Am. Chem. Soc. 141:1298, 1949.
- 19.—ROSS, S.; BISCHOFF, H.; PREISSER, W. y ORR, W. — J. Clin. Investigation. 28:1050, 1949.
- 20.—ROSS, S.; BURKE, F. S. y RICE, E. C. — Antibiotics. 2:199, 1952.
- 21.—ROY, T. E.; KRIEGER, E.; CRAIG, G.; COHEN, D.; Mc. NAUGHTON, A. y THORNE, N. S. — Antibiotics. 2:305, 1950.
- 22.—SMELLIE, — Lancet. 1:544, 1950.
- 23.—SMITH, D. G.; LANDERS, C. D. y FORGACS, J. J. Lab. Clin. Med. 36:154, 1950.
- 24.—SMITH, G. N.; WORREL, C. S. y SWANSON, A. L. — J. Bact. 58:803, 1949.
- 25.—YOW, E. M.; TAYLOR, F. M.; HIRSCH, J.; FRANKEL, O. R. y CARNES, H. E. — J. Pediat. 42:151, 1953.
- 26.—WELCH, H. — Pharmacology of Antibiotics. 1952.