

Trabajos Originales

CLORAMFENICOL (CLOROMICETINA) EN EL TRATAMIENTO DE LA FIEBRE TIFOIDEA DEL NIÑO

Por los Dres. JULIO MENEGHELLO, OSCAR UNDURRAGA y ALFREDO RAIMANN

Hospital M. Arriarán, Cátedras de Pediatría de los Profs. Arturo Baeza Goñi y Julio Meneghello.

El cloramfenicol es actualmente el antibiótico de elección para el tratamiento de la fiebre tifoidea, hecho que ha quedado de manifiesto en las numerosas publicaciones en el extranjero^{1 3 6 15 17 18} y algunas comunicaciones preliminares en el país⁷. Queremos limitarnos a exponer nuestra experiencia en 61 pacientes de la Sección A de Medicina del Hospital Manuel Arriarán observados por nosotros.

Material. — El material comprende 61 enfermos de fiebre tifoidea, de los cuales 7 no han sido tabulados, por no haber terminado su tratamiento en el momento de esta publicación. En el cuadro N° 1 se exponen algunas características

de aglutinación positivas en 49 observaciones y por el hemograma en 39 pacientes. En este cuadro también se ha consignado el promedio de días de enfermedad antes de iniciarse el tratamiento, el que alcanzó a 13,9 días, así como el compromiso del estado general del paciente, que en la mayoría lo estimamos como de mediana gravedad.

Tratamiento (gráfico N° 1). — Nos ceñimos a la pauta terapéutica recomendada por Woodward y cols.¹⁸, es decir, 50 miligramos por kilo de peso como dosis inicial, suministrado en el plazo de 1 a 2 horas y seguido por 25 centigramos cada 2 horas, hasta la caída de la temperatura, espaciando luego el horario a cada 3, 4 ó 6 horas, hasta completar un plazo de tratamiento no inferior a 8 días. Por el conocimiento de la experiencia extranjera^{3 17} hemos distanciado el horario a cada 4 horas en 10 pacientes y a cada 12 horas en otros 10. La dosis total promedio alcanzó a 22 gramos y la duración promedio del tratamiento fué de 12½ días.

EDAD	SEXO	CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO			DÍAS DE ENFERMEDAD ANTES DE TRATAM.	APRECIACIÓN ESTADO GENERAL ANTES DE TRAT.			ESTADO, DESPUÉS DE LA CAÍDA DE LA TEMPERATURA		
		ESTADO CRÍTICO	REACTIVO	RESERVA		PROBLEMA	PROBLEMA	PROBLEMA		PROBLEMA	
15	36	37	17	25	49	39	13,9	1	34	19	24

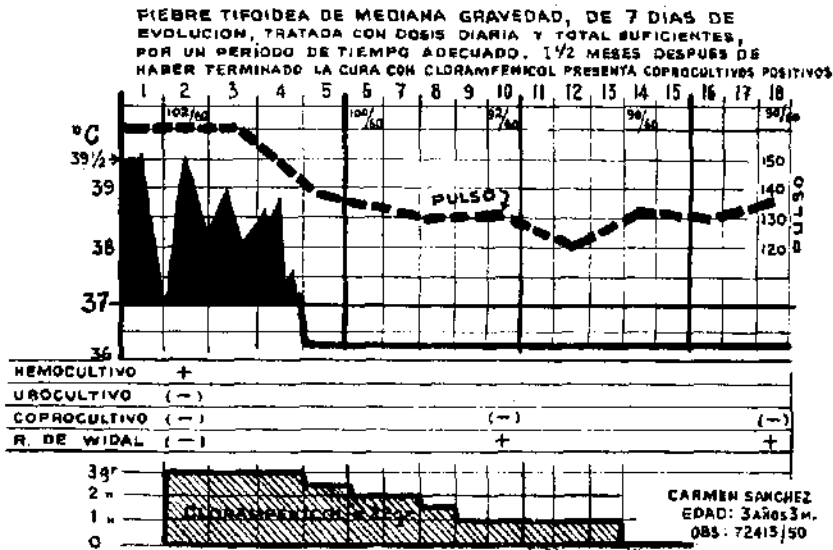
ALGUNOS DATOS DE IMPORTANCIA EN 54 ENFERMOS DE FIEBRE TIFOIDEA TRATADOS CON CLORAMFENICOL

Cuadro N° 1

generales de estos enfermos: la edad fluctuó entre 2 y 13 años, habiendo 18 de 6 años o menos y 36 de 7 años o más. El sexo comprende 37 hombres y 17 mujeres. El diagnóstico clínico se vió corroborado por el aislamiento del germen de la sangre, cultivo de la deposición o cultivo de la orina en un momento de la enfermedad en 25 casos, por las reac-

Resultados. — Es evidente que el efecto del antibiótico se ha puesto de manifiesto principalmente sobre el síntoma fiebre (gráfico N° 2). En promedio hemos observado la caída de la temperatura en 4 días, con un máximo de 8 y un mínimo de 1. La forma en que se produjo esta caída en 27 casos fué en lisis, en 16 en crisis, en 2 fué persistente (uno de estos casos falleció), y en los 9 restantes hubo persistencia de febrículas, habiendo descendido la temperatura ya en

Gráfico N° 1

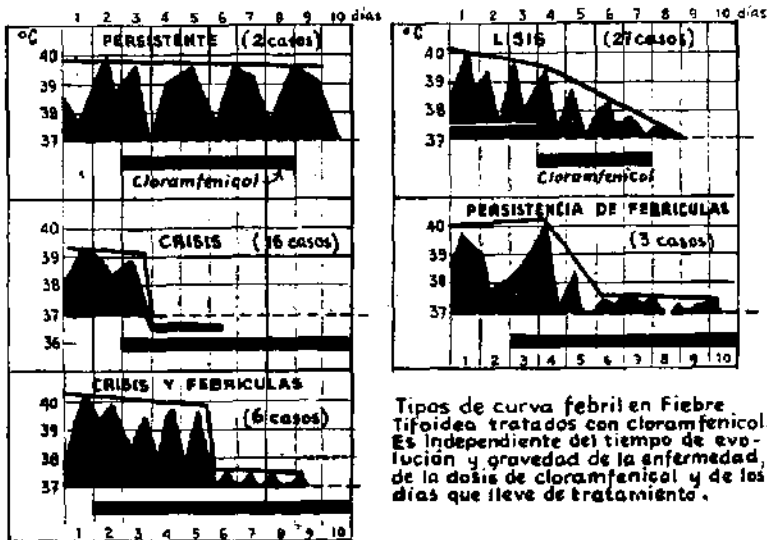


crisis o en lisis. También pudimos anotar que estos diferentes tipos de curva febril fueron independientes del tiempo de evolución y gravedad de la enfermedad, de los días que llevaba el tratamiento y de la dosis de cloramfenicol. Respecto a los demás síntomas (decaimiento, anorexia, diarrea, meteorismo), el análisis reveló que desaparecían entre los 3 y los 7 días de iniciado el tratamiento,

coincidiendo en muchos casos su mejoría con la caída de la temperatura.

Recídas. — En nuestro material nos tocó observar 6 recaídas (gráficos Nos. 3 y 4), 2 de estos casos presentaron cada uno 2 recaídas. Ellas aparecieron dentro de los plazos que se consideran habituales. Respecto a su curso clínico, algunas veces fué más favorable que la

Gráfico N° 2



enfermedad original, aunque en 3 ocasiones se observó una evolución clínica grave; uno de ellos presentó un estado tífico manifiesto con delirio y alucinaciones; otro evidenció dos recaídas graves, la primera acompañada de ictericia y la segunda de compromiso miocárdico, clínico y electrocardiográfico, llegando a presentar aun síntomas de insuficiencia cardíaca (gráfico N° 4); finalmente, el tercer caso también mostró una falla hepática evidente con ictericia y muerte, y la autopsia reveló una degeneración grasosa intensa del hígado. Los otros 3 casos que recayeron presentaron una evolución clínica benigna y su duración no sobrepasó más de 15 días.

La evolución de los exámenes de laboratorio en las recaídas en general presentó numerosas variaciones; así, el hemocultivo ya negativo en algunos casos, se hizo positivo y un hecho semejante ocurrió con los coprocultivos (gráfico N° 3). Las reacciones de aglutinación fueron positivas casi en su totalidad durante las recaídas.

Tres casos que recayeron recibieron un segundo tratamiento con cloramfenicol, pero sólo uno de ellos pudimos estimarlo como suficiente (gráfico N° 4).

Cuadro N° 2

PACIENTES		TRATAMIENTO CON CLORAMFENICOL						RECAÍDAS	
NO	N°	DURACION DEL TRATAMIENTO		ADMINISTRACION				NUMERO DE PACIENTES AFFECT	% OF RECAID
		EN GENERAL	SEGUNDA FASE	DIA DE EMERGENCIA COMIENZO FARMACO	FIN FARMACO	TOTAL DE CASO PROMEDIO	DE CASO PROMEDIO		
A	28	12 días o menos	8,5	13,9	22,4	18,5	0	21,4	
B	22	15 días o más	17,8	13,8	31,6	26,8	0	0	

Coincidiendo con la experiencia extranjera^{3 14 17 18} se nos presentaron las recaídas en el primer tiempo del tratamiento, cuando prolongábamos éste por plazos no superiores a 13 días. En el cuadro N° 2 aparecen nuestros enfermos divididos en 2 grupos: los que recibieron tratamiento 12 días o menos y aquellos que lo tuvieron por 13 días o más. También se puede observar el pro-

medio de días de tratamiento, que alcanzó a 8,5 en el primer grupo y a 17,8 en el segundo grupo; finalmente, la dosis promedio dada, que fué 18,3 g en el primer grupo de enfermos y 26,8 g en el segunda grupo. En nuestro material el porcentaje de recaídas alcanza alrededor del 10 %, cifra menor que la consignada en publicaciones sobre fiebre tifoidea tratada con cloromicotina, lo que atribuimos al mejor conocimiento que tenemos en la actualidad acerca de la importancia de la prolongación del tratamiento, hecho ya conocido en la literatura^{3 18}.

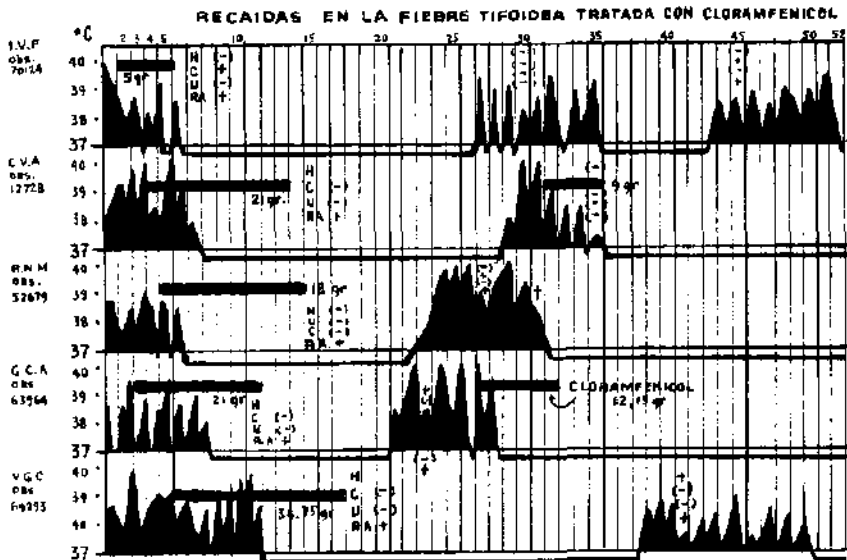
Exámenes de laboratorio. — De los 54 enfermos se practicaron hemocultivos en 41 antes del tratamiento, resultando 17 positivos y 24 negativos. En 13 enfermos, por diferentes razones, no se hizo este examen. En cuanto a los coprocultivos que se alcanzaron a investigar antes del tratamiento en 43 pacientes, fueron positivos 10 y negativos 33. El control demostró la persistencia del germen en 7 enfermos, habiendo desaparecido de las deposiciones sólo en 3. Debemos señalar que los coprocultivos fueron practicados repetidas veces en cada enfermo y que entre nuestros pacientes tenemos la seguridad de contar con un portador. Este hecho ha sido observado también por otros autores, que se han ocupado del problema^{2 17}. De 13 niños dados de alta y que han podido ser controlados durante meses, 5 han demostrado eliminación de bacilos de Eberth. Los urocultivos se practicaron en 41 enfermos, siendo positivo sólo 1. Este examen se hizo negativo con el tratamiento; en cambio, en otro enfermo en que había sido negativo antes del tratamiento, se hizo positivo. Finalmente, la reacción de aglutinación hecha en 52 enfermos antes del tratamiento, fué positiva en 38. De ellos, persiste positiva después del tratamiento y en el momento del alta en 23, se negativiza en 7 y no se controla en 8. De las 14 reacciones negativas antes del tratamiento, 10 se hacen positivas y 4 persisten negativas.

Complicaciones. — En nuestros enfermos se presentaron las complicaciones que suelen observarse en la fiebre tifoidea, tales como el compromiso cardiovascular, las perforaciones, el compromiso h epato-vesicular, la hemorragia y otras menos frecuentes como las complicaciones pulmonares y osteoarticulares.

Nos llam o la atención la alta frecuencia de compromiso cardiovascular observado en nuestro material, 13 en 54 ca-

23 días de evolución, siendo intervenida a las 24 horas de diagnosticada la complicación. La operación comprobó la existencia de líquido seropurulento y fibrina en el peritoneo y una perforación del tamaño de una arveja a 10 cm de la válvula ileocecal. Fu  tratada intensamente con penicilina, estreptomycin, cloromicetina e hidratación parenteral y tuvo un post-operatorio bastante satisfactorio. Debemos hacer notar que el tratamiento

Gráfico N  3

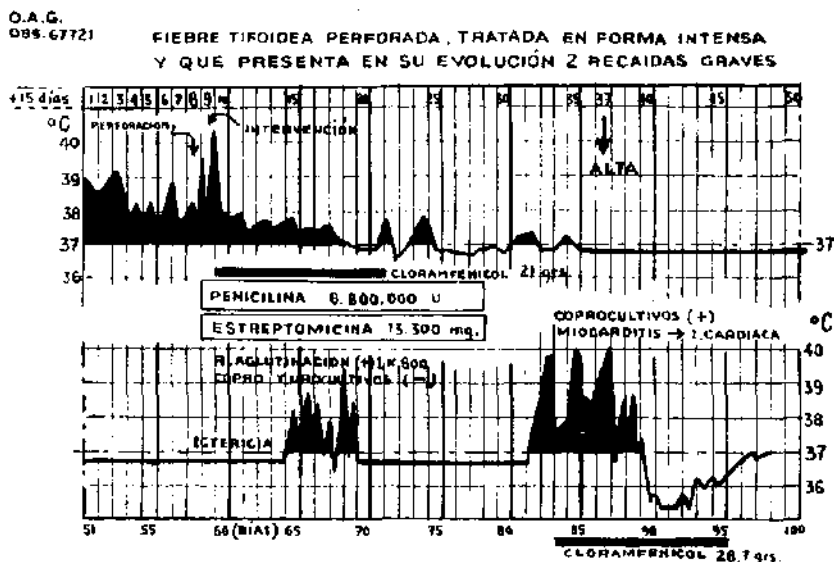


sos. Todos presentaron síntomas clínicos evidentes (palidez, pulso muy blando, apagamiento de los tonos cardíacos, caída de la presión arterial máxima) y en II existió, además, comprobación de daño miocárdico al electrocardiograma. Con toda la reserva que merece el término de miocarditis, consideramos estos casos como tales, porque en ellos juzgamos que la manifestación de falla cardiovascular resid  primordialmente en el miocardio.

Un interés especial en cuanto a complicación merece la siguiente observación que pasamos a comentar brevemente (gráfico N  4). Se trataba de una niña de 7 años con una fiebre tifoidea grave, comprobada clínicamente y por los exámenes de laboratorio, que se perfora a los

con cloromicetina lo estimamos suficiente tanto en dosis como en duración. Fu  dada de alta a los 37 días de hospitalización en buenas condiciones. Alrededor de un mes más tarde vuelve a hospitalizarse por un proceso infeccioso de 11 días de evolución y en esta ocasión, tanto el examen de aglutinación como el hemograma, resultaron t picos de fiebre tifoidea: en cambio, los copro y urocultivos fueron negativos. El síndrome más destacado en esta ocasión fué la ictericia, que tuvo una evolución grave, acompa n ndose en cierto momento de síndrome purpúrico, compromiso psíquico y alteración respiratoria. Esta complicación no fué tratada con cloromicetina y evolucionó en un plazo de 20 días, al cabo de los cuales se observó nueva alza térmica con

Gráfico N° 4



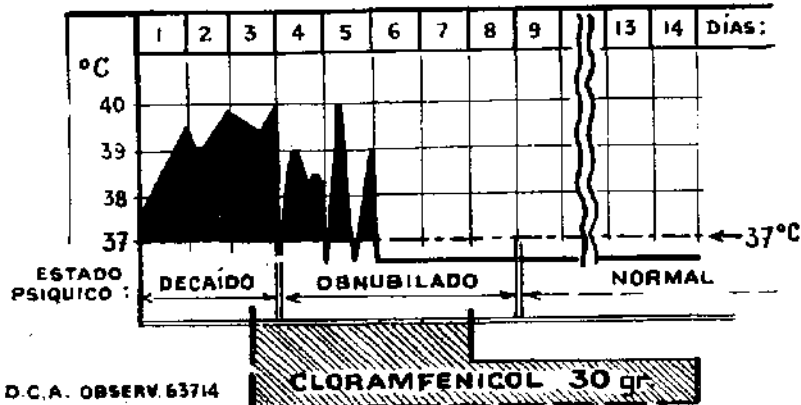
coprocultivos positivos para el bacilo de Eberth, dominando en esta ocasión los síntomas de grave compromiso miocárdico, que llevan a la enfermita a la insuficiencia cardíaca. Esta complicación evolucionó favorablemente en un plazo de 11 días y se trató, además, de los tónicos cardíacos con cloromicetina en dosis y plazo que estimamos suficiente.

Mortalidad. — En nuestro material de 61 enfermos hubo 5 fallecidos. En nin-

guno de ellos podemos invocar a la droga como causa del fallecimiento. Así, uno de nuestros enfermos, que se trató por plazo insuficiente, presentó una recaída gravísima con síntomas de insuficiencia hepática. La autopsia reveló reparación evidente de las lesiones intestinales y, al mismo tiempo, infiltración grasosa intensa y difusa del hígado; esta recaída no recibió tratamiento con cloromicetina. Otro de nuestros enfermos se perforó a los 18 días de evolución; fué intervenido

Gráfico N° 5

FIEBRE TIFOIDEA DE MEDIANA GRAVEDAD, QUE AL DÍA SIGUIENTE DE INICIADO EL TRATAMIENTO CON CLORAMFENICOL PRESENTA ESTADO DE OBNUBILACIÓN SENSORIAL QUE PERSISTE DURANTE 5 DÍAS, AÚN CUANDO LA TEMPERATURA YA SE HABÍA NORMALIZADO



y se trató intensamente con penicilina, estreptomina y cloromicetina, con lo que se apreció notable mejoría. Este enfermo vuelve a perforarse a los 38 días de evolución, a consecuencia de lo cual fallece. En la autopsia se comprueba una peritonitis generalizada por perforación del íleon; el resto del intestino delgado mostró las ulceraciones en estado de avanzada reparación. En cambio, el hígado reveló una intensa y difusa infiltración grasa.

Los 3 casos restantes fallecieron en pleno tratamiento. En uno de ellos se sospechó una hemorragia intestinal, por tratarse de una fiebre tifoidea hemorrágica gravísima. La autopsia mostró las lesiones intestinales en franca reparación y una degeneración grasosa intensa del hígado. Otro correspondió a una fiebre tifoidea grave, con temperatura persistente, que se trató hasta el final, sin observarse mejoría. La autopsia mostró lesiones intestinales curadas, numerosos focos de necrosis reciente en los ganglios del mesenterio e infartos sépticos del bazo. También se comprobó degeneración gránulo grasosa del hígado. El quinto caso fallece al cuarto día de tratamiento de una tifoidea extraordinariamente grave.

Comentario. — Del análisis de nuestro material de fiebre tifoidea tratada con cloromicetina, resulta evidente que la droga es altamente eficaz, sobre todo si se la considera en relación con la caída de la temperatura. Ya en 1948, uno de nosotros¹⁰, al analizar 159 casos de fiebre tifoidea en el niño, pudo dejar de manifiesto que la temperatura persistía en el 77 % de los casos en la cuarta semana de enfermedad y en el 61 % en la quinta semana. En la actualidad, en la fiebre tifoidea del niño tratada con cloromicetina, sea cual fuere el período de evolución en que se encuentre, se ve caer la temperatura dentro de la primera semana de comenzado el tratamiento.

Con respecto a los síntomas tales como la anorexia, la diarrea, el meteorismo, el decaimiento, pudo comprobarse que en general desaparecían entre los 3 y

7 días de comenzado el tratamiento, coincidiendo en muchos casos con la caída de la temperatura. Ciertamente que esta sintomatología en numerosas ocasiones no es muy acentuada, pero en comparación con lo que acontecía antes del empleo de la cloromicetina¹⁰, hemos observado que la mejoría de estos síntomas se obtiene en plazos más breves.

Basados en las consideraciones que acabamos de exponer, no hay duda que la fiebre tifoidea constituye uno de los ejemplos del cambio profundo que han experimentado algunas enfermedades infecciosas con el empleo de los antibióticos. Podría decirse que esta enfermedad tratada con cloromicetina ha cambiado fundamentalmente en algunos aspectos de su evolución clínica, como ser, la caída de la temperatura y la rápida mejoría de los síntomas generales, como así mismo en su comportamiento frente a algunos exámenes de laboratorio, ya que tal como lo han demostrado algunos autores, se consigue la desaparición temporal de la excreción del bacilo de Eberth en las deposiciones o en la orina⁶, aun cuando a este respecto no existe una opinión uniforme¹³. Sin embargo, conviene dejar bien en claro de que este cambio en la evolución de la enfermedad a que aludimos, hace aparecer a la fiebre tifoidea como una enfermedad nueva únicamente en los aspectos mencionados, ya que, y esto es necesario decirlo en la forma más explícita, la enfermedad debe seguir siendo considerada como de pronóstico igualmente serio a antes, por cuanto las graves complicaciones, como la perforación, la hemorragia intestinal, no se ven influenciadas por el moderno tratamiento, y por lo tanto, se necesita insistir en las medidas de reposo en cama y régimen higiénico-dietético y demás cuidados del enfermo.

Otro hecho que pudimos apreciar en algunos enfermos que fueron seguidos con coprocultivos seriados, fué que la cloromicetina no eliminó el bacilo de Eberth de la deposición, aun cuando el tratamiento fué bien hecho, de tal manera que siempre persiste la situación del

portador, lo que entraña un problema sanitario por resolverse de enorme importancia.

Con referencia a la técnica del tratamiento, en nuestros primeros enfermos seguimos las recomendaciones primitivas de Woodward, sin contratiempos ni inconvenientes de parte del enfermo, no habiéndose demostrado manifestaciones de intolerancia o síntomas tóxicos. Posteriormente, con el deseo de ensayar nuevas pautas terapéuticas, al mismo tiempo que obviarle dificultades al enfermo y a la enfermera, así como viendo la posibilidad de ahorrar droga, nos decidimos a usar, de acuerdo con la experiencia de El Ramli¹, un nuevo esquema terapéutico, suministrando la droga cada 12 horas y en cantidad de 50 miligramos por kilo de peso como dosis inicial, siguiendo con 25 miligramos por kilo de peso cada 12 horas, hasta la caída de la temperatura, y luego, rebajando la dosis a la mitad, prolongamos el tratamiento por un plazo no inferior a 14 días. En los 10 enfermos así tratados, aun cuando algunos de ellos están en plena evolución, nos ha quedado la impresión de que con este esquema se pueden obtener tan buenos resultados como con el anterior. Nuestra experiencia con una mayor casuística¹¹ será dada a conocer en una próxima publicación.

Si bien es cierto que, como lo hemos dejado consignado, el tratamiento con la cloromicetina es aparentemente inocuo, hemos observado un hecho también relatado por algunos autores¹², que consiste en la agravación inicial que experimentan algunos enfermos en coincidencia con la iniciación del tratamiento. Así hemos tenido la oportunidad de comprobar la acentuación del decaimiento y aún síntomas de colapso cardiovascular. En el gráfico N° 5 hemos resumido la observación de un enfermo, en el cual llamó la atención la intensificación del compromiso psíquico, que coincidió con el suministro de la droga. Del estado de decaimiento inicial llegó hasta la onubilación sensorial, que persistió algunos días después de normalizada la temperatura. La in-

terpretación de este hecho no nos parece que pueda deberse a una brusca y masiva lisis microbiana, como acontece en el tratamiento de la fiebre tifoidea con el bacteriófago específico, ya que la droga se ha demostrado como esencialmente bacteriostática y no bacteriolítica. No obstante, no parece completamente improbable que frente a una dosis inicial masiva, la acción bacteriostática vaya seguida de una lisis por los factores inespecíficos de defensa. Si una mayor casuística permite seguir comprobando estos hechos observados aisladamente hasta ahora, tal vez sería prudente en el futuro evitar la dosis fuerte inicial.

Nuestro material nos ha ofrecido también una excelente información de la importancia que tiene la prolongación del tratamiento por plazos no inferiores a 14 días, para evitar las recaídas. En este sentido estamos de acuerdo con los autores que se han preocupado de esto¹⁷.

Cuando las manifestaciones de agravación inicial alcanzan un grado tal que la clínica del enfermo se exterioriza con síntomas de falla cardiovascular evidente, como apagamiento de los tonos cardíacos, pulso de tensión débil, caída de la presión arterial máxima, palidez marcada y acentuación intensa de la adinamia, unido todo ello al hallazgo de un electrocardiograma con signos de alteración miocárdica difusa, se consideraron los enfermos como complicados de miocarditis. Estas manifestaciones nos sorprendieron por la relativa frecuencia con que se observaron en los primeros días de tratamiento, lo que inducía a pensar que podría existir cierta relación con la droga; sin embargo, a este respecto sólo un material más numeroso podrá afirmar la veracidad de lo expresado. También fue sorprendente el corto período de evolución que tuvieron estas manifestaciones cardiovasculares en algunas oportunidades, lo que permitía suponer que, más que miocarditis, se tratara de fallas periféricas, pero, como lo hemos dicho, consideramos que no puede descartarse el daño miocárdico por la clínica y los ha-

llazgos electrocardiográficos. Por lo demás, es muy difícil en la práctica poder decidir con los elementos de juicio de que disponemos, qué es lo más importante, si la falla central o la periférica, ya que ambas alteraciones aparecen, por lo común, entremezcladas.

Resumen.

Se relata la experiencia recogida desde mayo de 1949 hasta la fecha en el tratamiento de 61 enfermos de fiebre tifoidea con cloromicetina.

El material estaba compuesto por niños en su mayoría mayores de seis años de edad, con un cuadro clínico estimado como de mediana gravedad en 34, y cuyo diagnóstico fué confirmado por el aislamiento del germen y/o la reacción de aglutinación.

El tratamiento se hizo en 41 casos con el esquema cada 2 horas, en 10 cada 4 horas y en 10 cada 12 horas. La dosis inicial fué de cincuenta miligramos por kilo de peso, seguida de 250 miligramos cada 2 ó 4 horas, de acuerdo con el horario elegido, o 25 miligramos por kilo de peso cada 12 horas en los tratados según este horario; la dosis fué reducida a la mitad una vez caída la temperatura. Los promedios de dosis total fueron 22 gramos y la duración promedio de tratamiento fué de 12½ días.

Se comentan algunos aspectos relacionados con este tratamiento, tales como las diversas formas de caída de la temperatura y algunas particularidades clínicas observadas en los enfermos en los primeros días de tratamiento.

Se destaca la escasa frecuencia de recaídas con el tratamiento prolongado más de 12 días en enfermos controlados más de 3 semanas después de normalizada la temperatura.

Los estudios seriados de los coprocultivos demostraron que el germen persistió en las deposiciones en 7 enfermos. De 13 niños dados de alta y que han podido ser controlados durante meses, 5 han demostrado eliminación de bacilos

de Eberth. Las reacciones de aglutinación han demostrado toda una gama de variedades.

Fallecen 4 niños por complicaciones graves y 1 por efecto de la misma enfermedad.

La cloromicetina no previene las complicaciones habituales de la fiebre tifoidea y, por lo tanto, se estima necesario que en los enfermos sometidos a este tratamiento, no se abandonen las prácticas higiénicas y dietéticas habituales.

De acuerdo con las experiencias extranjera y la propia, se aconseja el esquema de tratamiento cada 12 horas y por un plazo no inferior a 14 días.

Summary.

The authors present their experience with cloromicetin in the treatment of 61 children with typhoid fever.

Most of the children were over 6 years of age with a clinical picture estimated as moderately severe in 34 cases, and the diagnosis was confirmed by the isolation of Eberth's bacilli and/or a positive agglutination test.

In 41 cases treatment was done according to the 2 hours schedule, in 10 cases every 4 hours and in 10 cases every 12 hours. The initial dose was 50 milligrams per kilo, followed by 250 milligrams every 2 or 4 hours, depending the schedule used, or 25 milligrams per kilo every 12 hours if this type of treatment was given. When the temperature dropped to normal, the dose was halved. The average dose given was 22 grams over an average of twelve and one half days.

The authors comment on some aspects of this treatment such as the different form in which the temperature drops as well as certain peculiarities proper to the first days of treatment.

They stress the low incidence of relapses seen, when treatment is prolonged more than 12 days, in patients controlled for over 3 weeks after the temperature had reached the normal.

The serial stool cultures showed a persistence of the bacilli in 7 patients. In 13 children discharged from the hospital and who have been followed for several months, 5 showed positive stool cultures. The results of the agglutinin tests have been very inconsistent.

Four children died due to complicating and 1 due to the disease itself.

Chloromycetin does not prevent the usual complications of typhoid fever and that is why the authors recommend a strict adherence to the dietetic and general management of the disease.

In view of their results, they recommend the 12 hours schedule for a period not less than 14 days.

Bibliografía.

- 1.—DOUGLAS, A. D. M. — Typhoid Fever treated with Chloromycetin. *Lancet* 6568: 105, 1949.
- 2.—DOUGLAS, A. D. M. — Typhoid Fever treated with Chloramphenicol. *Lancet* 6610: 858, 1950.
- 3.—EL RAMLI, A. H. — Chloramphenicol in Typhoid Fever. *Lancet* 6605: 618, 1950.
- 4.—FOSTER WILMOT, D. — The Treatment of Acute Typhoid Fever with Chloromycetin. *J. A. M. A.* 141: 2, 1949.
- 5.—GLORIEUX, E. — Typhoid Fever treated with Chloromycetin. *Int. Med. Digest.* 57: 139, 1950.
- 6.—GOOD, R. A. — Chloramphenicol in Typhoid Fever. *Lancet* 6605: 611, 1950.
- 7.—HORWITZ, A. y cols. — Primeros ensayos con cloromicetina en el tratamiento de la fiebre tifoidea y el tífus exantemático. *Rev. Méd. Chile.* Vol. 78: 756, 1949.
- 8.—JACOBSEN LEIF y BRODERICK, R. — Chloromycetin in the Treatment of Typhoid Fever. *Ann. Int. Med.* 32: 4, 775, 1950.
- 9.—Mc LEMORE BIRDSONG. — Typhoid and Paratyphoid Fever. A review of four cases treated with Chloromycetin. *J. of Ped.* 36: 310, 1950.
- 10.—MENEGBHELLO, J.; GALLO, A.; CASSORLA, E. y RUBIO, S. — Análisis clínico-estadístico de 159 casos de fiebre tifoidea en niños en un medio hospitalario. *Rev. Chil. de Ped.* Vol. 10: 767, 1948.
- 11.—MENEGBHELLO, J.; UNDURRAGA, O. y RUBIO, S. — Tifoidea en el niño tratada con cloramfenicol (cloromicetina) cada 12 horas. Por publicarse.
- 12.—MURGATROYD, F. — Typhoid treated with Chloromycetin. *British Med. Journal* 4610: 851, 1949.
- 13.—NIXON BRIGGS, J. — Relapse in Typhoid Fever after Treatment with Chloramphenicol. *Lancet* 6595: 115, 1950.
- 14.—REILLY, WILLIAM A. — Typhoid Fever in fourteen Children treated with Chloramphenicol. *J. of Ped.* 36: 4, 440, 1950.
- 15.—RANKIN, A. L. K. — Treatment of Typhoid Fever with Chloramphenicol. *Lancet* 6605: 615, 1950.
- 16.—SUJOY, E. y TOUBENSLAG, L. — Tres casos de tifoidea tratados con cloromicetina. *Arch. Arg. Ped.* 34: 121, 1950.
- 17.—SMADÉL, J. E. y cols. — El tipo sintético y de fermentación del cloramfenicol (cloromicetina) en la fiebre tifoidea, prevención de las recaídas con un tratamiento adecuado. *Ann. of Int. Med.* Vol. 33: pág. 1, VII-1950.
- 18.—WOODWARD, THEODORE E. — Preliminary report on the beneficial effect of Chloromycetin in the Treatment of Typhoid Fever. *Ann. of Int. Med.* 29: 131, 1948.