BIOMEDICA
Vol. 4, No. 2 - 1984

COMUNICACIONES BREVES

TRANSGRECIONES EN EL USO CLINICO DEL CLORANFENICOL

JULIO GONZALEZ MEDINA. *

Se presentan los resultados de un estudio descriptivo sobre la racionalidad de la prescripción del cloranfenicol en la totalidad de los pacientes ambulatorios formulados en los Centros de Atención Básica del Instituto de los Seguros Sociales. Seccional Bogotá-Cundinamarca durante un período de dos semanas. El estudio se efectuó con la información médica consignada en las fórmulas individuales y con los datos de las historias clínicas de los pacientes formulados con cloranfenicol. Los resultados muestran que 101 pacientes recibieron cloranfenicol en los cuales probablemente solo estaba indicado en dos pacientes. Ningún paciente recibió el medicamento para cuadros clínicos en que se pudiera sospechar razonablemente el diagnóstico de fiebre tifoidea, ni para otras condiciones en que el medicamento pudiese ser la primera elección a excepción de los dos pacientes mencionados. Se señala un uso simultáneo inadecuado con otros medicamentos como la fenilbutazona y antibacterianos como el trimetropin-sulfa, ampicilina y gentamicina. El antibiótico se utilizó principalmente para el tratamiento de posibles pero no probados cuadros de infecciones de las vías respiratorias, urinarias y digestivas pero también inexplicablemente para cuadros de resfriado común, parasitismo intestinal y otras razones banales. Los tratamientos realizados se hicieron a dosis muy bajas y por períodos cortos comparados con los estándares recomendados, lo cual tiene importantes repercusiones sobre la emergencia potencial de cepas resistentes y sobre la probabilidad de presentación de algunos de los efectos tóxicos diferentes al de la anemia aplásica. De la totalidad de los Centros de Atención Básica del ISS se encontró prescripción en aproximadamente un tercio de ellos y en estos últimos solamente el 6,7% de los médicos prescribieron el medicamento durante el período de estudio.

INTRODUCCION

Desde hace varios años se viene recomendando que el cloranfenicol se restrinja fundamentalmente al manejo clínico de la fiebre tifoidea y a otras muy pocas infecciones graves de pacientes hospitalizados. Su uso está contraindicado en pacientes ambulatorios (1) porque es un hecho bien documentado incluso en países latinoamericanos (2,3) que el empleo liberal de este amtibiótico puede llevar a la selección de cepas resistentes y que su empleo puede producir complicaciones muy graves como el desarrollo de la aplasia medular, semanas o meses después de la terapia oral, con una incidencia que se calcula va de 1:25.000 a 1:40.000 pero con una letalidad cercana al 100% (3,4,5,6,7) a pesar de los desarrollos de tratamientos de trasplante de médula y manipulación inmunológica. Explícitamente se destaca en

* Médico, Jefe Oficina Evaluación de Calidad de la Atención Médica— Seccional Cundinamarca y D. E.

las diferentes revisiones del medicamento, aún en las comerciales, que el cloranfenicol no debe utilizarse cuando son eficaces agentes potencialmente menos peligrosos. No debe utilizarse para tratamientos de infecciones triviales, por ejemplo en resfriados, influenza e infecciones de la garganta (4,5,6,7,8).

La prescripción del medicamento sin que exista la indicación apropiada es una transgresión de las normas científicas implícitas o explícitas que regulan el buen uso de los medicamentos y significa para el paciente la exposición a un riesgo innecesario de reacciones adversas y efectos tóxicos. En el caso de los antibióticos el riesgo no solo es para el paciente sino para la comunidad total por las modificaciones sobre las floras normales y por el surgimiento, selección y diseminación de cepas de microorganismos resistentes a los antibióticos.

La probabilidad de la selección de cepas resistentes de la salmonella typhy debida al abuso del cloranfenicol, sería de especial alarma en países como Colombia donde se documentan año tras año brotes epidémicos importantes (9). Por otra parte, serían muy preocupantes las consecuencias en la salud del uso inapropiado, en un país como Colombia donde no existe un sistema de vigilancia de reacciones adversas a los medicamentos y donde cuadros clínicos de la naturaleza de la anemia aplásica, la cual no tiene relación con la dosis del medicamento y que se pueden presentar meses o años después de la exposición como en el caso del benceno (10), podrían pasar sin esclarecimiento diagnóstico o establecimiento etiológico.

Ante el conocimiento del uso del cloranfenicol oral en los servicios ambulatorios del Instituto de los Seguros Sociales (ISS) de Bogotá y Cundinamarca a través de programas computarizados de consumo de medicamentos y teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, se realizó el presente estudio con objeto de analizar la racionalidad científica de la prescripción del cloranfenicol en los Centros de Atención Básica (CABS) de las cuatro diferentes Unidades Programáticas Zonales (UPZ) en las que se divide el ISS, Bogotá - Cundinamarca.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionó para el estudio el período comprendido del 27 de febrero al 9 de marzo de 1984. Se revisaron los listados computarizados de despacho diario de medicamentos por farmacias y medicamentos (programa ISS-FAR-15) correspondientes al período de estudio y a las cuatro Unidades Programáticas Zonales con sus 35 CABS del ISS Bogotá - Cundinamarca con el objeto de determinar los centros donde el cloranfenicl fue despachado y extraer la identificación numérica de cada fórmula que contuviese cloranfenicol sistémico dentro de los medicamentos prescritos. Con estos números se capturaba copia de las fórmulas médicas relacionadas para obtener la identificación del paciente (nombre, número de afiliación y número de la historia clínica) y la identificación del médico tratante. La fórmula médica se revisaba para establecer categorías de medicamentos formulados concomitantemente con el cloranfenicol, presentación farmacéutica formulada, dosis ordenada, vía de administración y duración del tratamiento. La información obtenida de esta manera sobre los medicamentos prescritos concomitantemente y forma farmacéutica era confrontada con la de los listados computadorizados del programa ISS FAR 12 los cuales relacionan los medicamentos fórmula por fórmula emanadas de los diferentes CABS, con el objeto de explorar la confiabilidad del procesamiento automático de los datos con resultados totalmente satisfactorios.

El número de afiliación del paciente permitió en la gran mayoría de las veces la obtención de la historia clínica en el Centro de Atención correspondiente. Sin embargo, en ocasiones por errores en la transcripción o en la lectura de los números de afiliación era necesario recurrir a las planillas de citas médicas o a la segunda copia de la fórmula que reposa en las farmacias de los CABS. En estas alternativas de localización de la historia clínica era muy importante el nombre del paciente, el del médico tratante y la fecha de formulación. La información

relievante de la historia clínica era transcrita a un formulario corriente por la enfermera de la Oficina de Evaluación de Calidad con la colaboración del técnico de servicios de la misma oficina, quienes participaron activamente en todas las fases del estudio.

RESULTADOS

Se encontró que en las cuatro grandes áreas programáticas en que se encuentra dividido el ISS en Bogotá y Cundinamarca había prescripción de cloranfenicol oral pero con grandes diferencias en el número absoluto de formulaciones del medicamento entre estas áreas. La zona sur tuvo aproximadamente un nivel de formulación 12 veces mayor que la norte. Sin embargo, el exceso en la zona sur se hace casi exclusivamente a expensas del CAB de la ciudad de Girardot el cual representa el 66% de la formulación total del cloranfenicol de la Seccional y en términos aproximados tiene solamente un 1,3% de los afiliados. De los 35 centros en funcionamiento, 11 (31%) tuvieron formulación de cloranfenicol. De aproximadamente 297 médicos adscritos a estos 11 centros, 20 formularon cloranfenicol. Esto signifca en términos proporcionales que aunque en un tercio de los Centros de Atención Básica se está formulando el cloranfenicol oral solamente una fracción pequeña de sus médicos (6,7%) responden por este patrón de formulación.

En la tabla No.1 resume por Unidades Zonales los Centro de Atención Básica que tuvieron formulación del cloranfenicol durante el período de estudio. Nótese la diferencia importante que existe entre las UPZ en el número de médicos que formulan cloranfenicol teniendo en cuenta exclusivamente los CABS donde el medicamento fue formulado y que va desde un 2,5% de los médicos en la UPZ Centro hasta un 19 de los médicos en la Zona Norte.

Durante las dos semanas que comprendió el período de estudio, se despacharon en la seccional 51.252 fórmulas médicas de las cuales 9.398 (18%) correspondieron a fórmulas con antibióticos sistémicos lo cual significa que aproximadamente por 6 pacientes ambulatorios formulados, 1 recibe formulación de antibióticos sistémicos cifra que es consistente con otro estudio similar (11). El Cloranfenicol fue formulado en el período a 101 pacientes lo cual representó un 1,1% de la formulación total de antibióticos en la Seccional.

La duración promedio del tratamiento fue de 5,1 días con un rango comprendido entre 2,5 y 15 días. La moda fue de 5 días con un total de 72 pacientes. La dosis diaria del tratamiento estuvo comprendida entre un mínimo de 750 mg en 10 pacientes y un máximo de dos gramos en un paciente. Proporcionalmente a la mayoría de los pacientes, 81, se le prescribió una dosis de 1 gramo fraccionada en tomas de 250 mg cada 6 horas. En total 98 pacientes recibieron un gramo diario o menos.

TABLA No. 1

USO CLINICO DEL CLORANFENICOL POR UNIDADES PROGRAMATICAS ZONALES Y CENTROS DE ATENCION BASICA EN EL ISS – BOGOTA – CUNDINAMARCA – FEBRERO 27 – MARZO 9, 1.984

Formulación UPZ–CABS		Número de fórmulas	Médicos laboran	Médicos formulan
NORTE	Chía	10	3	1
	Zipaquirá	5	7	2
	Cajicá	3	1	1
	Norte	3	20	2
	Sub-total	21	31	6
SUR	Girardot	60	17	1
	Fusa	3	2	1
	Quiroga	2	12	2
	Tunjuelito	1	18	1
	Sub-total	66	49	5
CENT.	Central	2	107	1
	C.P.B.	3	13	2
	Sub-total	5	120	3
OCCD.	Paiba	9	97	6
	Sub-total	9	97	6
TOTAL Bogotá-Cund.		101	297	20

Solamente en diez pacientes el cloranfenicol fue el único medicamento formulado. En los 91 pacientes restantes, el cloranfenicol se formuló concomitantemente con 1 o más medicamentos.

Dentro del uso concomitante de medicamentos se debe mencionar el número frecuente de pacientes que fueron tratados con fenilbutazona el cual es el segundo medicamento más importante después del cloranfenicol que se ha encontrado asociado con la producción de anemia aplástica y con otros medicamentos asociados con la producción de granulocitopenias como las pirazolonas (tipo fenilbutazona y dipirona) la griseofulvina. También se debe destacar otras combinaciones con antimicrobianos de los cuales las más frecuente fue con la combinación sulfa-trimetropim y por los efectos posibles conocidos de interacción medicamentosa se debe mencionar el uso concomitante con ampicilina y aminoglicósidos. Una formulación concomitante muy frecuente como puede verse en la tabla No.2 fue con los antiparasitarios mebendazole y/o metronidazol.

Entre las grandes categorías de razón de uso del cloranfenicol sobresalen posibles infecciones de las vías respiratorias altas tipo faringoamigdalitis, síntomas gastrointestinales pleomórficos entre los cuales son frecuentes el dolor tipo cólico, solo o acompañado de diarrea o en ocasiones de estreñimiento y síntomas y signos de alguna sospecha de infecciones de las vías urinarias. No se puede dejar de mencionar sin embargo que explícitamente se consignó como razón de uso el parasitismo intestinal y los estados gripales, como se muestra en la tabla No. 3.

TABLA No. 2

MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS CONCOMITANTEMENTE CON CLORANFENICOL ORAL. ISS – BOGOTA–CUNDINAMARCA – FEBRERO 27 – MARZO DE 1984.

MEDICAMENTOS	* Pacientes
Antiespasmódico y antidiarréico	32
Metronidazol y/o Mebendazol	19
Fenilbutazona	15
Trimetropin – Sulfa	13
Antibióticos	6
Griseofulvina	4
Hipoglicemiantes orales	1

* Varios pacientes recibieron dos o más medicamentos.

TABLA No. 3

RAZONES PARA EL USO CLINICO DEL CLORANFENICOL – ISS – BOGOTA, CUNDINAMARCA FEBRERO 27 – MARZO 9 DE 1984

RAZONES DE USO	
Signos y síntomas de las vías respiratorias altas	33
Síntomas de las vías digestivas	19
Signos y síntomas de las vías urinarias	12
Parasitismo intestinal	8
Flujo vaginal	3
Lumbago	3
Uretritis	3
Otitis, orquitis, endometritis, peritonitis, balanitis, artritis, erisipela, esguince, dermatomicosis, forunculosis, 1 de c/u.	10
Mal definidos o sin documentar	10
	101

Sin embargo las razones clínicas reales que motivaron el uso del cloranfenicol no siempre están precisadas con el rigor debido, por la existencia de datos incompletos y sobre todo porque se observa con relativa frecuencia falta de correlación entre el problema que dió orígen a la consulta y la impresión diagnóstica consignada en la historia clínica. Un análisis más completo nos muestra que entre las razones reales del uso del cloranfenicol se encuentra sintomatología que muy difícilmente se puede correlacionar con los diagnósticos clínicos consignados como dolor plantar, edema palpebral unilateral, caída del cabello, halitosis, mal sabor en la boca, malestar general, dolor en el hemicuerpo y pérdida de la memoria.

Debe anotarse que solamente en un paciente se observó alguna intención de documentar un diagnóstico posible de fiebre tifoidea aunque se hizo esto a través de la prueba de Widal la cual se considera hoy como de poco valor diagnóstico (2,9). El título en este paciente fue completamente normal a pesar de lo cual el paciente se le formuló cloranfenicol. En ninguna historia clínica se anota sospecha a posible diagnóstico de fiebre tifoidea y en ningún paciente con excepción de una posible infección urinaria, se documenta cuadro febril, ni se consignan datos que afirmen o nieguen la presencia de adenopatías o esplenomegalia. El cloranfenicol fue utilizado en una paciente embarazada, 6 meses y medio, y en un paciente diabético recibiendo hipoglicemiantes orales sin que en la historia clínica se anotasen datos que justificasen estas conductas.

Finalmente es importante observar que a pesar de las deficiencias marcadas en los contenidos de las historias clínicas se logra documentar que al menos 5 de los pacientes habían sido tratados previamente con cloranfenicol oral durante el último año y que algunos pacientes venían recibiendo previamente tratamientos a repetición con fenilbutazona.

DISCUSION

Es preocupante el mal uso que se hace del cloranfenicol a pesar de ser pequeña la proporción de médicos que lo formularon inadecuadamente durante el período de este estudio.

En el uso del cloranfenicol además de los efectos tóxicos potenciales estocásticos y no estocásticos tiene especial relievancia los efectos comunitarios implicados en la selección y diseminación de cepas resistentes debidos al abuso de los antibióticos. El uso inapropiado no solo coloca en riesgo a los pacientes que reciben directamente el antibiótico sino a la comunidad entera que recibe impotente el impacto de la emergencia de cepas resistentes. Este impacto se hace claro cuando se deben manejar cuadros infecciosos que amenazan la vida y que no responden al tratamiento antibiótico tradicional, como lo observado para bacterias gram negativas en México (2,3) y para infecciones Hemophilus resistentes a ampicilina y cloranfenicol (12,13). De igual manera se han descrito resistencias endémicas al cloranfenicol (14) particularmente en cepas de Kleibsiella, Escherichia coli y Staphylococcus aureus (15).

Una adecuada responsabilidad médica social que haga más rigurosa y científica la decisión de utilizar antibióticos como el cloranfenicol debe estimularse y propiciarse tal como lo propugnó rencientemente un grupo de expertos en resistencia bacteriana preocupados por el impacto social y las consecuencias en la salud humana de las cepas resistentes. (16)

El cloranfenicol aunque tiene efectos secundarios potenciales muy graves es un antibiótico de innegable eficacia y de invaluable utilidad para el manejo de entidades clínicas que pongan en peligro la vida del paciente. Esta eficacia debe ser protegida, evitando el sobreuso del antibiótico como el que se describe y analiza en el presente estudio donde aproximadamente en un tercio de los centros del ISS, Bogotá-Cundinamarca, se formuló el antibiótico. Se debe resaltar el hecho que solamente 18 (6,1%) de los médicos de estos centros están involucrados en dicha prescripción inadecuada. Esto último quizás implique que el mal uso del antibiótico tenga alta probabilidad de erradicarse siempre y cuando se logre la adecuada motivación y suficiente vigilancia.

La aseveración de que el cloranfenicol ha sido utilizado inapropiadamente se fundamenta en los siguientes hechos y transgresiones a las recomendaciones existentes:

1. Solamente dos pacientes tenían condiciones médicas suficientemente documentadas que justificaran la selección del cloranfenicol. Tales fueron una peritonitis y una endometritis ante la posibilidad de estar causadas por gérmenes anaeróbicos y gram negativos. Esto quiere decir que en el 98% de los pacientes el antibiótico no estaba apropiadamente indicado.

2. No se siguió recomendación de restringir el uso del cloranfenicol para el manejo clínico de la fiebre tifoidea. No hay ninguna evidencia clínica que vislumbre la posible sospecha de una fiebre tifoidea, como la presencia de fiebre la cual se ha presentado en la totalidad de los casos en brotes epidémicos estudiados en Colombia (2,9,17) y otros países (18).

3. Se transgredió la contraindicación de no utilizar el cloranfenicol en procesos infecciosos de las vías respiratorias altas de la naturaleza de la faringo-amigdalitis y por el contrario fue ampliamente utilizado en estas entidades en 32 pacientes.

4. Se transgredió la recomendación de no utilizar el cloranfenicol cuando otros agentes terapéuticos potencialmente menos tóxicos son igualmente efectivos.

5. Se transgredió la recomendación de no administrar en lo posible tratamientos repetidos de cloranfenicol.

6. Se utilizó simultáneamente en contra de todas las recomendaciones, con medicamentos de la familia de las pirazolonas que en el caso de la fenilbutazona responden por el 19% de las anemias aplásticas producidas por medicamentos. Junto con el cloranfenicol responden por el 80% de las aplasias medulares medicamentosas. (10)

7. Se restrigió la recomendación de no utilizarlo concomitantemente con productos que produzcan reacciones depresivas sobre médula ósea dependiente de dosis y duración del tratamiento como en el caso de la misma fenilbutazona, dipirona y griseofulvina.

8. Se utilizó en el embarazo en contra de las advertencias del cruce del medicamento de la barrera placentaria y de la incapacidad del hígado fetal de metabolizar el antibiótico (8).

9. Se transgredió la precaución en el uso concomitante con los hipoglicemiantes orales en el sentido de descontinuarlos temporalmente por la disminución de su aclaramiento en un 5-% o más con los consecuentes riesgos de producir hipoglicemia medicamentosa (3,4).

10. El uso concomitante con otros antimicrobianos no obedeció a ninguna decisión racional y parece más bien una selección caprichosa y al azar. En estas combinaciones parece no haberse tenido en cuenta los hechos establecidos que existe antagonismo *in vivo* e *in vitro* entre el cloranfenicol y la gentamicina, lo mismo que con la ampicilina (4) y aminoglicósidos (3).

11. No se encuentra explicación técnica posible que justifique la utilización del cloranfenicol para condiciones donde el medicamento no tiene ningún efecto donde la prescripción se aleja completamente de los canales científicos. Tales son los casos de la prescripción para los estados gripales y el parasitismo.

Merece también especial análisis los aspectos relacionados con las dosis diarias y las duracions del tratamiento, las cuales sin excepción aparece a dosis subterapéuticas y por períodos que son mucho más cortos que los usualmente recomendados como el de 20 días para el manejo clínico de la fiebre tifoidea. La dosis para un colombiano adulto promedio teniendo en cuenta la dosis recomendada de 50 mg kilo/día sería de 2,5 gramos/día repartida en dosis iguales cada 6 horas. Como se indicó anteriormente la dosificación más frecuente fue un gramo diario que para una persona de 50 kilos significa una dosis de 20/mg/kilo, dosis que aparece demasiado baja para las recomendaciones (3,4,5,8,19). Se tuvo la impresión que la decisión médica de formular "poco y por poco tiempo" se fundamenta en la falta de claridad sobre la naturaleza de las reacciones idiosincráticas tipo aplasia medular independiente de las dosis, y de la naturaleza de las reacciones tóxicas sí relacionadas con la dosis como sería la depresión medular, y sobre todo a la falta de una conciencia sobre las implicaciones que tienen precisamente las dosis subterapéuticas en la emergencia de la resistencia bacteriana.

SUMMARY

The use of chloramphenicol for outpatients of the social security institute of Colombia was sudied over a 15 day period. Chloramphenicol was prescribed in eleven of the 35 Bogota's and Cundinamarca's ambulatory medical care centres. From these eleven centres 6,1% of the physicians accounted for the prescription. 101 patients received chloramphenicol and at most two of them had major indications for using it. In the rest of the patients the reasons for such prescription were often trivial as complicated upper respiratory viral infecctions, pharyngitis, tonsillitis, urinary tract infection, vaginal discharge, backache, including pregnant patients and some without any sign of infection at all. Furthermore the drug was often prescribed concomitantly with other antibiotics such as ampicillin, aminoglycosides, sulfa and even with phenilbutazone in 15 patiente. All of these uses were clearly inapropiate. The daily dose as well as the duration of the treatment were considered subtherapeutic in all the patients. The mean duration of treatment was 5,1 days and 98% of the patients received 1 mg or less per day.

AGRADECIMIENTOS

A la licenciada Rosa de Montenegro y al señor Gustavo Mora, funcionarios de la Oficina de Evaluación de Calidad de la Atención Médica por su colaboración invaluable en todas las etapas del estudio y a la señora Nelly de Cardozo, secretaria de la Oficina.

BIBLIOGRAFIA

1. Rhem S, Mc Henry M. Antimicrobianos administrados por vía bucal. Clínicas Médicas de Norteamérica. 1983, 1, 57-97.
2. Guzmán M. Fiebre tifoidea. Algunos aspectos novedosos. Colombia Médica. 1982, 13:4, 151-154.
3. Smith A, Weber A. Farmacología del cloranfenicol. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. 1983, 4, 203-230.
4. Robertson D, Smith C; Manual of clinical pharmacology. Baltimore/London. Williams and Wilkms 1981; 25-29.
5. Goodman A, Goodman L, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapeútica. 6a. edición. Editorial Panamericana 1981; 1.168-1.172.
6. AMA DRUG EVALUATIONS.American Medical Association, 4a. Ed Editorial AMA. 1980; 1249-1252.
7. Phisician's Desk Reference. American Economics Company. 37a. Ed. 1982; 2030-2034.
8. Snyder M. Woodward T. Empleo clínico del cloranfenicol. Clínicas Médicas de Norteamérica. 1970; 1187-1197.
9. Prada G, Guzmán M. Fiebre tifoidea. Estudio de tres brotes epidémicos. Acta Médica Colombiana. 1982; 7: 81-91.
10. Silver B, Suckerman K. Anemia aplástica. Clínicas Médicas de Norteamérica. 1980; 4: 601-622.
11. González J. Racionalidad de la formulación de las lincosaminas. Acta Médica Colombiana. 1984; 9: 139-145.
12. Simsathien S. Duangmari C, Echeverría P. Haemophilus influenza type B resistant to ampicilin and chloramphemicol in an orphanage in Thailand. Lancet. 1980; 2: 1214-1217.
13. Mac Mahon P. Haemophilus influenza type B resistant to both chloramphenicol and ampicillin in Britain. Br. Med J. 1982; 284: 1229.
14. Ward J, Tsai T, Filice G, Fraser D. Prevalence of ampicilin and chloranphenicol. Resistant strains of *Haemophilus influenzae* causing meningitis and bacteremia. J. Infect Diseases, 1978; 138: 421-424.
15. SABATH L. Drug resistance of bacteria. New Engl. J. Med. 1969; 280: 91-94.
16. Asistentes Conferencia sobre Biología Molecular, patogeniciad y Ecología de Plasmodios. Santo Domingo. República Dominicana. Declaración respecto al mal uso mundial de antibióticos. Biomédica. 1981; 1,4 226-228.
17. Prada G. Fiebre Tifoidea. Hosmil Médica. 1980; 1: 58-60.
18. Goffman T, Ruíz C, Counts G. Waterborne Typhoid Fever in Dade County, Florida, Clinical and therapeutic evaluation of 105 bacteremic patients. AM. J. Med. 1975; 59: 481-487.
19. Kauffman R, Miceli J, Strebell, et Alt. Pharmacokinetics of chloramphenicol and chloramphenicol succinate in infants and children. The Journal of Pediatrics. 1981; 98: 315-320.