

ANTIBIOTICOS EN PEDIATRIA

Dra. Carla Odio *

La elección apropiada de los antimicrobianos y su ruta de administración deben basarse en varios factores determinantes: la zona anatómica comprometida, el tipo de microorganismo que se desea tratar, su patrón de susceptibilidad a los antibióticos (PSA), la severidad del padecimiento y condición clínica del paciente; la tolerancia al antimicrobiano, su grado de toxicidad y su precio. En situaciones en las que no se conoce el microorganismo, la elección se basará en la zona anatómica comprometida, la edad del paciente, condiciones bajo las que se desarrolló la infección (intra o extrahospitalariamente, quirúrgica, secundaria a procesos invasores, ventilación asistida, etc.) y en la historia de exposición previa a antibióticos de amplio espectro. El aislamiento del agente etiológico así como la obtención de resultados confiables por parte del Laboratorio dependen básicamente de la recolección y procesamiento adecuado de la(s) muestra(s). Esta se debe obtener de una zona o fluido corporal normalmente estériles, que no estén contaminados por organismos que constituyen la flora normal de la zona de la cual se recolecta la muestra. Se deberá transportar rápidamente al Laboratorio para tinciones y siembra en los medios apropiados y debe ir acompañada de información relevante con respecto al diagnóstico del paciente y fuente de obtención.

Durante los últimos 20 años ha habido un auge importante de la antibioterapia; se han manufacturado antibióticos de muy amplio espectro y ha avanzado el entendimiento de su mecanismo de acción y su farmacología en el paciente pediátrico. Estos eventos han permitido que el uso de las drogas viejas y nuevas se efectúe en una forma más racional y dirigida. En esta revisión nos referiremos en una forma concisa y concreta a los antimicrobianos viejos y mencionaremos los datos más sobresalientes de los nuevos antibióticos.

LAS PENICILINAS

Se han usado ampliamente en Pediatría desde el principio de la década de los 50. Actúan interfiriendo con la biosíntesis de los mucopéptidos de la pared celular bacteriana. A menudo se utilizan como las drogas de elección para infecciones pediátricas leves y severas producidas por cocos Gram-positivos y Gram-negativos. Desde hace 30 años empezaron a aparecer cepas de *Staphylococcus aureus* y *S. epidermis* y cepas de coliformes resistentes a la penicilina G. En la actualidad aproximada-

En el texto usaremos las siguientes abreviaturas: CIM= Concentración inhibitoria mínima. CBM= Concentración bactericida mínima. HNN= Hospital Nacional de Niños. LCR= Líquido cefalorraquídeo. SGA= Estreptococos grupo A. SGB= Estreptococos grupo B. SNC= Sistema Nervioso Central. TGI= Tracto Gastrointestinal.

* Hospital Nacional de Niños. Dr. Carlos Sáenz Herrera. C.C.S.S. San José, Costa Rica.

mente 65% de *S. aureus* y 55% de *S. epidermidis* aislados en el Hospital Nacional de Niños (HNN) son resistentes (CIM > 1 mcg/ml) a la penicilina G. La mayoría de *Streptococcus pneumoniae* y los streptococos del grupo A son inhibidos por 0,01 mcg/ml de penicilina G. Cepas de neumococos resistentes (CIM > 1 mcg/ml) o relativamente insensibles (CIM = 0,1 - 1 mcg/ml) a la penicilina G no han sido aisladas hasta el momento, pero ya han hecho su aparición en varias partes del mundo (2, 98, 119). La relevancia clínica de los neumococos relativamente insensibles a la penicilina, es que no hay respuesta adecuada al tratamiento con penicilina en caso de infección del SNC, ya que las concentraciones alcanzadas en el LCR son inferiores a la CBM del organismo. La CIM de los SGB es aproximadamente 10 veces la de los SGA; el 90% de las cepas de SGB son inhibidas por $\leq 0,06$ mcg/ml. Muchas cepas de SGB son tolerantes (CBM excede en 32 o más la CIM) a la penicilina. La tolerancia es un fenómeno "in-vitro" y no se conoce con certeza su implicación "in-vivo". Se han reportado casos de falla clínica y bacteriológica a la penicilina, que han sido atribuidos a este fenómeno (115).

La vida media de la penicilina en el suero de los recién nacidos se correlaciona inversamente con la edad cronológica y gestacional y con el peso al nacer (70). Durante la primera semana de vida, la vida media es de 4,9 horas y de 2,6 horas en los recién nacidos de menos de 2.000 g y más de 2.000 g respectivamente. Después de la primera semana de vida, los valores descienden a 2,6 y 2,1 horas para aquellos de más de 2.000 y menos de 2.000 g respectivamente y es inferior a 2 horas después del período neonatal (81). En comparación con otros agentes beta-lactámicos, la penicilina G penetra pobremente las meninges (81). Las concentraciones máximas en LCR observadas a la 0,5 - 1 hora después de dosis de 50.000 U/kg son de 1 - 2 mcg/ml (81). La penicilina G sódica es la penicilina de elección para el tratamiento de infecciones del SNC, pulmonares, de tejidos blandos, osteoarticulares y oculares ocasionadas por neumococos, meningococos y estafilococos sensibles a la penicilina. Se debe administrar preferiblemente por vía endovenosa, en una infusión de 15 a 30 minutos de duración. Se debe evitar la administración en bolo por el riesgo de toxicidad del SNC y convulsiones (44). La dosis recomendada oscila entre 100.000 y 250.000 U/kg/día a intervalos de cada 4 a 6 horas.

La penicilina G procaínica tiene un espectro de acción igual al de la penicilina G, tiene una vida media más prolongada ya que se libera y absorbe lentamente a partir del lugar de inyección. El aclaramiento plasmático es similar al de la preparación cristalina, pero el volumen de distribución es de 3 a 5 veces mayor, dado que se deposita en la masa muscular (70). Su uso se debe reservar para el tratamiento de infecciones cutáneas por organismos altamente sensibles a la penicilina, tales como los estreptococos del grupo A y la sífilis congénita. La dosis recomendada oscila entre 25 y 50.000 U/kg/día dada por vía intramuscular cada 12 - 24 horas.

La penicilina G benzatínica se administra intramuscularmente y se elimina en forma lenta a partir del sitio de inyección (59). En suero se pueden detectar niveles de la droga hasta 12 días (en neonatos) y 22 días (en niños mayores) después de dosis de 25 a 50.000 U/kg. (55). Entre sus indicaciones clínicas se incluyen la sífilis congénita sin compromiso del SNC, otitis media aguda (dada junto con una sulfa), amigdalitis estreptocócica y plodermatitis. En Costa Rica se ha observado un descenso dramático en la incidencia de casos nuevos de fiebre reumática después de que se empezó a utilizar el Bencetazil en forma rutinaria para el tratamiento de la amigдали-

tis estreptocócica (76). También se utiliza como profilaxis en pacientes que han padecido fiebre reumática y se ha utilizado en brotes nosocomiales por estreptococos del grupo A (59). Estudios de su farmacodinámica han demostrado innecesario administrar dosis más a menudo de cada tres a cuatro semanas (59).

La penicilina V, después de dosis de 12.500 U/kg por vía oral dada a infantes de 1 a 8 meses de edad, alcanza concentraciones séricas de 1 a 2 mcg/ml a los 30 - 60 minutos (47). Las concentraciones séricas pico se ven reducidas a la mitad cuando el estómago está con comida (47). Entre sus indicaciones clínicas tenemos la terapia oral de infecciones cutáneas, pulmonares, articulares, óseas y de tejidos blandos producidas por neumococos, estafilococos y meningococos sensibles a la penicilina; la amigdalitis estreptocócica y la profilaxis de pacientes esplenectomizados o con drepanocitosis.

La ampicilina no es tan efectiva *in vitro* contra los neumococos, estreptococos y estafilococos susceptibles; sin embargo, su espectro de actividad antimicrobiana es más amplio (67). Aproximadamente el 90% de las *L. monocitogenes* y SGB son inhibidos por concentraciones de 0,06 mcg/ml de ampicilina. Casi todos los enterococos son inhibidos y matados por concentraciones de 2,5 mcg/ml. En el HNN el 30% de las *E. coli* y el 50% de los *P. mirabilis* son inhibidos por concentraciones 10 mcg/ml de ampicilina. La *Klebsiella sp.*, *Enterobacter* y *Pseudomonas sp.* son resistentes (45). Las concentraciones séricas pico de la ampicilina después de una dosis intramuscular de 20 - 25 mg/kg es de 40 - 60 mcg/ml a los 30 - 60 minutos y de 1 - 15 mcg/ml a las 2 horas de la dosis (9, 15). La vida media de la ampicilina en el suero de los recién nacidos se correlaciona inversamente con el peso al nacer y la edad cronológica (56). La concentración en el LCR es sumamente variable y depende de la dosis administrada, ruta de administración y tiempo transcurrido desde la administración a la toma de la muestra del LCR (124). En niños pequeños las concentraciones en LCR han variado entre 5 - 10 mcg/ml (17). Se ha observado que el trihidrato de ampicilina es absorbido por el tracto gastrointestinal alcanzándose concentraciones séricas pico aproximadamente de 5 mcg/ml a las 2 - 4 horas después de la dosis, independientemente de que el paciente estuviera en ayunas o no (68). Las concentraciones séricas alcanzadas después de una dosis por vía oral son aproximadamente el 25 - 30% de las que se detectan después de dosis similares por vía intramuscular (43). La ampicilina junto con el cloranfenicol constituyen el tratamiento inicial de elección para la meningitis bacteriana de los niños entre 2½ meses y 2 años de edad (60). Constituye junto con un aminoglucósido, el tratamiento de elección de sepsis neonatal dado su amplio espectro de acción contra la mayoría de las bacterias Gram-positivas incluyendo SGB, enterococos, *L. monocitogenes* y contra algunos bacilos Gram-negativos como *P. mirabilis* y *E. coli*. Para infecciones del tracto urinario u otitis media se dosifica a 100 mg/kg/día, dada cada 6 horas; alguna gente prefiere la amoxicilina ya que se absorbe mejor por el tracto gastrointestinal, obteniéndose concentraciones séricas más elevadas. Las concentraciones pico y la biodisponibilidad de la amoxicilina son el doble de las de la ampicilina después de dosis similares (38). La ampicilina para sepsis neonatal se debe administrar por vía parenteral a dosis de 25 mg/kg por dosis administrada cada 12 horas en los menores de 7 días y cada 8 horas en los mayores de 7 días. En casos de meningitis la dosis se debe aumentar a 50 mg/kg/dosis. En pacientes con infección del SNC fuera del período neonatal la dosis de ampicilina se aumenta a 200 mg/kg/día dada en intervalos de cada 6 horas. En pacientes entre los 3 meses y los 2 años

de edad con neumonía o bronconeumonía bacteriana la ampicilina ofrece una cobertura adecuada hasta no tener aislado el agente etiológico. Dado que la incidencia de *H. influenzae* productor de beta-lactamasa en nuestro medio es menor de 1% (45), no se considera necesario empezar tratamiento inicial con ampicilina y cloranfenicol una vez descartado compromiso del SNC. El 25% de los niños con neumonía por *H. influenzae* b tienen o desarrollan meningitis (37), por lo que se debe hacer una punción lumbar rutinariamente aún en ausencia de signos meníngeos ya que éstos son difíciles de valorar en pacientes entre los 3 meses y dos años de edad. Cuando se sospeche estafilococo, se debe agregar al régimen una penicilina antiestafilocócica: oxacilina, meticilina o nafcilina.

AMINOPENICILINAS

Son agentes orales que consisten en ésteres de la ampicilina (66). La bacampicilina, ciclacilina y epicilina proveen niveles séricos superiores a los de la ampicilina pero su espectro de acción microbiológico es el mismo (39, 40). Al igual que la ampicilina son inestables a la beta-lactamasa. La bacampicilina es hidrolizada en la pared del intestino y convertida en ampicilina (40); produce mayor intolerancia epigástrica y menos diarrea que la ampicilina. La dosis es de 50 a 100 mg/kg/día y se puede usar a intervalos de cada 12 horas. Es mucho más cara que la ampicilina y no ofrece ventajas reales.

La ciclacilina es menos activa que la ampicilina contra la mayoría de las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (39). Produce niveles más altos y más tempranamente que los obtenidos con dosis similares de ampicilina (39). No ofrece ninguna ventaja sobre la ampicilina. En conclusión las aminopenicilinas no ofrecen ventajas importantes sobre la amoxicilina o la ampicilina en el manejo rutinario de otitis media o de infecciones urinarias. Por su excelente absorción gastrointestinal estas nuevas drogas podrían ofrecer cierta ventaja para el niño que tiene diarrea leve o moderada y requiere un antibiótico oral. Adicionalmente, la bacampicilina podría ser útil para ciertas infecciones (Ej: infecciones supuradas de huesos y articulaciones) que requieren terapia prolongada y cuando el patógeno es moderadamente sensible a la ampicilina. En el Cuadro 1 se puede ver la dosis, costo e indicaciones más frecuentes de estas penicilinas. En cuanto a la toxicidad se sabe que las reacciones alérgicas sistémicas a la penicilina se presentan en un 2 - 13% de todas las reacciones alérgicas a la penicilina (40), Cuadro 3. Las reacciones anafilácticas son fatales en un 3 - 9% de los casos (50), por lo que va a haber aproximadamente 1 muerte por cada 50.000 pacientes tratados. Reacciones cutáneas asociadas al uso de penicilina G han oscilado de 1,4 a 2,7%, con ampicilina de 3,5 a 7,2% y con otras preparaciones semisintéticas de 2,7 a 4,4%. Las cifras más bajas se observaron con el uso oral y las más altas con el uso por vía parenteral (46). Diarrea asociada al uso oral de ampicilina se ha reportado hasta en un 19,2% de los pacientes (41), con amoxicilina en un 9,8% (73), con ciclacilina en un 1,7% (73) y con bacampicilina en un 7% (14). Brotes cutáneos se han observado en 1 - 5% de los niños que reciben aminopenicilinas, es usualmente máculopapular y se resuelve sin necesidad de suspender o modificar el tratamiento (66). Ver Cuadro 1 para dosis y presentaciones.

Otras penicilinas con amplio espectro de actividad antimicrobiana son la carbenicilina, ticarcilina y las ureidopenicilinas (mezlocilina, azlocilina) y piperacino-peni-

Cuadro 1

Aminopenicilinas orales en Pediatría

Nombre genérico y de patente	Formulaciones	Dosis diaria usual mg/kg	Dosis recomendada para situaciones especiales mg/kg
Ampicilina (Many)	Gotas 100 mg/ml Suspensión 125, 250 o 500 mg/5 ml Cápsulas 250 o 500 mg	50 - 100	150 - 200
Amoxicilina (Many)	Gotas 50 mg/ml Suspensión 125 o 250 mg/5 ml Cápsulas 250 o 500 mg	25 - 50	100 - 150
Bacampicilina (Spectrobid)	Suspensión 125 o 250 mg/5ml Tabletas 400 mg	25 - 50	100 - 120
Cyclaclina (Ciclapen)	Suspensión 125 mg/5 ml Tabletas 250 o 500 mg	50 - 100	No se recomienda

a: La dosis más baja se emplea para el manejo de infección del tracto urinario o de piel y la dosis más alta para otitis media.

b: Dosis que se podría utilizar en el tratamiento de artritis supurada u osteomielitis.

Modificado de McCracken (66).

cilina (piperacilina). Son agentes derivados de la ampicilina que poseen un derivado ureido acilo en el grupo amino de la molécula de la ampicilina (85). Como resultado tienen mayor afinidad por proteínas fijadores de la penicilina, principalmente con la PBP-3 (85). Son agentes estables a las Beta-lactamasas producidas por *Pseudomonas* pero inestables a la penicilinasas. Las ureidopenicilinas tienen actividad superior contra los Gram-negativos y similar contra los Gram-positivos en comparación con la ampicilina (85). Son activos contra *Klebsiella* resistente a la carbenicilina y ticarcilina, además la azlocilina, mezlocilina y piperacilina tienen mayor actividad contra *Pseudomonas* (85). Inhiben los *Streptococcus fecalis* (enterococos) más activamente que la carbenicilina y ticarcilina (85). Además son efectivos contra un gran número de agentes anaeróbicos (31) incluyendo *B. fragilis* (34). Todos actúan sinérgicamente con los aminoglucósidos: gentamicina, tobramicina, netilmicina, sisomicina, y en menor grado con la amikacina (32). Se ha demostrado sinergismo entre la mezlocilina y el suero del recién nacido contra cepas resistentes de bacilos Gram-negativos entéricos (92). La carbenicilina y ticarcilina inactivan los aminoglucósidos cuando se mezclan en la misma solución, por lo que deben administrarse en infusiones separadas (97). Se ha observado antagonismo entre estas drogas y el cefoxitin, principalmente contra *Enterobacter sp*, *P. aeruginosa*, y algunas cepas de *Citrobacter* (87). Combinaciones con cefalosporinas de tercera generación no han resultado en antagonismo (87). Estas nuevas drogas tienen propiedades farmacológicas similares a las de la ampicilina y carbenicilina (82, 92), son eliminadas por riñón, el probenecid aumenta los niveles de estabilización y la vida media (87). El

Cuadro 3

Tasa de reacciones cutáneas de tipo alérgico durante el uso oral y parenteral de Beta-lactámico

Agente y ruta	No. de pacientes	No. con reacción cutánea	%
Penicilina G			
Parenteral	893	24	2,7
Oral	362	5	1,4
Total	1255	29	2,3
Ampicilina			
Parenteral	486	35	7,2
Oral	977	34	3,5
Total	1463	69	4,7
Otros			
Parenteral	180	8	4,4
Oral	148	4	2,7
Total	328	12	3,7

Adaptado de Herman & Jick (46)

pico sérico que se alcanza con la mezlocilina, azlocilina y piperacilina es más bajo que el observado con la carbenicilina y ticarcilina (82, 92) y la vida media es más corta (82). La vida media en horas de la carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina y piperacilina es de 1,1; 1,2; 0,8 y 1 hora respectivamente (87). Todas estas drogas se concentran adecuadamente en el tracto biliar. La penetración a meninges es adecuada sólo en presencia de inflamación (93). En recién nacidos la droga más estudiada ha sido la mezlocilina. Su concentración sérica pico y media se relacionan en forma indirecta con la edad gestacional y cronológica y no con el peso al nacer (92). La dosis recomendada para recién nacidos es de 75 mg/kg/dosis, dada cada 12 horas para los de pretérmino menores de 7 días de edad, cada 8 horas para los de término menores de 7 días y para los de pretérmino mayores de 7 días, y cada 6 horas para los de término mayores de 7 días. Después del período neonatal la dosis recomendada es de 200 a 300 mg/kg/día dividida en intervalos de 4 a 6 horas. Las dosis de azlocilina y piperacilina son similares (32, 92). En pacientes con fibrosis quística del páncreas se requieren dosis más altas, de casi el doble, para mantener concentraciones séricas terapéuticas (96).

Los efectos indeseables observados con estas nuevas drogas han sido pocos y leves (93, 94, 126). Los más frecuentes, al igual que con otras penicilinas, han sido diarrea y brotes cutáneos (93, 126). Otros efectos como elevaciones de las enzimas hepáticas, leucopenia, e hipocalcemia y alcalosis metabólica han sido comparables con los de la ticarcilina (82). Estas drogas no ofrecen mayor ventaja sobre la ampi-

cilina contra las infecciones adquiridas en la comunidad por agentes Gram-positivos y *H. influenzae*. Probablemente su superioridad estriba en el manejo de infecciones por bacilos Gram-negativos entéricos, *Pseudomonas* y anaerobios en el paciente recién nacido, inmunosuprimido, hospitalizado y debilitado sometido a procedimientos invasores. Al igual que la carbenicilina y ticarcilina, estos agentes actúan en forma sinérgica con los aminoglucósidos contra *P. aeruginosa*. En el manejo de infecciones intraabdominales pueden ser muy útiles para combatir organismos como *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *B. fragilis* y los anaerobios del género *Clostridium*. En infecciones intraabdominales mixtas en las cuales a menudo coexisten *Klebsiella*, streptococos, *Bacteroides* y *Pseudomonas*; drogas como la mezlocilina más un aminoglucósido pueden substituir la terapia triple con ampicilina, clindamicina y aminoglucósido (34). Es importante tener en cuenta que la susceptibilidad a estas drogas se ve afectada en forma significativa por el tamaño del inóculo (85), principalmente en el caso de *Pseudomonas*. Así, en infecciones con un número alto de organismos del orden de 10^5 UFC/ml probablemente se requieran dosis más altas de la droga para obtener respuesta adecuada, o asociarse el uso de un aminoglucósido. En infecciones documentadas por *P. aeruginosa* se debe utilizar la droga junto con un aminoglucósido para evitar la emergencia de resistencia.

CEFALOSPORINAS

En 1955 Abraham y Newton aislaron y caracterizaron un producto de fermentación del hongo *Cephalosporium acremonium* aislado por Giuseppe Brotzu en 1945. Este producto fue denominado cefalosporina C; tenía la facultad de ser resistente a la hidrólisis de las Beta-lactamasas estafilocócicas y de inhibir el crecimiento de muchos bacilos Gram-negativos resistentes a la penicilina (1). A partir del núcleo del ácido aminocefalosporánico, se derivaron múltiples productos semisintéticos que se conocen hoy día como las cefalosporinas de primera generación, Cuadro 2. Las cefalosporinas se caracterizan por ser muy poco tóxicas. Los efectos locales son leves e incluyen dolor intramuscular después de dosis intramusculares y flebitis después de su uso endovenoso (78). Las reacciones sistémicas son poco comunes e incluyen alergia y manifestaciones renales, hematológicas, hepáticas y gastrointestinales (78). Las reacciones de hipersensibilidad se han reportado en un 2 a 5% de los pacientes (78). La reacción cruzada en pacientes con alergia a la penicilina oscila entre 5 y 16% ; las cefalosporinas no se deben emplear en pacientes con historia de reacción anafiláctica a la penicilina.

Cefalosporinas de primera generación:

Las de uso parenteral son la cefalotina (Keflin), cefaloridina (Loridina), cefazolina (Ancef, Kefzol), cefapirina (Cefadil) y cefradina (Anspor, Velosef). Las orales son la cefalexina (Keflex) y cefardina (Anspor, Velosef). Estos compuestos se usan infrecuentemente en pediatría por considerarse drogas de segunda línea después de las penicilinas y las eritromicinas por ser caras, dolorosas y porque su cobertura contra bacterias Gram-negativas, particularmente *H. influenzae* es impredecible y limitada, además de penetrar pobremente en el SNC (97). La cefalotina es el prototipo de las cefalosporinas de primera generación; es un agente activo *in vitro* contra la mayoría de las bacterias Gram-positivas y algunas Gram-negativas (78). Al igual que las penicilinas antiestafilocócicas, la actividad antimicrobiana es aproximada-

Cuadro 2

Cefalosporinas de Primera, Segunda y Tercera Generación

Primera Generación	
Parenteral	Oral
Cefalotina (Keflin)*	Cefaloglicina
Cefaloridina (Loridina)	Cefalexina (Keflex)
Cefazolina (Ancef, Kefzol)	Cephadrine (Anspor, Velosef)
Cefradina (Anspor, Velosef)	
Cefapirina (Cefadil)	
Segunda Generación	
Cefamandol (Mandol)	Cefadroxil (Duricef)
Cefoxitin (Mefoxin)	Cefaclor (Ceclor)
Cefuroxime	
Tercera Generación	
Cefotaxime (Claforan)	
Moxalactam (Moxam)	
Cefoperazone (Cefobid)	
Cefsulodina	
Ceftizoxime	
Ceftriaxone	
Ceftazidime	
Cefmenoxime	

mente una décima de la penicilina G. La CIM promedio para los patógenos más comunes son: *S. aureus* (sensibles a la penicilina) 0,25 mcg/ml, *S. aureus* (resistentes a la penicilina) 0,25 mcg/ml, SGB, 1 mcg/ml. *S. pneumoniae* 0,06 - 0,12 mcg/ml, *E. coli* 2 - 8 mcg/ml y *Klebsiella sp.* 2 - 32 mcg/ml. *Enterobacter*, los enterococos, *Proteus* indol-positivo (10) y *Pseudomonas sp.* son resistentes a las cefalosporinas. La resistencia está dada por producción de cefalosporinasas (10). Los estafilococos resistentes a la penicilina son generalmente resistentes a las cefalosporinas. La absorción de la cefalotina por tracto gastrointestinal es mínima (113). Por tener una vida media corta de 0,8 a 1,2 horas requiere que se administre cada 4 a 6 horas (113). La cefaloridina tiene un espectro de acción similar a la cefalotina, su mayor desventaja es su potencial nefrotóxico del túbulo renal proximal que está directamente relacionado con la dosis administrada (3). La cefapirina y cefradina tienen espectro, farmacología, toxicidad e indicaciones clínicas similares a la cefalotina (97). El cefazolin tiene un espectro de actividad similar a la cefalotina pero por tener una vida media más larga alcanza concentraciones séricas y tisulares más altas; además, es mejor tolerada y menos tóxica. Por todo lo anterior es considerada la cefalosporina de primera generación de elección (78, 89). La cefalexina tiene espectro similar a la cefalotina (80). La comida interfiere con su absorción y aumenta el tiempo necesario para alcanzar concentraciones séricas pico de 30 a 60 minutos

(80). Ha sido ampliamente usada en Pediatría. El cefradoxil es similar a la cefalexina con la ventaja de que la comida no interfiere con su absorción (36). En conclusión, las cefalosporinas de primera generación son útiles para infecciones severas por bacterias Gram-positivas siempre y cuando no exista compromiso del SNC. Dada la emergencia de microorganismos Gram-negativos resistentes, no se deben utilizar como agente único en infecciones severas en las que se desconoce el agente etiológico, sino que se debe emplear en combinación con un aminoglucósido.

Cefalosporinas de segunda generación:

Se puede ver una lista de ellas en Cuadro 2. Estas drogas ofrecen una cobertura antimicrobiana más amplia principalmente contra bacterias Gram-negativas incluyendo *H. influenzae* (112). La cefoxitina es un agente clasificado como una cefamicina. Tiene actividad contra una gran variedad de microorganismos incluyendo *B. fragilis* y cepas de *Proteus* indol-positivo. No es tan activo *in vitro* como el cefamandole contra cocos Gram-positivos. El cefamandole es más activo contra *Enterobacter sp.* y *Citrobacter diversus* (112).

Sus indicaciones en pediatría son pocas e incluyen: manejo de la peritonitis secundaria ya sea como agente único o en combinación con ampicilina, como droga alternativa para pacientes alérgicos a la penicilina con infecciones por gonococos y para infecciones (excluyendo del SNC) producidas por *B. fragilis*. La droga es bien tolerada y efectiva cuando se administra en dosis de 80 a 160 mg/kg/día en 4 dosis (29). El cefamandole cubre un número variado de microorganismos tales como *H. influenzae* (productor o no de Beta-lactamasa). Es inefectivo, al igual que todas las cefalosporinas de primera y segunda generación contra enterococos y *Pseudomonas* (89). Es efectivo para el tratamiento de infecciones pediátricas causadas por *S. aureus* (osteomielitis y artritis supurada), *H. influenzae b* (artritis supurada, neumonía, celulitis periorbitaria y peribucal y epiglottitis) y por estreptococos del grupo A (74, 97). No se debe utilizar hasta tanto no se haya descartado compromiso del SNC por medio de frotis y cultivo de LCR, ya que se ha observado que el 10 - 20% de niños con las infecciones arriba mencionadas tienen meningitis concomitantemente (22). Ha habido varios reportes en la literatura de niños con LCR inicialmente normal y estéril que desarrollan meningitis durante el tratamiento con cefamandole (6). Este antibiótico no penetra adecuadamente en el LCR (123). Por lo anteriormente mencionado es preferible utilizar nafcilina, oxacilina o meticilina y clo-ranfenicol o ampicilina como terapia inicial de las infecciones arriba mencionadas. Una vez identificado el patógeno y habiendo documentado esterilidad del LCR, se debe prescribir la droga más apropiada. El cefuroxime y el ceforanide tienen espectro de acción similar al cefamandole (56). El cefuroxime tiene mayor actividad que la cefalotina contra el SGB y el *S. pneumoniae* (86). Tiene una actividad similar a la cefalotina contra bacilos Gram-negativos e inferior a la de las cefalosporinas de tercera generación (86). Es inactivo, al igual que la mayoría de las cefalosporinas, contra *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, enterococos y *Listeria* (86, 87). La mayoría de los *B. fragilis* son resistentes pero otros anaerobios son sensibles (53). Los meningococos y los gonococos, aun aquellos productores de Beta-lactamasa son uniformemente sensibles a concentraciones bajas de la droga (53). Es igualmente activo contra los *H. influenzae b* productores o no de Beta-lactamasa; la CIM de acuerdo a Shelton et al. (112), es de 0,8 mcg/ml y la CIM₁₀₀ de 1,6 mcg/ml. La vida media sérica es de 6 horas en los primeros días de vida en los recién nacidos de pretérmino

y de 4 horas después de la primera semana de vida. En los de término disminuye a 2 horas (100). Penetra adecuadamente en LCR a través de meninges inflamadas (21) y alcanza concentraciones varias veces mayores a las requeridas para inhibir los neumococos, meningococos y *Haemophilus* (21). Existe una preparación para uso parenteral y otra para uso oral (79). No es útil para pacientes con infecciones nosocomiales ni como agente único en sepsis del recién nacido. Sus indicaciones clínicas son variadas e incluyen infecciones del tracto respiratorio inferior, tracto urinario, de piel, tejidos blandos y del SNC (79). Ha demostrado ser eficaz en la erradicación del gonococo en gonorrea prepuberal pero no erradica la colonización concomitante por *C. trachomatis* (79). En niños se ha usado exitosamente para la terapia inicial de neumonía, osteomielitis, y artritis supurada (79). La dosis es de 200 - 240 mg/kg/día dada cada 6 a 8 horas para meningitis y de 50 a 100 mg/kg/día para las otras infecciones (79). El cefaclor es una cefalosporina oral con actividad antimicrobiana superior a la de la cefalexina (71). Es activo contra *H. influenzae* productor o no productor de Beta-lactamasa y contra muchas cepas de bacterias coliformes (71). La principal indicación clínica es para la terapia de la otitis media, principalmente en niños menores de 6 semanas, de los cuales 10 - 15% tendrán *S. aureus* o bacilos coliformes (120). También es útil para el tratamiento oral de infecciones por *Haemophilus* como artritis supurada, osteomielitis, celulitis peribucal y neumonía, siempre y cuando se haya tratado inicialmente vía parenteral por 3 a 7 días con otra droga, a la que haya habido respuesta clínica satisfactoria. Se ha reportado en más de 200 niños una reacción similar a la enfermedad del suero caracterizada por eritema multiforme con compromiso de articulaciones (artralgias o artritis). Se cree que es una reacción de hipersensibilidad y se ha observado que se resuelve satisfactoriamente al discontinuar el tratamiento (101). La incidencia exacta de esta reacción se desconoce.

Cefalosporinas de tercera generación :

Entre este grupo de cefalosporinas se incluyen las enumeradas en el Cuadro 2.

Aunque hay diferencias menores entre ellas, todas son extremadamente efectivas contra bacilos Gram-negativos entéricos y todas menos la ceftazidima son inefectivas contra *Pseudomonas* (112). Son moderadamente activas contra *B. fragilis* y otros anaerobios (112). A excepción del moxalactam son efectivas contra las bacterias Gram-positivas y todas ellas son inefectivas contra enterococos, *L. monocitogenes* y *C. difficile* (112). En el Cuadro 4 se comparan con la ampicilina y la gentamicina. El cefoperazone se une en un 90% a las proteínas y se excreta principalmente por bilis (84). El cefotaxime se deacetila a nivel hepático, su vida media es de 1,5 horas y no se acumula en casos de insuficiencia renal (54). El moxalactam es excretado principalmente por filtración glomerular y la concentración sérica es dependiente de la dosis administrada (110). El ceftriaxome se elimina por orina, tiene una vida media muy prolongada hasta de 6 a 8 horas (12 horas en el recién nacido) (111). El cefotaxime, moxalactam, y ceftriaxome son efectivos para el tratamiento de la meningitis purulenta en niños (64, 110). En general estas drogas son bien toleradas y poco tóxicas. Con cefotaxime y moxalactam, aproximadamente el 5% de los niños desarrollan reacciones locales en la zona de inyección, 2 - 3% presentan reacciones de hipersensibilidad, y 2 - 3% desarrollan síntomas gastrointestinales (54, 110). El moxalactam ha producido trastornos de sangrado por inhibición de la actividad de la glutamil carboxilasa necesaria para la conversión de protombina a trom-

Cuadro 4

Características de los nuevos agentes Beta-lactámicos comparados con la ampicilina y gentamicina

Droga	Actividad antimicrobiana			Concentraciones en			Indicaciones en Pediatría	Inocuidad	Reajustes de la dosis en caso de fallo renal
	Gram-positivo	Gram-negativo	Aerobios	Orina	Bilis	LCR			
Ampicilina	+++ ^a	+	++	+++	++	++	Si	+++	Moderada
Gentamicina	+	++	0	+++	+	+	Si	++	Severa
Cefatoxime	++	+++	++	++	+	++	No	++ ^c	Moderada
Moxalactam	+	+++	++	+++	++	+++	Si	++ ^c	Moderada
Cefoperazone	++	++	++	+	+++	?	No	?	Ninguna

a: 0 = ninguno; + = adecuado; ++ = bueno; +++ = excelente

b: Su aprobación está pendiente

c: La experiencia clínica es limitada

Adaptado de McCracken & Nelson. *Pediat. Infect. Dis.* 2: 123, 1982.

na (104). Se ha observado un efecto inhibitorio de la flora gastrointestinal de pacientes recibiendo ceftriaxome y se sospecha que las otras cefalosporinas de tercera generación producen un efecto similar. El significado clínico de este fenómeno aun se desconoce. Hasta el momento ha habido muy pocos casos de colitis por *C. difficile* asociados a su uso. En conclusión, las cefalosporinas de tercera generación tienen una mayor actividad contra los bacilos Gram-negativos entéricos y mayor penetración tisular y del SNC. Sus indicaciones clínicas actualmente no están bien definidas. Su uso no debe ser rutinario, sino que se deben reservar como antibióticos alternativos en el tratamiento de meningitis, principalmente en neonatos, o en infecciones en las que se sospeche la presencia de coliformes multirresistentes (como terapia inicial en sepsis del recién nacido debe asociarse ampicilina) y en las infecciones del paciente inmunosuprimido.

Antibióticos antistafilocócicos:

Estas drogas, en su gran mayoría fueron introducidas al mercado a partir de la década de los años 60. La oxacilina, dicloxacilina, y nafcilina son penicilinas resistentes a la hidrólisis por la Beta-lactamasa de los estafilococos. La mayoría de los estafilococos resistentes a la penicilina son inhidos por 2,5 mcg/ml o menos de metilicina, por 0,4 mcg/ml o menos de nafcilina y por 1 - 2 mcg/ml o menos de vancomicina. Las cepas de *S. aureus* resistentes a la metilicina constituyen el 17% de las

cepas aisladas en el HNN (45). Un fenómeno observado en las cepas de estafilococos y principalmente *S. aureus* es la tolerancia a los antibióticos; esto es que los antibióticos son capaces de inhibir el organismo pero no de matarlo (104). A nivel del Laboratorio se define por una diferencia de 32 o más entre la CBM y la CIM (104). La prevalencia de las cepas de *S. aureus* tolerantes a la meticilina no está definida y las implicaciones clínicas de este fenómeno *in vitro* son desconocidas. Dada la alta incidencia de tolerancia y de resistencia cruzada entre las diferentes drogas antistafilocócicas, debe hacerse CIM y CBM a todas las cepas aisladas de una zona o fluido corporal clínicamente significativo. La meticilina alcanza concentraciones séricas pico de 40 mcg/ml (107). La vida media es de aproximadamente 1 - 1,5 horas. Es bien tolerada y se ha asociado a toxicidad urológica en el 5% de los niños (106). Se han reportado hematuria y otras manifestaciones consistentes con nefritis intersticial o cistitis en un 3,4% de los niños tratados con meticilina (106). En el estudio realizado por Kitzing et al. (58), para comparar la eficacia y tolerancia de la meticilina versus la nafcilina, se observó que 5,3% de los niños recibiendo meticilina mostraron anomalías urológicas, versus ninguno en el grupo de nafcilina. En el recién nacido no se han observado efectos urológicos tóxicos asociados al uso de meticilina. Las indicaciones para su uso son infecciones severas en las que se sospeche o se hayan encontrado estafilococos. En caso de que la respuesta clínica no sea adecuada se debe descartar tolerancia solicitando al Laboratorio CIM y CBM a la vez de solicitar PSA a la vancomicina, rifampicina, cefalotina, oxacilina, clindamicina y nafcilina. La adición de un aminoglucósido generalmente es suficiente para sobreponerse a la tolerancia; en caso de riesgo de nefrotoxicidad, se debe cambiar a nafcilina, cefalotina o clindamicina más un aminoglucósido, mientras se obtienen los resultados de la PSA. La oxacilina tiene un espectro de acción y farmacología similares a la meticilina tanto en recién nacidos como en niños mayores (19); se recomienda utilizarla a las mismas dosis, al mismo intervalo y en las mismas condiciones clínicas. La nafcilina es más activa contra *S. aureus* (105). Es metabolizada y excretada por el hígado (105). La vida media en recién nacidos es aproximadamente de 4 horas (105). Las concentraciones séricas pico han oscilado entre 40 y 70 mcg/ml después de dosis de 25 y 50 mg/kg en recién nacidos y niños mayores respectivamente (88, 105). Al igual que con la meticilina, en caso de infecciones severas por estafilococos siempre se debe descartar tolerancia solicitando CIM y CBM. La vancomicina es un glucopéptido de acción bactericida, descubierto en 1956. Durante varios años fue la droga antistafilocócica de primera línea pero daba reacciones adversas cutáneas, de flebitis y oto y nefrotoxicidad. En los 1960's fue suplantada por las cefalosporinas y la meticilina. A partir de 1978 se empezó a revisar su farmacología pediátrica, eficacia en infecciones por estafilococos e incidencia de reacciones adversas en el grupo pediátrico (93, 96). La preparación actual es más pura y causa una incidencia mucho menor de flebitis y dolor en la zona de inyección (111). Sus indicaciones clínicas incluyen infecciones severas por estafilococos resistentes o tolerantes a la meticilina, endocarditis bacteriana subaguda por *S. aureus*, *S. viridans*, *S. fecalis* y *S. bovis*; en casos de infecciones por neumococos resistentes (CIM mayor o igual a 1 mcg/ml) o relativamente insensible a la penicilina (CIM 0,1-1 mcg/ml) y en el manejo de la colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos, causada por *C. difficile* (11). A menudo se utiliza un aminoglucósido asociado a la vancomicina por ser una combinación sinérgica contra estafilococos y estrepto-

cocos (125); sin embargo, esta combinación se debe emplear con cautela pues puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad (90). Otros efectos indeseables asociados con el uso de la vancomicina son el llamado "síndrome del cuello rojo", reportado en un 3 - 5% de los pacientes por Shaad et al. (108). Consiste en un rash máculo-papular fino en la parte superior del tórax, cuello, cara y extremidades superiores. Dura aproximadamente 2 horas y desaparece espontáneamente. Se puede obviar pasando la infusión en no menos de 30 minutos en recién nacidos y en no menos de 60 minutos en niños mayores. Algunos autores (91) han observado una incidencia alta de 35% cuando la vancomicina se administra concomitantemente con drogas anestésicas sistémicas. Reacciones anafilactoides han sido reportadas en varios pacientes recibiendo anestésicos antes o conjuntamente con la infusión de vancomicina (91). La vancomicina pudiera tener uso en el futuro para manejar infecciones por estafilococos en pacientes con cuerpos extraños (catéteres endovenos, intraperitoneales, derivaciones ventrículo-peritoneales). Estudios prospectivos controlados evaluando estas condiciones clínicas están en marcha. Su efectividad en el manejo de meningitis por *Flavobacterium meningosepticum* no ha sido definida; hay reportes esporádicos en la literatura que han demostrado su eficacia (61) pero no existen estudios prospectivos. La dosis recomendada es de 40 mg/kg/día dada cada 6 horas. En casos de meningitis se debe aumentar la dosis a 60 mg/kg/día (79).

Los aminoglucósidos ;

Todos excepto la estreptomina son glucósidos del 2 - deoxistreptomina (62). La mayoría son bactericidas contra bacilos Gram-negativos aeróbicos (75). Actúan por medio de la inactivación de la síntesis proteica (62). La tobramicina es el más activo *in vitro*, contra *Pseudomonas aeruginosa*, la gentamicina lo es contra *Providencia* y la amikacina lo es contra el resto de los coliformes (16). En el HNN la amikacina es activa contra aproximadamente el 90% de las *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis* y *Shigella* y cubre el 56% de las *Pseudomonas* (45). Se administran por vía parenteral intramuscular o endovenosa; a nivel gastrointestinal se absorben en forma errática por lo que no deben ser usados por vía oral (16). Se concentran y absorben adecuadamente a nivel intraperitoneal, pero no difunden adecuadamente al SNC (4). Estudios prospectivos en pacientes con meningitis neonatal por coliformes, mostraron no sólo que los aminoglucósidos administrados por la vía ventricular no ofrecían ventaja con respecto al uso parenteral, sino que la mortalidad fue significativamente más alta (69). Por esto el tratamiento intraventricular con aminoglucósidos en meningitis neonatal es contraindicado. Estas drogas se concentran en la corteza renal y en la orina y alcanzan altos niveles (27). Después de dosis múltiples muestran un patrón bifásico de eliminación, lo que denota su acumulación en los tejidos. Esto se relaciona directamente con nefrotoxicidad, que consiste en necrosis de las células del túbulo proximal (27). La nefrotoxicidad por aminoglucósidos en Pediatría es poco frecuente. La tobramicina y la amikacina son los menos nefrotóxicos, seguidos en orden ascendente de toxicidad por la gentamicina, kanamicina y estreptomina (51, 116, 117). La estreptomina produce daño vestibular (13, 17), la neomicina, kanamicina y la amikacina dañan principalmente la cóclea y la gentamicina y la tobramicina producen toxicidad de ambos (96) y predomina el daño vestibular en el caso de la gentamicina (12). Otra forma de toxicidad que es poco común, es el bloqueo neuromuscular; este efecto es potenciado por anestésicos generales (20). La gentamicina y kanamicina han potencia-

lizado la debilidad muscular en pacientes con botulismo infantil (20). Las mayores indicaciones en Pediatría para el uso de aminoglucósidos son: la sepsis del recién nacido, meningitis por coliformes, en pacientes inmunosuprimidos, en infecciones intraabdominales. En pacientes con fibrosis quística del páncreas probablemente no sean muy efectivos dadas las condiciones de pH en las secreciones de estos pacientes y la conocida inactivación de los aminoglucósidos a pH ácido (75). Se deben dar a las dosis apropiadas y tanto éstas como el intervalo de administración deberán individualizarse para cada paciente. Estas drogas en el futuro podrían ser sustituidas por las cefalosporinas de tercera generación, en ciertas situaciones clínicas.

El cloranfenicol :

Es un antibiótico bacteriostático que actúa por inhibición de la síntesis proteica (26). La mayoría de las bacterias aeróbicas a excepción de las *Pseudomonas* son susceptibles a concentraciones alcanzables en suero, pero las PSA *in vitro* muestran variaciones amplias entre las cepas de una misma especie (8). El 98% de los anaerobios son inhibidos a concentraciones menores o iguales a 20 mcg/ml (18). La mayoría de los micoplasmas (22), Clamidias, rikettsias, la fase de molusco de los esquistosomas (72), son sensibles a concentraciones séricas fácilmente alcanzables. Es inactivo contra hongos, micobacterias, virus y protozoarios (72). Aunque es un antibiótico bacteriostático, es bactericida contra la mayoría de los *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, y *N. meningitidis* (99). El mecanismo de resistencia es por producción de acetiltransferasa mediada por plásmidos, la que ha sido detectada en cepas de enterobacteriáceas (102), *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, (114), *S. aureus* (103) y *S. epidermidis* (103). Es administrado a los pacientes en forma de éster inactivo; el antibiótico o parte activa se libera después de sufrir hidrólisis en el TGI, por lo que se debe dar únicamente por vía endovenosa y oral (103). Se distribuye en todos los tejidos corporales en altas concentraciones (60), incluyendo el SNC (121). Es excretado en la orina (57). La dosis recomendada es de 75 mg/kg/día dada cada 6 horas por vía parenteral; en infecciones del SNC se da a 100 mg/kg/día por vía endovenosa y a 75 mg/kg/día por vía oral ya que la biodisponibilidad de la droga es mayor cuando se utiliza la vía oral (121). Las indicaciones clínicas son meningitis bacteriana en pacientes de más de 3 meses de edad, absceso cerebral, dada junto con penicilina, y en toda infección en la que se sospeche o se documente *H. influenzae*, hasta no haber descartado resistencia a la ampicilina. Es antagonista *in vitro* con la penicilina y ampicilina contra neumococos, SGB, *L. monocitogenes*. Otras indicaciones incluyen infecciones por anaerobios, rikettsiosis e infecciones intraoculares. Las reacciones adversas hematológicas son básicamente de dos tipos (127); una forma rara pero seria y a menudo fatal es la falla del "stem cell"; ocurre en 1 de cada 24.000 - 40.000 pacientes tratados con cloranfenicol (122). La pancitopenia no se relaciona con la dosis, es generalmente irreversible y puede presentarse aún después de haber suspendido la droga (122). Se ha reportado asociada al uso parenteral, tópico y oral de la droga, más frecuentemente con esta última (122). Se ha evidenciado predisposición genética (127). Yunis propuso que el cloranfenicol causa aplasia de la médula ósea en el huésped genéticamente predisuesto (127). La segunda forma de toxicidad hematopoiética refleja la acción farmacológica de la droga. Resulta de la inhibición de la síntesis proteica mitocondrial en las células de la médula ósea (127). Una concentración sérica sostenida de 25 mcg/ml o más, du-

rante una semana, probablemente va a ocasionar este tipo de toxicidad. Inicialmente hay disminución de recuento de reticulocitos y aumento del hierro sérico, la hemoglobina disminuye en concentración en forma progresiva (49). La supresión mieloides y de megacariocitos ocurre más tardíamente y menos frecuentemente (49). El "síndrome de bebé gris" es una complicación catastrófica de la sobredosis del cloranfenicol. Consiste en colapso vasomotor, distensión abdominal, y color grisáceo (63). También ha sido reportado en niños mayores y en adultos (63). El manejo es a base de exanguíneotransfusión, hemoperfusión con carbón y medidas de sostén (65). Cuando el cloranfenicol se administra conjuntamente con drogas como fenobarbital, dilantín o acetaminofén es importante controlar los niveles séricos de la droga ya que se pueden alcanzar niveles tóxicos (en el caso de acetaminofén y dilantín) o concentraciones subterapéuticas (en el caso del fenobarbital) por interacciones de estas drogas con las enzimas hepáticas.

Trimetoprim-Sulfametoxazole :

Esta combinación brinda acción sinérgica contra un número importante de microorganismos como la *E. coli*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Shigella sp.*, *S. typhi*, *V. cholerae*, *S. piogenes*, *Nocardia asteroides*, *Mycobacterium marinum*, *Chlamidia* y *Pneumocistis carinii*. Cepas con PSA menos predecible son *Citrobacter spp*, *Proteus indol-positivo*, *N. gonorrhoeae*, *S. marcescens*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Brucella spp*. La *Pseudomonas aeruginosa* es resistente. El sulfametoxazole es un análogo estructural del ácido para-aminobenzoico e inhibe la síntesis del ácido dihidrofólico. El trimetoprim actúa primariamente inhibiendo la dihidrofolato-reductasa de las bacterias, previniendo la reducción del ácido dihidrofólico a tetrahidrofólico (48). La proporción de TMP-SMZ es de 1:5 lo que resulta en niveles séricos en la proporción de 1:20. Se absorbe adecuadamente en el TGI después de la administración oral y se alcanzan niveles séricos de 1,0 mcg/ml de TMP y 20 mcg/ml de SMZ por ml a las dos horas de la dosis (115). Las vidas medias de TMP y SMZ son de 15 y 11 horas respectivamente (115). La penetración a otros tejidos y fluidos corporales incluyendo el SNC, aun en ausencia de inflamación meníngea, es adecuada (5). Existen estudios de sus farmacocinéticas por vía parenteral y oral en recién nacidos en los que se demuestra que es una droga segura y poco tóxica en este grupo etario (118); sin embargo, el número de pacientes estudiados es pequeño y los resultados deberán ser repetidos por otros grupos antes de su recomendación indiscriminada en este grupo etario. Se excreta por riñón y debido a que su eliminación se correlaciona fuertemente con el aclaramiento renal, la dosis debe ser modificada cuando el aclaramiento renal de creatinina sea inferior a 30 ml/min. Las reacciones adversas son raras. Aproximadamente el 3% de los pacientes desarrollan trastornos gastrointestinales y brotes cutáneos. Las anomalías hematológicas como anemia, trombocitopenia, neutropenia y aplasia de la médula ósea se reportan aproximadamente en el 0,5% de los pacientes; sin embargo, reportes recientes dan cifras de 72 y 48% cuando se usa por vía endovenosa (5) y oral (7), respectivamente. Las indicaciones clínicas son en niños de dos meses de edad en adelante con infecciones del tracto urinario, otitis media aguda, shigellosis, neumonía por *Pneumocistis carinii* y en exacerbaciones agudas de bronquitis crónica que generalmente son producidas por *H. influenzae* o *S. pneumoniae*.

Antibióticos macrólidos

Eritromicina:

La eritromicina es un agente bacteriostático que actúa por interferencia de la síntesis proteica en forma similar a la del cloranfenicol. Es activa contra la mayoría de las bacterias Gram-positivas incluyendo muchas cepas de estafilococos resistentes a la penicilina. Además, la mayoría de las cepas de *H. influenzae*, *Neisseria sp.*, *B. pertussis*, y *Chlamidia trachomatis* son susceptibles. Rara vez se utiliza por vía parenteral debido a su toxicidad tisular (25). Se distribuye en todo el cuerpo en altas concentraciones pero no alcanza concentraciones adecuadas en el SNC cuando se administra por vía oral (83). Hay varias formas de la presentación oral. En forma de base, y en sales de estearato, estolato y etilsuccinato. El estolato es el que alcanza las concentraciones séricas más altas; sin embargo, no se ha demostrado que esto ofrezca ventaja clínica. La base y la sal del estearato son inestables a pH ácido y su absorción está disminuida en presencia de comida (30). La absorción del estolato no se ve afectada por el contenido gástrico (42). El efecto adverso más frecuente es la irritación gastrointestinal; las reacciones de hipersensibilidad se presentan en menos del 0,5% (25). La hepatotoxicidad se ha asociado más al uso del estolato; se presente aproximadamente entre 10 y 15 días después de haber tomado la droga, se caracteriza por dolor abdominal, vómitos, fiebre, prurito e ictericia, elevación de la bilirrubina, de la fosfatasa alcalina y de las transaminasas. La recuperación es total al suspender la droga. Es el tipo de toxicidad más seria que se ha reportado con esta droga, la incidencia es del 2 - 4% ; menos del 2% de los casos en niños menores de 12 años. Las indicaciones clínicas de la eritromicina son infecciones de tejidos blandos, neumonía por micoplasmas, infecciones por Clamidas, difteria, tosferina, legionelosis, en otitis media aguda dada con una sulfa, en amigdalitis estreptocócica (recordar que 5 - 10% de las cepas son resistentes). La clindamicina y lincomicina son efectivas contra cocos Gram-positivos, principalmente streptococos beta hemolíticos del grupo A, neumococos, y *Staphilococcus aureus*. La clindamicina además es muy activa contra bacterias anaeróbicas, particularmente *Bacteroides sp* resistentes a la penicilina. La lincomicina ha sido sustituida por la clindamicina y su uso en Pediatría se ha abandonado en la mayoría de las instituciones. La clindamicina se distribuye en tejidos blandos, hueso, pulmones, peritoneo; pero no penetra adecuadamente en el SNC (35), por lo que no se debe utilizar en sus infecciones. Se usa en infecciones por anaerobios, infecciones intraabdominales y como droga sustituta para estafilococos en pacientes alérgicos a la penicilina. Se ha demostrado que tanto la clindamicina como la eritromicina son efectivas cuando se usan en dos dosis diarias para la faringitis estreptocócica (23, 24).

Metronidazole:

Es un agente bactericida contra la mayoría de los anaerobios estrictos y protozoarios anaeróbicos incluyendo *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, y *Balantidium coli* (77). Los streptococos anaeróbicos y microaerofílicos a menudo son resistentes; sin embargo, se ha visto que es efectivo *in vitro* contra *Campylobacter fetus* y *Gardnerella vaginalis* (95). En 1981 se efectuaron en Australia estudios de las farmacodinámicas del metronidazole en recién nacidos. Las concentraciones séricas pico fueron de 20 mcg/ml y la vida media de 25 horas (52). Esta droga alcanza concentraciones en LCR de 11 a 18 mcg/ml ya sea administrada por vía oral (28) o parenteral (33), respectivamente. Se recomienda una dosis inicial de 15 mcg/ml IV o VO seguida a las 48 horas, en recién nacidos de pretérmino y a las 24 horas en recién nacidos de término, por dosis de 7,5 mg/kg dadas cada

12 horas en primera semana de vida y de 15 mg/kg/dosis dadas cada 12 horas hasta la cuarta semana de vida, el intervalo después de la cuarta semana de edad será de 8 horas (52). Es la droga de elección en infecciones por anaerobios del SNC. Otras indicaciones podrían ser infecciones intraabdominales severas por anaerobios.

Lista de antimicrobianos más frecuentes usados en Pediatría

Nombre genérico y de patente	Presentación	Ruta de administración	Dosis	Intervalo
Sulfato de amikacina Amikin	recipientes de 0,1; 0,5; 1 g	IV o IM	15-22 mg/kg /día	c/8 h
Trihidrato de amoxicilina, Amoxil, Larotid, Polimox, Robamox, Trimox, Wimox	cáp. 250, 500 mg susp. 125, 250 mg/ 5ml; gotas de 5mg/ml	VO	30-40 mg/kg /día	c/ 8 h
Ampicilina y trihidrato de ampicilina	cáp. 250, 500 mg tab. 125 mg susp. 125, 250, 500 mg/5ml; gotas 100 mg/ml	VO	50-100 mg/kg /día	c/4 - 6 h
Ampicilina sódica Amcill, Omnipen, Pfizerpen-A, Policilina, Pricipen, Supen	recipientes de 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2,4 g	IV o IM	100-200 mg/kg/día	c/4 - 6 h
Azlocilina sódica Azlin	recipientes de 2, 3, 4 g	IV o IM	200-300 mg/kg/día	c/4 - 6 h
Hidrocloruro de bacampicilina, Spectrobid.	Tab. 400 mg (equiv. a 280 mg de ampicilina) susp. de 125 mg/ml	IV	200-300 mg/kg/día	c/4 - 6 h
Carbenicilina disódica Geopen, Piopen	1, 2, 5, 10 g (recipientes)	IV	400-600 mg/kg/día	c/4 - 6 h
Cefaclor Ceclor	cáp. 250, 500 mg susp. 125, 250 mg/ 5 ml	VO	40 mg/kg/día	c/8 h
Cefotaxime Claforan	recipientes de 0,5; 1; 2 g	IV o IM	100-200 mg/kg/día	c/4 - 6 h
Cefazolina sódica Ancef, Kefzol	recipientes de 0,25; 0,5; 1 g	IV o IM	50-100 mg/kg/día	c/8 h
Cefoxitina sódica Mefoxin	recipientes de 1 y 2 g	IV o IM	80-160 mg/kg/día	c/4 - 6 h
Cefuroxime Zinacef	recipientes de 0, 75; 1,5 g	IV o IM	75-150 mg/kg/día	c/8 h
Cefalexina (monohidrato) Keflex	cáp de 0,25; 0,5; 1 g; gotas 100 mg/ml; susp. 125, 250 mg/5 ml	VO	25-50 mg/kg /día	c/6 h

	mg/5 ml			
Cefalotina sódica Keflin	recipientes de 1, 2, 4 g	IV o IM	75-125 mg/ kg/día	c/4 - 6 h
Cloranfenicol Palmitato de cloranfenicol	cáp 250 mg. susp. 150 mg/5 ml	VO	50-100 mg/ kg/día	c/6 h
Succinato sódico de cloranfenicol. Cloromicetina	recipientes de 1 g	IV	50-100 mg/ kg/día	c/6 h
Hidrato hidrocloclorhídri- co de clindamicina Palmito hidrocloclorhídri- co de clindamicina	cáp. de 75-150 mg solución de 75 mg/ 5 ml	VO	10-20 mg/kg /día	c/6 h
Fosfato de clindamicina Cleocin	amp. 0,15; 0,3; 0,6 g	IV o IM	25-40 mg/kg /día	c/6 h
Sulfato de colistina Coli-Micina	susp. 25 mg/5 ml	VO	5-15 mg/kg /día	c/8 h
Monohidrato sódico de dicloxacilina Dicil, Dinapen, Patocil	cáp. 125, 250, 500 mg; susp. 62,5 mg/ 5 ml	VO	12-25 mg/kg /día	c/6 h
Doxiciclina Vibramicina	cáp 50, 100 mg Tab. 100 mg Recipientes de 100, 200 mg	VO IV	5 mg/kg/día 5 mg/kg/día	c/12 h c/24 h
Eritromicina E-micina, ERYC, Eri- Tab, Filmtab, Iloticina, Pediamicina, Roblmicina	cáp., Tab 250 mg Tab 330 mg	VO	40 mg/kg/día	c/6 h
Estolato de eritromicina Ilosone	gotas 100 mg/ml Tab. 500 mg cáp 125, 250 mg Tab. masticables de 125, 250 mg Susp. 125, 250 mg	VO	20-40 mg/ kg/día	c/6-12 h
Etilsuccinato de eritro- cina Pediamicina, Wiamicina, Ery-ped, E.E.S., E-Mycin	gotas 100 mg/ 2,5 ml Tab 400 mg Susp. 200, 400 mg/ 5 ml	VO	40 mg/kg/día	c/6 h
Etilsuccinato de eritro- micina y sulfisoxazole combinados, Pediazole	200 mg eritromicina y 600 mg sulfisoxa- zole/ 5 ml	VO	40 mg/kg/día	c/6 - 8 h
Estearato de eritro- micina Bristomicina, Eritrocín, Ethril, Estearato de Eri- trocin, SK -eritro-	Tab. 250 - 500 mg	VO	20-40 mg/ kg/día	c/6 h

micina

Gentamicina Garamicina, U-Gencin	20, 80 mg (recipien- tes)	IM o IV	5-8 mg/kg/día c/8 h
Sulfato de kanamicina Kantrex, Kebvil	Recipientes de 0,5; 0,75; 1 g cáp. 500 mg	IM o IV VO	15-30 mg/kg c/8 h 150-250 mg/ /día c/1-6 h
Hidrocloruro de lincocina Lincocin	cáp de 250-500 mg sirope de 250 mg/ 5 ml. Recipientes de 0,6 y 3 g	VO IV o IM	5-10 mg/kg/ /día c/8 h 10-20 mg/kg/ /día c/8 h
Meticilina sódica Celbenin, Stafcilina	Recipientes de 1, 4, 6 g	IV o IM	100- 200 mg/ kg/día c/6 h
Metrodinazole Flagil, Metril	Tab. 250-500 mg Recipientes de 500 mg	VO IV	15-35 mg/kg c/8 h /día 30 mg/kg/día c/6 h
Mezlocilina sódica Mezloln	Recipientes de 1, 2, 3, 4 g	IV	200-300 mg/ kg/día c/4 - 6 h
Moxalactam Moxam	Recipientes de 1, 2 g	IV	150-200 mg/ kg/día c/6 - 8 h
Monohidrato sódico de nafcilina Nafcil, Unipen	Tab. 500 mg, cáp 250 mg, solución de 250 mg/5 ml	VO	50-100 mg/kg c/6 h /día
Acido nalidíxico Neg Gram	Tab. 0,25; 0,5; 1 g Susp. 250 mg/ 5 ml	VO	55 mg/kg/día c/6 h
Sulfato de neomicina Micifradin, Neobiotic	Tab. 500 mg Soluc. 125 mg/5 ml Recipientes de 0,5 g	VO IM	50-100 mg/kg c/6 - 8 h /día 5-15 mg/kg c/6 h /día
Netilmicina Netromicina	Recipientes de 50- 100 mg	IV o IM	3-7,5 mg/kg c/8 h /día
Nitrofurantoina Furadantin, Nitrex	Tab. ranuradas de 50-100 mg Susp. 25 mg/ml	VO	5-7 mg/kg/día c/6 h
Nistatina Micostatina, Nilstat	Susp. 100.000 U/ml Tab. 500.000 U	VO	Infantes 2 ml/ c/6 h dosis, niños mayores 4-6 ml o 1 tab/dosis
Oxacilina sódica Bactocil, Prostafilina	Cáp. 250-500 mg Sol. 250 mg/5 ml	VO	50-100 mg/kg c/6 h /día
Oxitetraciclina	Cáp. Tab. 125 250 mg	VO	100-200 mg/ kg/día c/6 h
Penicilina G ben-	Recipientes de	IM	50.00 U/kg 1 dosis

zatina Bicillin, Benzetazil	3 ml			
Penicilina G potásica Pentids, Pfizerpen	Tab. 125, 150, 250 500 mg. Sirope de 125, 250, 500 mg/5 ml	VO	25-50 mg/kg /día	c/6 - 8 h
Penicilina G procaínica Cristicilina, Wycillin	Recipientes de 0,3; 0,6; 1,2; 2,4 U/ml	IM	25.000-50.000 U/kg/día	c/12-24 h
Penicilina G sódica	Recipiente de 5 U/ml	IC o IM	100.000- 50.000 U/kg /día	c/4 h
Penicilina V Betapen, Ledercilina, Pen. Vee, V-Cillin	Tab 125, 250, 500 mg Sol. 125, 250 mg Gotas 125, 250 mg/ 5 ml	VO	25-50 mg/kg /día	c/6 - 8 h
Rifampicina Rifandín, Rimactane	Cáp. 150-300 mg	VO	10-20 mg/kg /día	c/12-24 h
Espectomicina Trobicin	Recipientes de 2 y 4 g	IM	30-40 mg/kg /día	1 dosis
Sulfato de estrepto- micina	Recipientes de 1,5 g	IM	20-30 mg/kg /día	c/12 h
Sulfadiacina	Tab. 0,3 y 0,5 mg	VO	120-150 mg/ kg/día	c/4 - 6 h
Sulfametoxazole Gantanol	Tab. 0,5 y 1 g Susp. 0,5 g/5 ml	VO	50-60 mg/kg /día	c/12 h
Sulfisoxazole Gantrisin	Tab. 0,5 g Susp. 0,5 g/5 ml	VO	120-150 mg/ kg/día	c/4 - 6 h
Ticarcilina disódica Ticar	Recipientes de 1, 3, 6 g	IV	200-300 mg/ kg/día	c/4 - 6 h
Sulfato de tobramicina Nebcin	Recipientes de 20; 80; 1,2 g	IV o IM	3-5 mg/kg/día	c/8 h
Trimetoprim Proloprim, Trimplex	Tab. ranuradas 100 mg	VO	4 mg/kg/día	c/12 h
Trimetoprim-Sulfame- toxazole. Bactrim Septran	Tab. 80 mgTMP /400 SMZ Tab. 160 mg TMP/ 800 SMZ Susp. 40 mgTMP/ 200 SMZ	VO	6-12 mg TMP /30-60 SMZ/ kg/día	c/12 h
Trisulfapirimidinas Terfonil, Neotrizina	Tab. 0,5 g Susp. 0,5 g/5 ml	VO	120-150 mg/ kg/día	c/4 - 6 h

Hidrocloruro de vancomicina. Vancocin	Botella de 10 g	VO	50 mg/kg/día c/6 h
	Recipientes de 500 mg	IV	40 mg/kg/día

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abraham EP: A Glimpse of the early history of the cephalosporins. *Rev. Infect. Dis.* 1: 99, 1979.
- 2.- Anderson KC et al.: Pneumococci relatively resistant to penicilin: A prevalence survey in children. *J. Pediat.* 97: 939, 1980.
- 3.- Appel GB & Neu HC.: The nephrotoxicity of antimicrobial agents. *New Engl. J. Med.* 296: 663, 722, 784, 1977.
- 4.- Appel GB & Neu HC.: Gentamicin in 1978. *Ann. Intern. Med.* 89: 528, 1978.
- 5.- Ardati KO et al.: Intravenous trimethoprim-sulfamethozole in the treatment of serious infections in children. *J. Pediat.* 95: 801, 1979.
- 6.- Arnoff SC et al.: Developments of meningitis during the therapy with cefamandole. *Pediatrics* 67: 727, 1981.
- 7.- Asmar BL et al.: Hematologic abnormalities after oral trimethoprim-sulfamethoxazole therapy in children. *Amer. J. Dis. Child.* 135: 1100, 1981.
- 8.- Atkinson BA: Species incidence, trends of susceptibility to antibiotics in the United States, and minimum inhibitory concentration. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Edited by V Lorian. Baltimore MD, Williams and Wilkins, pp 607-722, 1980.
- 9.- Axline SG et al.: Clinical pharmacology of antimicrobials in premature infants: Ampicillin, methicillin, oxacillin, neomycin, and colistin. *Pediatrics* 39: 97, 1967.
- 10.- Barza M & Miao PVW: Antimicrobial spectrum, Pharmacology and therapeutic use of antibiotics, Part 3: Cephalosporins. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 34: 621, 1977.
- 11.- Bartlett JG: Antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *J. Infect. Dis.* 138: 81, 1978.
- 12.- Bendush CL & Weber R: Ototoxicity: Clinical considerations and comparative information. In Whelton A, and Neu HC (eds): *The Aminoglycosides. Microbiology Clinical Use and Toxicology*. New York, Marcel Dekker pp. 453-486, 1982.
- 13.- Beukelaer MM et al.: Deafness and acute tubular necrosis following parenteral administration of neomycin. *Amer. J. Dis. Child.* 121: 250, 1971.
- 14.- Bluestone CD et al.: Bacampicillin suspension in treatment of acute otitis media in children. *Int. Med. Suppl.* 2: 34, 1982.
- 15.- Boe RW et al.: Serum levels of methicillin and ampicillin in newborn and premature infants in relation to postnatal age. *Pediatrics* 39: 194, 1967.
- 16.- Breen KJ et al.: Neomycin absorption in man. *Ann. Intern. Med.* 76: 211,

1972.

- 17.- Brown JA & Hinshaw HC: Toxic reaction of streptomycin on the eighth nerve apparatus. Proc. Staff Meet Mayo Clin. 21: 347, 1946.
- 18.- Brown WJ & Waatt PE: Susceptibility testing of clinically isolated anaerobic bacteria by an agar dilution technique. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 629, 1980.
- 19.- Burns LE et al.: Treatment of premature infants with oxacillin. Antimicrob. Reports Chemother. 192, 1964.
- 20.- Davis JE et al.: Uremia deafness and paralysis due to irrigating antibiotics. Mol. Pharmacol. 1: 93, 1965.
- 21.- Del Río MA et al.: Pharmacokinetics of cefuroxime in infants and children with bacterial meningitis. Antimicrob. Agents Chemother. 22: 990, 1982.
- 22.- Denny FW et al.: Mycoplasma pneumoniae disease. Clinical spectrum, pathophysiology, epidemiology, and control. J. Infect. Dis. 123: 74, 1971.
- 23.- Derrick CW & Dillon HC: Erythromycin therapy for streptococcal pharyngitis. Amer. J. Dis. Child. 130: 175, 1976.
- 24.- Dillon HC & Derrick CW: Clinical experience with clindamycin hydrochloride. I. Treatment of streptococcal and mixed streptococcal-staphylococcal skin infections. Pediatrics 55: 205, 1975.
- 25.- Dukes MB: Meyler's Side Effects of Drugs. 9th ed. Amsterdam, Excerpta Médica, 1980.
- 26.- Ehrlich J. et al.: Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete. Science 106: 417, 1947.
- 27.- Fabre J et al.: Persistence of sisomicin and gentamicin in renal cortex and medulla compared with other organs and serum of rats. Kidney Int. 10:444, 1976.
- 28.- Feldman WE: Bacteroides fragilis ventriculitis and meningitis. Amer. J. Dis. Child. 130: 880, 1976.
- 29.- Feldman WE et al.: Clinical and pharmacokinetic evaluation of parenteral cefoxitin in infants and children. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 669, 1980.
- 30.- Fraser DG: Selection of an oral erythromycin product. Amer. J. Hosp. Pharm. 37: 1199, 1980.
- 31.- Fu KP & Neu HC: Azlocillin and mezlocillin, new ureidopenicillins Antimicrob. Agents Chemother. 13: 930, 1978.
- 32.- Fu KP & Neu HC: Piperacillin, a new penicillin active against many bacteria resistant to other penicillins. Antimicrob. Agents Chemother. 13: 358, 1978.
- 33.- Garrod LP et al.. Antibiotic and Chemotherapy (ed. 3). Edinburg and London, Churchill Livingstone, 1981.
- 34.- George WL et al.: Beta-lactam antimicrobials for treatment of anaerobic infections. A review of in vitro activity and therapeutic efficacy. In M. Salton and Shockman GD (eds): Beta-lactam Antibiotics. New York, Academic Press, pp 493, 1981.
- 35.- Gilman AG et al.: The pharmacological bases of Therapeutics 6th ed. New

York, Mac Millan Publishing Co, Inc. 1980.

- 36.- Ginsburg CM & McCracken GH: Cefaclor and cefadroxil: A commentary on their properties and possible indications for use in pediatrics J. Pediat. 96: 340, 1980.
- 37.- Ginsburg CM et al.: Report of 65 cases of *Haemophilus influenzae* b pneumonia. Pediatrics 64: 283, 1979.
- 38.- Ginsburg CM et al.: Comparative pharmacokinetics of amoxicillin and ampicillin in infants and children. Pediatrics 64: 627, 1979.
- 39.- Ginsburg CM et al.: Comparative pharmacokinetics of cyclacillin and amoxicillin in infants and children. Antimicrob. Agents Chemother. 19: 1086, 1981.
- 40.- Ginsburg CM et al.: Comparative pharmacokinetics of bacampicillin and ampicillin suspensions in infants and children. Rev. Infect. Dis. 3: 117, 1981.
- 41.- Gold JA et al.: Double-blind clinical trials of oral cyclacillin and ampicillin. Antimicrob. Agents Chemother. 15: 55, 1979.
- 42.- Griffith RS & Black HR: Comparison of blood levels following pediatric suspensions of erythromycin estolate and erythromycin ethy succinate. Clin. Med. 76: 16, 1969.
- 43.- Grossman M & Ticknor W: Serum Levels of ampicillin cephalothin, cloxacillin and nafcillin in the newborn infants. Antimicrob. Agents Chemother. 214, 1965.
- 44.- Grossman M & Ticknor W: High doses of penicillin G in the neonate. Antimicrob. Agents Chemother. 59, 1966.
- 45.- Guevara J, Lizano Cecilia: Porecentaje de Sensibilidad de las cepas aisladas. Estadística Bacteriológica. División de Microbiología-Laboratorio Hospital Nacional de Niños. Jul-Dic. 1982.
- 46.- Herman R & Jick H: Cutaneous reaction rates to penicillins: Oral versus parenteral. Cutis 24: 232, 1979.
- 47.- Huang NN & Hight RH: Comparison of serum levels following the administration of oral and parenteral preparations of penicillin to infants and children. Pediatrics 62: 738, 1978.
- 48.- Hughes WT: Trimethoprim-Sulfamethoxazole. Pediat Clin. N. A. 30: 27, 1983.
- 49.- Hughes O'Gorman DW: Studies on Cloramphenicol. I. Assessment of haemopoietic toxicity. Med. J. Australia 436, 1968.
- 50.- Idsoe O et al.: Nature and extent of penicillin side reactions with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. Bull. WHO 38: 159, 1968.
- 51.- Itasayounguyen S et al.: Tobramycin and gentamicin are equally safe for neonates. Result of a double-blind randomized trial with quantitative assessment of renal function. Pediat. Pharmacol. 2: 143, 1982.
- 52.- Jager-Roman E et al.: Pharmacokinetics and tissue distribution of metronidazole in the newborn infant. J. Pediat. 100: 651, 1982.
- 53.- Jones RN et al.: Cefuroxime, a new parenteral cephalosporin: Collaborative in

- vitro comparison with cephalotin against 5,887 clinical bacterial isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 12: 47, 1977.
- 54.- Kafetzis DA et al.: Clinical pharmacology of cefotaxime in pediatric patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 487, 1981.
 - 55.- Kaplan JM & McCracken GH: Clinical pharmacology of benzathine penicillin G in neonates with regard to its recommended use in congenital syphilis. *J. Pediat.* 82: 1069, 1973.
 - 56.- Kaplan JM et al.: Pharmacologic studies in neonates given large dosages of ampicillin. *J. Pediat.* 84: 517, 1974.
 - 57.- Kauffman RE et al.: Pharmacokinetics of chloramphenicol and chloramphenicol succinates in infants and children. *J. Pediat.* 98: 315, 1981.
 - 58.- Kitzing W et al.: Comparative toxicities of methicillin and nafcillin. *Amer. J. Dis. Child.* 135: 52, 1981.
 - 59.- Klein JO et al.: Levels of penicillin in serum of newborn infants after single intramuscular doses of benzathine penicillin G. *J. Pediat.* 82: 1065, 1973.
 - 60.- Laferriere CI & Marks MI: Chloramphenicol: properties and clinical use. *Pediat. Infect. Dis* 1: 257, 1982.
 - 61.- Lee EL et al.: Intraventricular chemotherapy in neonatal meningitis. *J. Pediat.* 91: 991, 1977.
 - 62.- Leiter F & Price KE: Aminoglycosides under development. In Whelton, A, and Neu HC, (eds): *The aminoglycosides: Microbiology, Clinical Use and Toxicology.* New York, Marcel Dekker, p.p. 29-64, 1982.
 - 63.- Lietman PS: Chloramphenicol and the neonate- 1979 view. *Clin Pharmacol.* 6: 151, 1979.
 - 64.- Marchau B et al.: Diffusion of ceftriaxome (Ro 13-99 04/001) in the cerebrospinal fluid. *Chemotherapy* 27 (Suppl I): 37, 1981.
 - 65.- Mauer SM et al.: Treatment of an infant with severe chloramphenicol intoxication using charcoal-column hemoperfusion. *J. Pediat.* 96: 136, 1980.
 - 66.- McCracken GH: Comparative evaluation of the aminopenicillina for oral use. *Pediat. Infect. Dis.* 2: 317, 1983.
 - 67.- McCracken GH et al.: Intraventricular gentamicin therapy in gram-negative bacillary meningitis of infancy. *Lancet* 1: 787, 1980.
 - 68.- McCracken GH et al.: Pharmacologic evaluation of orally administered antibiotics in infants and children. *Pediatrics* 62: 738, 1978.
 - 69.- McCracken GH & Mize SG: A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in gram-negative meningitis of infancy. Report of the Second Neonatal Meningitis Cooperative Study Group. *Lancet* 1: 787, 1980.
 - 70.- McCracken GH et al.: Clinical pharmacology of penicillin in newborn infants. *J. Pediat.* 82: 692, 1973.
 - 71.- McHenry Mc & Gavan TL: Newer penicillin and cephalosporin antibiotics. *Primary care* 8: 605, 1981.
 - 72.- McLean IW et al.: Susceptibility of microorganisms to chloramphenicol (chloro-

- romycetin). *J. Clin. Invest.* 28: 953, 1949.
- 73.- McLinn SE et al.: Double-blind multicenter comparison of cyclacillin and amoxicillin for the treatment of acute otitis media, *J. Pediat.* 101: 617, 1982.
- 74.- Meyers BR & Hirschman SZ: Antibacterial activity of cefamandole in vitro. *Infect. Dis.* 137: 525, 1978.
- 75.- Moellering RC: Clinical microbiology and the in vitro activity of aminoglycosides. In Whelton A, and New HC (eds): *The aminoglycosides Microbiology, Clinical Use and Toxicology*. New York, Marcel Dekker, p.p. 65-95, 1982.
- 76.- Mohs E: Infectious diseases and health in Costa Rica, the development of a new paradigm. *Ped. Infect. Dis.* 1: 212, 1982.
- 77.- Molavi A et al.: *Med. Clin. N. A.* 66: 121, 1982.
- 78.- Murray BE & Moellering RC: Cephalosporins. *Ann. Rev. Med.* 32: 559, 1981.
- 79.- Nelson JD: Cefuroxime: a cephalosporin with unique applicability to pediatric practice. *Pediat. Infect. Dis.* 2: 394, 1983.
- 80.- Nelson JL et al.: Oral antibiotic therapy for skeletal infections of children. *J. Pediat.* 92: 131, 1978.
- 81.- Nelson JD & Hieber JP: A pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. *New Engl. J. Med.* 297: 410, 1977.
- 82.- Nelson JD et al.: Clinical pharmacology and efficacy of ticarcillin in infants and children. *Pediatrics* 61: 858, 1978.
- 83.- Nicholas P: Erythromycin: Clinical Review. I. *Clinical Pharmacology*, N. Y. State J. Med. 77: 2088, 1977.
- 84.- Neu HC: A review and summary of the pharmacokinetics of cefoperazone: A new extended-spectrum beta-lactam antibiotic. *Ther. Drug Monit.* 3:121, 1981.
- 85.- Neu HC: Structure activity relations of new B-lactam compounds and in vitro activity against common bacteria. *Rev. Infect. Dis.* (In Press).
- 86.- Neu HC & FU KP: Cefuroxime, a beta-lactamase-resistant cephalosporin with a broad spectrum of Gram-positive and-negative activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 657, 1978.
- 87.- Neu HC & N.A. Labthavikul P: Combination of mezlocillin and azlocillin with cephalosporin antibiotics: cefoxitin, cefoperazone, cefotaxime, and moxalactam. *J. Antimicrob. Chemother.* 9 (Suppl A): 101, 1982.
- 88.- O'Conner WJ et al.: Serum concentration of nafcillin in newborn infants and children. *Antimicrob. Agents Chemother.* 188, 1964.
- 89.- O'Callaghan CH & Greene DS: Description and classification of the newer cephalosporins and their relationships with the established compound. *J. Antimicrob. Chemother.* 5: 635, 1979.
- 90.- Odio CM et al.: Nephrotoxicity associated with vancomycin-aminoglycoside therapy in four children. *J. Pediat.* (In Press).
- 91.- Odio CM et al.: Vancomycin in prophylaxis for cerebrospinal fluid shunt procedures. *J. Infect. Dis. Child.* (In Press).

- 92.- Odio CM et al.: Pharmacokinetic properties of mezlocillin in newborn infants. *Antimicrob. Agents Chemother.* (in Press).
- 93.- Pancoast SJ et al.: Clinical evaluation of piperacillin in therapy of infection. *Arch. Intern. Med.* 141: 1447, 1981.
- 94.- Parry MF & Neu HC: The safety and tolerance of mezlocillin. *J. Antimicrob. Chemother.* 9 (Suppl A): 273, 1982.
- 95.- Pfeifer A. et al.: Nonspecific vaginitis: Role of *Haemophilus vaginalis* and treatment with metronidazole. *New Engl. J. Med.* 298: 1429, 1978.
- 96.- Prince AS & Neu HC: Use of piperacillin in the therapy of acute exacerbations of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *J. Pediat.* 97: 148, 1980.
- 97.- Prince AS & Neu HC: New penicillins and their use in Pediatrics. *Pediatr. Clinics N.A.* 30: 3, 1983.
- 98.- Radetsky MS et al.: Multiphy resistant pneumococci causing meningitis: Its epidemiology within a day-care center. *Lancet* 2: 771, 1981.
- 99.- Rahal JJ & Simeberkoff MS: Bactericidal and bacteriostatic action of chloramphenicol against meningeal pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 16: 13, 1979.
- 100.- Renlund M & Oettay O: Pharmacokinetics and clinical efficacy of cefuroxime in the newborn period. *Proc. Roy. Soc. Med.* 70 (Suppl 9): 179, 1977.
- 101.- Reporte directo de la Lilly Research Laboratories.
- 102.- Roberts MC et al.: Characterization of chloramphenicol acetyltransferase variants. *Eur. J. Biochem.* 100: 609, 1979.
- 103.- Ross S et al.: The use chloromycetin palmitate in infants and children: A preliminary report. *Antibiot. Chemother.* 11: 199, 1952.
- 104.- Sabath LD et al.: A new type of penicillin resistance of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1: 443, 1977.
- 105.- Sarff LD: Nafcillin pharmacokinetics in neonates: Dosage recommendations. Presented to the Nineteenth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston, Oct. 1979.
- 106.- Scarff LD & McCracken GH: Methicillin-associated nephropathy or cystitis. *J. Pediat.* 90: 1031, 1977.
- 107.- Sarff LD et al.: Clinical pharmacology of methicillin in neonates. *J. Pediat.* 90: 1005, 1977.
- 108.- Schadd UB et al.: Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. *J. Pediat.* 96: 119, 1980.
- 109.- Schaad UB et al.: Pharmacology and efficacy of vancomycin for staphylococcal infections in children. *Rev. Infect. Dis.* 3 (Suppl): S 282, 1982.
- 110.- Schaad UB et al.: Clinical evaluation of a new broad-spectrum oxa-beta-lactam antibiotic, moxalactam in neonates and infants. *J. Pediat.* 98: 129, 1981.
- 111.- Schaad UB & Stoeckerl K: Single-dose pharmacokinetics of ceftriaxone in infants and young children. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 248, 1982.

- 112.- Shelton S et al.: In vitro susceptibilities of gram-negative bacilli from pediatric patients to moxalactam, cefotaxime, RO 13-9904, and other cephalosporins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18: 476, 1980.
- 113.- Sheng KT et al.: Serum concentrations of cephalothin in infants and children and placental transmission of the antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 200, 1964.
- 114.- Shaw WV: Comparative enzymology of chloramphenicol resistance. *Ann. NY Acad. Sci.* 182: 234, 1971.
- 115.- Siegen JD et al.: Recurrent infection associated with penicillin-tolerant group B streptococci: A report of two cases. *J. Pediat.* 99: 920, 1981.
- 116.- Smith CR et al.: Controlled comparison of amikacin and gentamicin. *New Engl. J. Med.* 296: 349, 1977.
- 117.- Smith CR et al.: Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *New Engl. J. Med.* 302: 1106, 1980.
- 118.- Springer CL et al.: Pharmacology of trimetoprim-sulfamethoxazole in newborn infants. *J. Pediat.* 100: 647, 1982.
- 119.- Tarpay MM et al.: Antimicrobial susceptibility testing of *Streptococcus pneumoniae* by micro-broth dilution. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18: 570, 1980.
- 120.- Tetzlaff TR et al.: Otitis media in children less than 12 weeks of age. *Pediatrics* 59: 827, 1977.
- 121.- Tuomanen EI et al.: Oral chloramphenicol in the treatment of *Haemophilus influenzae meningitis*. *J. Pediat.* 99: 968, 1981.
- 122.- Wallerstein RO et al.: Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA* 208: 2045, 1969.
- 123.- Walker SH & Gahol VP: Pharmacokinetics of cefamandole in infants and children. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 315, 1978.
- 124.- Wilson HD & Haltalin KC: Ampicillin in *Haemophilus influenzae meningitis* *Amer. J. Dis. Child.* 29: 208, 1975.
- 125.- Wilson WR et al.: Infective endocarditis: Therapeutic considerations. *Amer. Heart J.* 100: 689, 1980.
- 126.- Williamson R et al.: In vivo interaction of B-lactam antibiotics with penicillin-binding proteins of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18: 29, 1980.