

# ENFOQUE CRITICO DEL USO DE AMPICILINA MAS CEFOTAXIMA COMO TRATAMIENTO EMPIRICO INICIAL PARA SEPSIS NEONATAL PRECOZ

**Dr. Javier María Casellas**

Ex-Fellow de Infectología FUNCEI-Garrahan.

Infectólogo pediatra del Servicio de Infectología del Hospital Central IPS.

## Introducción

El manejo de la sepsis neonatal precoz (aquella que aparece antes del cuarto día de vida) es problemático ya que se trata de una enfermedad que puede comenzar con síntomas mínimos e inespecíficos. Tiene, además, una *incidencia* relativamente baja que va desde 1 a 5 hasta aproximadamente 20 sepsis cada 1.000 recién nacidos (RN) vivos (el valor mayor corresponde a menores de 1.500 gramos).<sup>(1-6)</sup>

Habitualmente se presenta como una enfermedad multisistémica, siendo los microorganismos responsables adquiridos a través del canal del parto.

La *mortalidad* varía, en los diferentes trabajos sobre este tema, entre 15-50%.<sup>(7-9)</sup>

Se estima que entre 11 y 23 RN no infectados reciben tratamiento antibiótico (ATB) en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) por cada sepsis comprobada.

Debido al alto riesgo de mortalidad es que, finalmente, se medican más RN de los que en realidad tienen sepsis.<sup>(10)</sup>

Las dificultades para *identificar* con precisión a los RN que tienen sepsis han dado a lugar a que se valoren muchas pruebas coadyuvantes que pueden indicar infección, pero que no identifican al agente causal. Debido a la gravedad de esta enfermedad, es sumamente importante que estas pruebas coadyuvantes no permitan que pasen casos inadvertidos (*sensibilidad* 100%) y que excluyan de manera convincente sepsis cuando en realidad la enfermedad no está presente (alto *valor predictivo negativo*). Para alcanzar estos objetivos, es necesario estar dispuesto a tratar algunos lactantes que en realidad no están infectados (aceptar baja especificidad y bajo valor predictivo positivo). Hasta el presente, no existe una sola determinación que tenga la adecuada

da sensibilidad y especificidad que permita hacer un diagnóstico rápido. Quizás podrían aproximarse a este ideal la *combinación de varios estudios*: relación neutrófilos inmaduros totales/neutrófilos maduros totales, micro-eritrosedimentación, proteína C reactiva cuantitativa, número total de neutrófilos, examen con tinción de Gram del buffy-coat –capa GB en centrifugado–, entre los más sensibles y específicos.<sup>(11)</sup>

En consecuencia, muchos RN van a ser tratados con ATB aún cuando no estén infectados por el hecho de presentar sintomatología compatible con sepsis bacteriana.

El esquema ATB a utilizar y los efectos de éste sobre el medio ambiente de la UCIN serán motivo de discusión de esta revisión.

## Sepsis neonatal precoz: Punción lumbar (PL) y su influencia en el Tratamiento empírico inicial (TEI)

Por lo expuesto, queda claro que tanto el médico neonatólogo como el infectólogo pediatra dependen aún de la adecuada valoración de los *factores de riesgo* para sepsis (obstétricos y neonatales) y de un buen *examen físico* para detectar a aquellos RN que merecen tratamiento ATB, de los que no.<sup>(8)</sup>

Es sabido que a todo RN que se trate por sepsis debería realizársele punción lumbar (PL), pero debido a la gravedad con que se presenta la sepsis en estos pacientes es que muchas veces queda relegado este procedimiento para cuando se establezca el cuadro clínico.<sup>(9, 12)</sup>

Debido a que la incidencia de *meningitis neonatal* durante la primera semana de vida es menor a 1 cada

**De todas las PL realizadas durante la primer semana de vida sólo 0 a 1,9% son positivas en el cultivo.**

1.000 RN vivos (rango de 0,12-0,7%) es que menos del 3% de todos los RN evaluados por sepsis presentan meningitis. Aún más, de todas las PL realizadas durante la primer semana de vida sólo 0 a 1,9% son positivas en el cultivo (se dice que habría que punzar a 50 RN con sospecha de sepsis para diagnosticar una meningitis neonatal).

Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la incidencia de meningitis es diez veces mayor en RN de muy bajo peso al nacer.<sup>(12)</sup>

Sumado a la baja incidencia de la meningitis (pero con una alta morbi-mortalidad) en la sepsis neonatal precoz se agregan otros factores que hacen de la PL un tema de discusión actual entre los expertos en el manejo de esta entidad, y son:

- La tasa de PL traumática y/o no exitosa es alta, alcanzando hasta el 50% de los procedimientos.
- Entre 15 a 29% de los LCR con cultivo positivo tienen citoquímico inicial normal.
- Entre 15 a 55% de las meningitis confirmadas con directo y/o cultivo positivo tienen hemocultivos negativos.
- Un porcentaje no despreciable de meningitis a bacilos GRAM negativos (BGN), pueden tener citoquímico inicial normal con repunción a las 48 hs mostrando LCR patológico.<sup>(13-16)</sup>

Ante estos inconvenientes para descartar con certeza meningitis, tenemos que orientar nuestra terapéutica basándonos inicialmente en la *clínica y factores de riesgo para sepsis*, ya que la mayoría de los pacientes están inestables en su primer examen clínico y/o hubo dificultades técnicas para realizar la PL.

Por lo tanto, el esquema ATB inicial debería contemplar la posibilidad de meningitis hasta que pueda descartarse la misma o podamos definir si nuestro paciente tiene alto o bajo riesgo de padecerla en base a la clínica, hemocultivos y datos complementarios de laboratorio. El esquema ATB elegido deberá ser modificado (si es posible) cuando se logre definir esta situación planteada.

Es motivo de discusión actual, también, el rol de la PL para RN asintomáticos con factores de riesgo.<sup>(11-16)</sup>

En el paciente con hemocultivo positivo debe descartarse siempre meningitis, e igualmente en aquél con hemocultivo negativo tratado como sepsis

y asumido como tal durante su evolución posterior. Esta PL se realiza a los fines de definir duración y espectro del tratamiento ATB y poder pesquisar complicaciones, brindando al paciente un seguimiento adecuado.

## Tratamiento empírico inicial (TEI): ¿cuál y por qué?

Para decidir cuál debería ser el esquema ATB a utilizar en aquel RN que se trate por sepsis al cual no se le haya realizado PL (no pudiéndose descartar meningitis), primero hay que

definir que significa TEI:

- En el TEI el esquema ATB debe cubrir al menos el 90% de los microorganismos considerados como posibles responsables de la infección.

Cuando se trata de meningitis uno busca una cobertura que se acerque al 100%.

- La duración del TEI debe ser de 48-72 hs y al cabo de ese tiempo deberán evaluarse clínica y cultivos. De acuerdo a estos datos se ajustará tratamiento ATB, *intentando no transformar sistemáticamente TEI en tratamiento definitivo*.
- Si se documenta microorganismo se adecuará ATB según sensibilidad y foco utilizando la droga más efectiva, de menor toxicidad y si es posible menor costo.<sup>(17)</sup>

La elección del ATB para el TEI deberá basarse en el conocimiento de los agentes causales, su sensibilidad a los antibióticos y fundamentalmente su pasaje al LCR.

Para el TEI de la sepsis neonatal precoz es necesario cubrir enterobacterias, *Streptococcus Grupo B* (agalactiae), *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus spp.*, entre los microorganismos patógenos más frecuentes. Se reporta con una frecuencia creciente a *Haemophilus influenzae* como causante de sepsis precoz, fundamentalmente en RN menores de 1.500 gramos, por lo que debería incluirse para el análisis del TEI.<sup>(6,9)</sup>

La combinación de Ampicilina más Gentamicina (G) cubre todos estos microorganismos aunque las enterobacterias (*E. coli*, *K. pneumoniae*) y *H. influenzae* presentan, en nuestro

medio, resistencia elevada a Ampicilina. Se ha reportado una resistencia de aproximadamente 60% y 30% para este ATB en *E. coli*, *K. pneumoniae* y *H. influenzae*, respectivamente.<sup>(18)</sup>

Debido al aumento de la resistencia ATB en estos

**EL esquema ATB inicial debería contemplar la posibilidad de meningitis hasta que pueda descartarse la misma.**

**En el TEI el esquema ATB debe cubrir al menos el 90% de los microorganismos considerados como posibles responsables de la infección.**

microorganismos, y al temor de no cubrir adecuadamente un probable foco meníngeo al utilizar ampicilina más G es que actualmente algunos autores sugieren el uso de ampicilina más Cefotaxima (Ctx) para el TEI de la sepsis neonatal precoz (sabiendo lo importante que son las primeras 48 horas en el pronóstico de una meningitis).<sup>(19, 20)</sup>

El uso de la combinación de Ampicilina más G podría ser adecuada en la mayoría de las circunstancias, excepto que se tratara de sepsis con meningitis a BGN donde Ctx sería el ATB de elección por lo siguiente:

La penetración de la G al LCR es relativamente alta, variando entre 15 a 25% de los niveles séricos. Para obtener una adecuada curva de letalidad o mortalidad se requieren concentraciones de G en LCR que superen 5 a 30 veces la CBM (concentración bactericida mínima), dependiendo este último punto del microorganismo de que se trate. El *cociente terapéutico* –relación entre la concentración de ATB en el foco y la CIM (concentración inhibitoria mínima)– estrecho de este agente ATB, sin embargo, previene la posibilidad de alcanzar concentraciones útiles en el LCR. Esto, junto con su pobre actividad en un LCR purulento ha limitado el uso clínico de la G como tratamiento único en meningitis por bacilos Gram negativos.<sup>(16,18,21,22)</sup>

Existen trabajos experimentales utilizando dosis únicas de G en meningitis a E. coli donde se lograron muy buenos cocientes terapéuticos; desgraciadamente esta modalidad no ha sido probada aún en humanos.<sup>(23,24)</sup>

Es sabido que el uso de G por más de tres días puede seleccionar en el intestino del recién nacido cepas de BGN resistentes al aminoglucósido administrado; se trata además de un ATB que requiere de monitorización de niveles séricos, y resulta potencialmente nefrotóxico.<sup>(25, 26, 27)</sup>

La *elección* de uno u otro esquema depende de:

- 1) Incidencia de bacilos Gram negativos como causa de sepsis precoz en nuestro medio.
- 2) Frecuencia de meningitis a BGN dentro de esta población citada.
- 3) Incidencia de resistencia a ampicilina entre estos BGN.<sup>(9, 12, 25)</sup>

Ahora bien, si decidiéramos utilizar Ctx deberíamos tener presente

que existe la posibilidad de seleccionar resistencia a este ATB en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), provocando un problema epidemiológico potencialmente grave.<sup>(26-33)</sup>

Existen sin embargo características que hacen de la Ctx un ATB alternativo interesante, y éstas son:

- 1) Fácil administración (EV y cada 12 horas).
- 2) Menor toxicidad que los aminoglucósidos por lo que no precisa de monitorización de niveles séricos.
- 3) Buen pasaje al LCR.
- 4) Eficacia clínica comprobada para tratar meningitis a BGN susceptibles.

La eliminación por la vía biliar de la Ctx es de 5%, siendo 0,1-0,5 la relación concentración biliar/suero (para la Ceftriaxona es de 10, para la Ampicilina es de 2 y para la Gentamicina es de hasta 0,6).<sup>(34)</sup>

Si bien algunos autores reportan aumento de infecciones en la UCIN por Enterobacter sp. por la utilización de Ctx, otros trabajos no lo demuestran. Es más, las tasas reportadas de sobreinfección y colonización, cuando se administra Ctx, son de 1,2 a 1,6%.<sup>(19, 34-37)</sup>

Debido a la baja eliminación biliar de la Ctx, el tiempo de uso, la falta de política de restricción antibiótica y el inadecuado control de infecciones pasarían a ser tres factores muy importantes en la selección de cepas resistentes.<sup>(30)</sup>

Ahora bien, la diseminación de estas cepas de BGN resistentes a Ctx ¿se debe simplemente al uso de estos antibióticos o se debe a mecanismos que involucran la diseminación horizontal junto al uso prolongado de Ctx en esta UCIN?

El uso de Ctx sería adecuado o inadecuado dependiendo de las diferentes circunstancias clínicas. Teniendo como premisa suspender su uso cuando pueda utilizarse otra combinación que se adapte al cuadro clínico, es que se analizan las diferentes *situaciones clínicas* donde habitualmente se utiliza esta cefalosporina:

- a) Sepsis con meningitis a BGN sensible a Ctx (adecuado uso de Ctx).
- b) Sepsis con meningitis con hemocultivos negativos (< 20% de los casos) (adecuado uso de Ctx).<sup>(9)</sup>

***El uso de la combinación de Ampicilina más G podría ser adecuada en la mayoría de las circunstancias, excepto que se tratara de sepsis con meningitis a BGN donde Ctx sería el ATB de elección.***

***Si decidiéramos utilizar Ctx deberíamos tener presente que existe la posibilidad de seleccionar resistencia a este ATB en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).***

- c) Sepsis *sin* meningitis por microorganismo sensible a ampicilina más G o cuadro clínico asumido como sepsis con PL normal y con cultivos negativos (*inadecuado uso de Ctx*).
- d) Sospecha clínica de sepsis que se descarta por cultivos y revaloración clínica a las 48-72 horas de iniciado el antibiótico con diagnóstico alterno firme no infeccioso (*inadecuado uso de Ctx*).
- e) Foco no meníngeo tratable con esquema de ampicilina más G (Ejemplo: neumonía neonatal precoz) (*inadecuado uso de Ctx*).

Convergamos que los puntos a y b no son los más frecuentes en la práctica diaria por lo que el uso prolongado de Ctx es generalmente inadecuado. <sup>(9,12,19,25)</sup>

## Influencia del esquema antibiótico elegido en la epidemiología de la UCIN

Como consecuencia del uso inadecuado y prolongado de Ctx se seleccionarían potencialmente cepas de BGN resistentes al ATB que el paciente reciba. <sup>(20,34)</sup>

Esta portación de cepas resistentes a Ctx puede traer tres consecuencias graves:

- 1) Para el caso índice (aquel que recibe la Ctx) que podría sufrir potencialmente invasión por estas cepas (traslocación, enterocolitis necrotizante, etc.) favorecido por la invasividad a la que se ve sometido en la UCIN. <sup>(26)</sup>
- 2) Diseminación de estas cepas resistentes en la UCIN, debido a un mal control del lavado de manos, desde el caso índice a otros recién nacidos de la unidad. Esta transmisión horizontal se ve aumentada si hay sobrepoblación de la UCIN, relación inadecuada del número de enfermera-paciente (< 1:1) e incumplimiento de las precauciones universales. <sup>(31-33)</sup>
- 3) Como consecuencia de la colonización generalizada, (por los motivos expuestos en el punto 2) la probabilidad de *sepsis tardía* (aquella que aparece a partir de los 5 días de vida) en los RN de la UCIN por cepas de BGN resistentes a Ctx (ver más adelante), aumenta. <sup>(26,27)</sup>

**El uso prolongado de Ctx es generalmente inadecuado.**

**La diseminación de cepas resistentes depende del tiempo que esté presente el antibiótico en cuestión en el intestino y la facilidad con que sean transmitidos horizontalmente.**

Podríamos formularnos ahora las siguientes preguntas:

*¿Qué posibilidad existe de que un antibiótico utilizado para sepsis precoz modifique la sensibilidad de los agentes causantes de esta entidad?*

Ninguna, salvo que la madre recibiera previo al parto un curso prolongado de Cefalosporinas de tercera generación o que sufriera procedimientos invasivos con hospitalización previo al parto que predispongan a colonización con flora intrahospitalaria.

*¿Qué posibilidad existe de que este uso de Ctx seleccione cepas resistentes que modifiquen la sensibilidad de los agentes etiológicos de sepsis neonatal tardía intrahospitalaria (aparición a los cinco o más días de vida)?*

Es alta si:

- Uso irracional y prolongado de antibióticos.
- TEI se transforma sistemáticamente en esquema definitivo sin mediar revaloración de cultivos y clínica en forma adecuada.
- No se cumplen con las precauciones universales. Inadecuado cumplimiento del lavado de manos.
- Sobrepoblación de pacientes y número insuficiente de enfermeras en una unidad con uso indiscriminado de Ctx.
- Prolongación innecesaria de la internación en la UCIN de pacientes que recibieron cursos prolongados de Ctx. <sup>(28,32,33)</sup>

Resumiendo, la diseminación de cepas resistentes depende del tiempo que esté presente el antibiótico en cuestión en el intestino y la facilidad con que sean transmitidos horizontalmente.

## ¿Existe realmente justificación para el uso de Cefotaxima en sepsis neonatal precoz?

Como se dijo anteriormente, la elección de la combinación ATB para el TEI dependerá entre otras circunstancias de la incidencia de los BGN como causa de sepsis neonatal precoz y la resistencia que presenten estos microorganismos a la ampicilina en nuestro medio (que no es necesariamente es igual a la de EE.UU.).

De tratarse de una sepsis a BGN

sólo sensibles a gentamicina la posibilidad de que el tratamiento falle si hay meningitis acompañante, es posible, teniendo en cuenta los siguientes datos:

- Como consecuencia de la baja frecuencia con que se presenta la meningitis en sepsis precoz (0,13 a 0,7 cada 1.000 recién nacidos vivos), en una maternidad con 7.000 partos al año (aproximadamente 20 por día) se verían entre 1 y 5 casos de meningitis asociadas a sepsis precoz por año.<sup>(9,12,25)</sup>
- Sabiendo que los BGN representan al menos el 20% de las meningitis neonatales (en nuestro medio, Latinoamérica) veríamos entonces, al menos 1 caso de meningitis por BGN al año en nuestra maternidad con 7.000 partos anuales.<sup>(18-40)</sup>
- Si los BGN responsables de sepsis precoz en nuestro medio son resistentes en un 60-80% a la ampicilina entonces, 0,6 a 0,8 meningitis al año podrían no responder a ampicilina más G. Dicho de otra manera, equivale a que 12-16% de las meningitis precoces tendrían un TEI inadecuado. Si esto lo expresamos en pacientes/año sólo serían 1 cada 2 años, pero teniendo en cuenta la baja frecuencia de la meningitis en sepsis precoz un 15% de falla probable resulta demasiado alto para este foco. Todo depende del riesgo que uno quiera asumir.<sup>(5,18,37)</sup>
- El utilizar ampicilina + Ctx durante las primeras 48-72 horas permitiría tener tiempo de definir si nuestro paciente tiene o no riesgo de meningitis en base al resultado de los hemocultivos, presencia de foco y la evolución clínica. Mientras tanto, cubriríamos adecuadamente la posibilidad de un foco meníngeo no evaluado aún. Con los resultados de los cultivos a las 72 horas se deberá adecuar el esquema ATB a seguir.

### **¿Cuál sería entonces el impacto epidemiológico si uno se inclina por uno u otro esquema ATB?**

Aún utilizando diferentes esquemas ATB se describe una casuística similar de microorganismos responsables de *sepsis tardía* (*Staphylococcus coagulasa negativo* y *Candida sp*) en aquellas UCIN que cumplen con un adecuado control de infecciones, que cuentan con un adecuado nivel de comple-

jididad y que siguen una política de uso racional de ATB.<sup>(5)</sup>

Cuando en estos u otros centros no se cumplen estas condiciones surgen los bien conocidos brotes de infecciones por BGN multirresistentes (*Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, entre los más frecuentes).<sup>(9,12,19,25,26)</sup> Esto confirma que otros factores además del ATB que usemos como TEI para sepsis precoz van a favorecer el aumento de las infecciones debidas a cepas con alta resistencia antibiótica en la UCIN y la modificación de estos factores es más importante que las 72 horas durante las cuales se administra ese TEI.

Se podría concluir, por lo tanto, que podrían existir razones para el uso de la combinación de ampicilina más Ctx en el TEI para sepsis neonatal precoz.

El uso de esta combinación necesitará de la *reevaluación de nuestra conducta a las 48-72 horas* de tratamiento ATB en base a la clínica y la microbiología, pudiendo así tomar decisiones más adecuadas y con menos impacto epidemiológico en nuestro lugar de trabajo.

Serán bien recibidas nuevas modalidades terapéuticas para el tratamiento de la sepsis precoz que nos

permitan utilizar con mayor seguridad ampicilina + G en nuestros pacientes RN con sospecha de sepsis, hasta tanto pueda determinarse la necesidad de realizar o no la PL.

**Otros factores además del ATB que usemos como TEI para sepsis precoz van a favorecer el aumento de las infecciones debidas a cepas con alta resistencia antibiótica en la UCIN.**

### **Bibliografía**

1. Hodgman J. Sepsis in the neonate. *Perinatol Neonatol* 1981; 5: 45.
2. Tessin Y, Trollfors B, Thiringer K. Incidence and etiology of neonatal septicemia and meningitis in Western Sweden 1975-1986. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1023.
3. McCracken GH Jr and Shinefield HR. Changes in the pattern of neonatal septicemia and meningitis. *Am J Dis Child* 1966; 112: 33.
4. Baley JE. Neonatal sepsis. The potential for immunotherapy. *Clin Perinatol* 1988; 15: 755-771.
5. Glandstone IM, Ehrenkranz RA, Edberg SC and Baltimore RS. A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 819-25.
6. Stoll BJ, Gordon T, Korones S et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report

- from the National Institute of Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*, June 1996.
7. Pyati SP, Pildes RS, Ramamurphy RS et al. Decreasing mortality in neonates with early-onset group B streptococcae infection. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 177.
  8. Gerdes JS. Método clínico-patológico para diagnóstico de sepsis neonatal. En: *Clínicas de Perinatología*, vol 2. Ed. Interamericana, 1991: 365-386.
  9. Klein JO. Neonatal Sepsis. *Sem Pediatr Infect Dis* 1994; 5: 3-9.
  10. Philip AGS, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatr* 1980; 65: 1036.
  11. Rodwell RL, Kolic A, Tudehope D. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988; 12: 761.
  12. Klein JO and Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: *Infections of the fetus and the newborn infant*. In: Remington and Klein. WB Saunders, Ed. 1995. Cap. 21.
  13. Fielkow S, Reuter S, Sammelpgottoff. Cerebrospinal fluid examination in symptom-free infants with risk for infection. *Pediatr* 1991; 119: 971-73.
  14. Sarman G, Moise A, Edwards MS. Meningeal inflammation in neonatal gram negative bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 701-704.
  15. Holliday HL. When to do a lumbar puncture in the neonate. *Arch Dis Child* 1989; 64: 313-316.
  16. Wiswell TE, Bauingart S, Gannon C, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: Will meningitis be missed? *Pediatr* 1995; 95: 803-806.
  17. Stamboulian D. En: *Guía Práctica de Antimicrobianos*, 1994. Ed. FUNCEI. Principios generales de antibioticoterapia. Págs. 1-6.
  18. Prof. José M. Casellas. Resistencia a Antimicrobianos en el Cono Sur Americano. *La Gaceta del Cindim (B.A.)*, vol nº 2, 1996.
  19. Spritzer R et al. Five years of Cefotaxime use in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 92-96.
  20. Bryan CS; John JF; Pai S; Austin TL. Gentamicin vs Cefotaxime for therapy of neonatal sepsis. *Am J Dis Child* 1985; 139: 1086-9.
  21. Scheld WM, Tauber MG, Zok O and Sande MA. The influence of dosing schedules and cerebrospinal fluid activity on the therapy of bacterial activity on the therapy of bacterial meningitis. *J Antimicrobial Chemother* 1985; 15: 303-12.
  22. Tausbaugh LJ, and Sande MA. Factors influencing the therapy of experimental *Proteus mirabilis* meningitis in rabbits. *J Infect Dis* 1978; 137: 251-260.
  23. Scheld WM, Brown Rs Jr, and Sande MA. Comparison of netilmicin and gentamicin in the therapy of experimental *E.coli* meningitis. *Antimicrob Agents and Chemother* 1978; 13: 899-904.
  24. Ahmed A, Paris MM, Trujillo M, Hickey Sm, Wubbel L, Shelton SL and Mc Cracken Gh Jr. Once daily gentamicin therapy for experimental *Escherichia coli* meningitis. *Antimicrob Agents and Chemother* 1997; 41: 49-33.
  25. Nelson JD. Therapy for neonatal sepsis. *Sem Pediatr Infect Dis* 1994; 5: 15-20.
  26. Tullus K, Berglund B, Fryklund B, Kuhn I, Burman LG. Epidemiology of fecal strains of the family Enterobacteriaceae in 22 neonatal wards and influence of antibiotic policy. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1166-70.
  27. Isaacs D, Carlerson J, Hope PL, Moxon ER. Factors influencing colonisation with Gentamicin resistant Gram negative organisms in the neonatal unit. *Arch Dis Child* 1988; 63: 533-35.
  28. Tancrede CH, Andremont AO, Leonard FC. Epidemiology of Enterobacteria resistant to Cefotaxime in hospital. *J Antimicrob Chemotherapy* 1984; 14: 53-7.
  29. Saravolatz LD, Arking L, Pohlod ML, Fisher EJ; Borer R. An outbreak of Gentamicin-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Analysis of control measures. *Infect Control* 1984; 5: 79-84.
  30. Sunakawa K, Akta H, Iwata S, Sato Y. The influence of Cefotaxime on intestinal flora and bleeding diathesis in infants and neonates, compared with other Beta-Lactams. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14 (suppl.): 317-324.
  31. Haley RW, Bregman DA. The role of understaffing and overcrowding in recurrent outbreaks of staphylococcal infection in neonatal special-care baby unit. *J Infect Dis* 1982; 145: 875-885.
  32. Isaacs D, Wilkinson AR, Moxon ER. Surveillance of colonisation and late onset of septicemia in neonates. *J Hosp Infect* 1987; 10: 114-119.
  33. Goldman DA, Leclair J, Macone A. Bacterial colonisation of neonates admitted to an intensive care environment. *J Pediatr* 1978; 93: 288-293.
  34. García Rodríguez JA, Sanchez García JE, Sanchez García E, Fresnadillo MaJ. Cefotaxima: Presente y perspectivas de futuro tras 15 años de experiencia. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 67-73.
  35. Lambert-Zechovsky N, Binsen B, Augard Y, Mathieu H. Impact of Cefotaxime in the fecal flora in children. *Infection* 1985; 13: s140-44.
  36. Dra. Ma. Alda Sarubbi. Infectóloga Pediatra de la Maternidad R. Sardá de Buenos Aires (Comunicación personal).
  37. Mc Cracken GH Jr. Current management of bacterial meningitis infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 169-174.