

J. Arístegui Fernández, J.M. Corretger  
 Rautet, M.J. García de Miguel, F. García  
 Martín, A. García Mauricio, C. Rodrigo  
 Gonzalo de Liria, J. Ruiz Contreras

*An Esp Pediatr 1999;50:525-530.*

En los últimos años han sido numerosos los avances que se han registrado en el campo de la infectología pediátrica, tanto desde el punto de vista clínico, como diagnóstico o terapéutico. En el presente trabajo se comentan algunas de las principales novedades preventivas y terapéuticas que por su interés en la práctica clínica pueden resultar útiles a los pediatras.

### Prevención de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

La tasa natural de transmisión de la infección por el VIH-1 de madre a hijo es de un 20-25%. En torno al 80% de la transmisión tiene lugar en el momento del parto, estando la transmisión relacionada con la ingestión de las secreciones del canal del parto, bien durante la salida o bien adquiridas por vía ascendente cuando hay rotura prolongada de membranas, con el contacto de estas secreciones con las mucosas o con pequeñas heridas en la piel del niño, así como con las microtransfusiones materno fetales que se producen durante el trabajo de parto. Es posible, asimismo, el contagio a través de la lactancia materna. La primera estrategia eficaz para disminuir la transmisión fue la surgida del estudio ACTG 076<sup>(1)</sup> donde se demostraba que con un régimen de zidovudina (ZDV) administrado a la mujer gestante oralmente desde la 14 semana de embarazo e intravenoso durante el parto y desde el nacimiento durante seis semanas por vía oral al recién nacido, se disminuía la transmisión a un 8,3%. Hoy sabemos que probablemente no es necesaria una administración tan prolongada de antirretrovirales y a este respecto son clarificadores los datos publicados en el MMWR<sup>(2)</sup> en los que mediante la administración de ZDV desde la 36 semana de gestación y durante el trabajo de parto se obtiene una tasa de transmisión (TT) de un 9,2%, así como los resultados publicados por Wade et al.<sup>(3)</sup> donde el efecto protector de la ZDV se mantiene incluso si se administra únicamente al neonato y siempre que se inicie en las primeras 48 horas de vida, con una TT en este supuesto de un 9,3%. La cesárea electiva (CE) es clave para reducir la transmisión; en el estudio publicado por Mandelbrot et al.<sup>(4)</sup>, la CE en conjunción con el tratamiento profiláctico con ZDV mostró un riesgo de transmisión 5 veces menor que en el parto vaginal, con una TT de un 0,8%. En un metanálisis reciente<sup>(5)</sup> que reúne 8.533 parejas madre-hijo se de-

## Avances en infectología pediátrica

muestra un efecto protector de la CE, independientemente del uso de antirretrovirales. Las recomendaciones actuales serían: 1) la mujer embarazada, deberá recibir el tratamiento antirretroviral adecuado a su situación clínica e inmunológica; si no estuviera indicado, se aplicará el protocolo ACTG 076 completo 2) se considerará la indicación de cesárea. 3) recibirá ZDV intravenosa durante el parto 3) el RN recibirá ZDV durante las 6 primeras semanas de vida 4) ante el nacimiento de un niño de madre VIH (+) con embarazo no controlado, se le administrará ZDV desde el nacimiento y durante las 6 primeras semanas 5) la lactancia materna está, en nuestro medio, formalmente contraindicada en el hijo de madre VIH (+).

En cualquier caso, es preciso considerar en el momento actual otras situaciones y posibilidades, ya que un número importante de gestantes con infección VIH hoy día pueden estar sometidas a terapia triple antirretroviral y se desconoce con exactitud la TT en estas situaciones; por otra parte la monitorización de la carga viral del VIH en la embarazada puede contribuir a la toma de decisiones terapéuticas para prevenir la transmisión perinatal.

### Prevención de la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS)

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la principal causa de enfermedad del tracto respiratorio inferior en lactantes y niños pequeños, siendo responsable de casi el 50% de las hospitalizaciones debidas a bronquiolitis y del 25% de las debidas a neumonías. A pesar de la importancia del VRS como patógeno en la edad pediátrica, son limitadas las opciones en cuanto a terapéutica y prevención de la enfermedad por dicho virus. Los esfuerzos para la prevención van encaminados hacia el uso de anticuerpos específicos. En enero de 1996 fue aprobado por la FDA el uso de la inmunoglobulina intravenosa policlonal hiperinmune contra el virus respiratorio sincitial (IGIV-VRS, RespiGam)) para prevenir infecciones graves por VRS en niños menores de 24 meses con displasia broncopulmonar o prematuridad (< de 35 semanas de gestación) en base a los resultados de dos estudios clínicos (NIAID y PREVENT)<sup>(6,7)</sup> que demostraban una reducción de hasta el 41% en la hospitalización por VRS en estos niños de riesgo. Con posterioridad, en junio de 1998, la FDA admitió el uso de palivizumab (Synagis), un preparado a base de anticuerpos monoclonales frente al VRS, al demostrar una mayor eficacia que el preparado anterior, pues

*Correspondencia:* Dr. Javier Arístegui Fernández. Sección de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Pediatría. Hospital de Basurto. 48013 Bilbao

el estudio IMPact-VRS<sup>(8)</sup> objetivaba una reducción del 55% de hospitalizaciones debidas a las infecciones por este virus. El palivizumab se administra mensualmente a dosis de 15 mg/kg/dosis de forma intramuscular, durante los meses de la estación epidémica del VRS (comienzo octubre-diciembre, finalización marzo-abril). Entre las ventajas del palivizumab respecto a la IGIV-VRS destacan; la facilidad de su administración por vía intramuscular, la ausencia de sobrecarga de volumen por administrarse en pequeñas dosis (0,15 mL/kg/dosis), la no interferencia con la vacuna triple vírica y la de varicela, la ausencia de posibles efectos secundarios del tipo de meningitis aséptica o inmunodepresión que pueden observarse con la administración de altas dosis de IGIV, la carencia de riesgo infeccioso al no ser un derivado plasmático, y finalmente su fácil producción en lotes.

La Academia Americana de Pediatría realizó recientemente unas recomendaciones sobre su uso<sup>(9)</sup>. El palivizumab y la IGIV-VRS no están autorizados para los pacientes con cardiopatías congénitas cianógenas, no se ha valorado mediante estudios controlados su empleo en niños inmunocomprometidos o con fibrosis quística y no está indicado su uso para el tratamiento de la infección por VRS. Puede considerarse la profilaxis con palivizumab en las siguientes circunstancias<sup>(10)</sup>: 1) niños menores de 2 años de edad con enfermedad pulmonar crónica que hayan precisado tratamiento para la misma en los seis meses previos, 2) niños prematuros de > 28 semanas y < 32 semanas de gestación sin enfermedad pulmonar crónica y que son menores de 6 meses al inicio de la estación epidémica de VRS, 3) niños nacidos con < 28 semanas de gestación sin enfermedad pulmonar crónica y que son menores de 12 meses al inicio de la estación epidémica de VRS, 4) niños nacidos entre las 32 y 35 semanas de gestación sin enfermedad pulmonar crónica que son menores de 6 meses y presentan factores adicionales de riesgo como tener hermanos de edad escolar, asistencia a guardería, existencia de fumadores domésticos, hacinamiento familiar o partos múltiples.

Si bien la FDA ha aprobado la profilaxis de prevención de la infección por VRS para todo recién nacido menor de 35 semanas de gestación, el elevado número de pacientes prematuros y el elevado coste del fármaco (5.000 dólares el tratamiento completo de un niño de 3 kg, con IGIV-VRS, y con palivizumab un coste aproximado de 17.000 dólares para evitar un día de hospitalización) y dado que en la actualidad no se disponen de análisis de rentabilidad para ninguno de los dos preparados, es aconsejable una valoración individualizada en el grupo de niños prematuros de 32-35 semanas de gestación. Por otro lado, los estudios realizados no muestran la efectividad en la práctica clínica real sino la eficacia en estudios controlados, con un beneficio limitado a la morbilidad de la enfermedad en lo referente a disminución de hospitalizaciones y días de estancias hospitalarias, no demostrándose disminución estadísticamente significativa en cuanto a los días de ingresos en Unidad de Cuidados Intensivos, días de ventilación mecánica, ni descenso en la mortalidad. En este sentido, los comentarios de Moler et al.<sup>(11)</sup> re-

sultan muy ilustrativos.

## Aminoglucósidos en dosis única diaria en pediatría

Los aminoglucósidos son antibióticos ampliamente utilizados en la práctica clínica pediátrica. Son de elección en múltiples situaciones, como infecciones del tracto urinario producidas por bacilos Gram negativos, sepsis sospechada o confirmada del neonato, paciente neutropénico con fiebre, etc. Entre sus ventajas se encuentran su alta eficacia, su bajo coste y la escasez de reacciones alérgicas; el inconveniente más señalado es su potencial nefro y ototóxico. A lo largo de muchos años de utilización se han ido perfilando tanto su capacidad bactericida, dependiente de conseguir picos elevados, por encima de 4-5 µg/mL, mejorando su efecto postantibiótico (tiempo de supresión del crecimiento bacteriano tras a exposición al antibiótico a una concentración por encima de la CMI) con niveles próximos a 10 µg/mL, así como su capacidad para producir daño renal u ótico, dependiente de concentraciones valle > 2 µg/mL. Estos conocimientos han permitido recomendar la administración de aminoglucósidos cada 24 horas en adultos con función renal normal. Se han publicado 3 grandes metaanálisis que reúnen más de 9.000 pacientes<sup>(12-14)</sup> de los que se desprende que esta dosificación es, cuando menos, igualmente eficaz (en algunas circunstancias superior) y menos tóxica. Esta dosificación “una vez al día” se ha mostrado igualmente útil y recomendable en niños fuera del periodo neonatal<sup>(13,15,16)</sup>. Los campos pediátricos en los que los clínicos se han mostrado más remisos a aplicar este nuevo esquema de dosificación han sido la neonatología y la oncología. Hay estudios recientes, tanto en neonatos a término como en pretérminos, que permiten afirmar que la administración de aminoglucósidos en dosis única diaria es al menos tan segura y eficaz como las pautas tradicionales y es, obviamente, más barata<sup>(17-19)</sup>. En la actualidad se disponen de datos suficientes también en pacientes oncológicos pediátricos que demuestran que el paciente febril neutropénico está mejor tratado administrando la dosis diaria total de aminoglucósidos cada 24 horas<sup>(20-22)</sup>. En cuanto a la recomendación de monitorizar el nivel de antibiótico en sangre, ésta podría no ser necesaria en pacientes de más de tres meses de edad, con función renal normal y periodos cortos de tratamiento<sup>(23)</sup>. Así se recomienda la administración de aminoglucósidos en dosis única diaria en todos los pacientes pediátricos con función renal normal, incluidos neonatos nacidos a término, pretérminos y pacientes oncológicos.

## Nuevas posibilidades terapéuticas en la sepsis meningocócica

La meningocemia fulminante o púrpura fulminans por meningococo tiene una mortalidad que puede ser mayor del 50%. En esta forma de la infección se producen fenómenos tromboticos y hemorrágicos generalizados, necrosis cutáneas, coagulación intravascular diseminada (CID), shock y fallo multiorgánico. El cuadro se desencadena por la liberación de citoquinas, mediada por la acción de la endotoxina y la interacción de los neutrófilos con el endotelio vascular, dando lugar a trombosis.

En estos pacientes puede demostrarse una disminución de factores anticoagulantes como la antitrombina III, la proteína C y la proteína S. Recientemente 16 pacientes con meningococemia con shock, CID y púrpura fulminans han sido tratados con concentrados de proteína C por vía endovenosa administrados de forma intermitente<sup>(24)</sup> o por perfusión continua<sup>(25)</sup>. Todos ellos tenían niveles muy bajos de proteína C, que aumentaron tras las infusiones y ninguno de los pacientes falleció, aunque en uno de los estudios la mortalidad predicha por el score pronóstico de Glasgow era del 50 al 75%<sup>(25)</sup>. Cuatro pacientes sufrieron amputaciones, pero al menos dos de ellos habían recibido la proteína C más tarde que el resto, lo que puede indicar que la precocidad de este tratamiento puede ser importante para lograr la máxima efectividad.

En otros casos aislados, el tratamiento de la meningococemia fulminante con activador tisular del plasminógeno recombinante ha sido capaz de revertir las alteraciones hemodinámicas y mejorar el pronóstico<sup>(26,27)</sup>.

La BPI (bactericidal/permeability-increasing protein) es una proteína que ejerce una acción bactericida incrementando la permeabilidad de la membrana de las bacterias y que se almacena en los gránulos de los neutrófilos. Tiene una acción bactericida muy potente frente a bacterias gramnegativas debido a que tiene alta afinidad por la endotoxina o lipopolisacárido (LPS) bacteriano. La unión de la BPI con el LPS causa destrucción de la bacteria por daño de la membrana interna. Además tienen acción anti-endotóxica bloqueando la respuesta inflamatoria del huésped inducida por la endotoxina. Se ha demostrado que la BPI recombinante (rBPI) impide la muerte de ratones expuestos a diferentes cepas de *E. coli*<sup>(28)</sup>. Recientemente, Giroir et al.<sup>(29)</sup> administraron rBPI21 a 26 niños con meningococemia grave. Sólo uno de ellos falleció, aunque la mortalidad predicha por diversos parámetros y respecto a controles históricos oscilaba entre el 20% y más del 30%.

El efecto beneficioso de cada uno de los tratamientos anteriores no puede ser cuantificado separadamente, ya que se utilizaron junto con otras medidas terapéuticas. Sin embargo, parece fuera de toda duda que el control de los fenómenos trombóticos y de la respuesta del huésped mediada por la endotoxina pueden mejorar el pronóstico de la meningococemia grave, siendo necesarios nuevos estudios que evalúen estos tratamientos.

### Antibioterapia de la otitis media aguda y resistencia antibiótica del *Streptococcus pneumoniae*

El uso indiscriminado de antimicrobianos de amplio espectro para el tratamiento de la otitis media aguda (OMA) propicia el aumento de episodios causados por bacterias resistentes a los antibióticos. Conseguir la reducción de los mecanismos favorecedores, extremar el diagnóstico de la OMA, conocer el frecuente curso autolimitado de la enfermedad y evaluar la gravedad de cada caso, deben contribuir a la urgente necesidad de restringir y adecuar las indicaciones de la antibioterapia en la OMA pediátrica. El *Streptococcus pneumoniae* es en nuestro medio el

agente causal más frecuente, el que conlleva menos curaciones espontáneas (<20%) y el que presenta incrementos más acusados de cepas multirresistentes<sup>(30-32)</sup>. En tales circunstancias la antibioterapia empírica inicial de una OMA debe ir dirigida específicamente contra este microorganismo por ser cuantitativa y cualitativamente el más importante de todos<sup>(33-35)</sup>. Durante la presente década, ha causado en nuestro medio el 36% - 46% de los casos, con una prevalencia ascendente de cepas resistentes a la penicilina oscilantes entre el 50% y el 90%<sup>(30-32)</sup>. Por estas razones muchos expertos siguen considerando a la amoxicilina como el antimicrobiano electivo para el tratamiento de los episodios no complicados<sup>(33-38)</sup>. Sus ventajas derivan de su espectro relativamente reducido, de su buena actividad frente a neumococos incluso moderadamente resistentes a la penicilina y por tener un perfil farmacodinámico superior respecto al resto de antibióticos orales al alcanzar concentraciones antibióticas en oído medio que superan a la concentración mínima inhibitoria (CMI) del germen al menos durante el 40% del intervalo entre dosis<sup>(36-38)</sup>. En áreas geográficas prevalentes en cepas causales resistentes a la penicilina, como la española, la posología recomendada duplica la estándar (80-90 mg/kg/día/8-12h), con el fin de conseguir concentraciones antibióticas en el oído medio capaces de erradicarlas localmente<sup>(34)</sup>. En las formas graves, en ausencia de respuesta clínica a los 3 días de tratamiento y en niños tratados con antimicrobianos durante el mes precedente, la antibioterapia debe ampliar su acción a las bacterias productoras de beta-lactamasas, representadas en nuestro medio casi exclusivamente por el *Haemophilus influenzae* (20-28% de casos). La asociación de dosis altas de amoxicilina (80-90 mg/kg/día) con ácido clavulánico bajo una proporción que no exceda los 10 mg/kg/día de clavulanato (relación amoxicilina/clavulánico = 8/1), para no comprometer su tolerancia, constituye el tratamiento de elección<sup>(34,39)</sup>. Otros dos fármacos han documentado su eficacia en estas situaciones, la cefuroxima-axetilo oral y la ceftriaxona intramuscular<sup>(40-41)</sup>. La terapia con una dosis única de 50 mg/kg de ceftriaxona, aprobada recientemente por la FDA puede ser insuficiente para eliminar los neumococos resistentes y serían precisas 3 dosis para conseguirlo, lo que limita su indicación a formas de especial gravedad. En los casos refractarios, el tratamiento debería reorientarse a partir del cultivo de secreciones óticas obtenidas mediante timpanocentesis.

Acortar la duración de la antibioterapia contribuiría a reducir la presión antimicrobiana selectiva, generadora de resistencias bacterianas, facilitando asimismo su cumplimiento. Los 10 días usualmente recomendados se siguen considerando aconsejables en episodios graves y en niños menores de 18-24 meses de edad. En los mayores de 2 años, en casos de intensidad moderada y en ausencia de recurrencias, serán habitualmente suficientes 5 días de tratamiento<sup>(42)</sup>.

### Nuevas fluorquinolonas en pediatría

Los antibióticos del grupo de las quinolonas fluoradas o fluorquinolonas, tales como ciprofloxacino y ofloxacino, poseen un amplio espectro de acción y han demostrado ser muy eficaces

en el tratamiento de infecciones de las vías urinarias, gastroenteritis e infecciones genitales de pacientes adultos. Sin embargo, no están indicados en infecciones respiratorias ni de la piel y tejidos blandos debido a su escasa actividad frente a algunos de los patógenos implicados en estas entidades. Recientemente se han desarrollado y comercializado nuevos derivados, entre los que destacan grepafloxacin, levofloxacin, sparfloxacin y trovafloxacin, que se caracterizan por una importante mejora de la actividad contra bacterias grampositivas, así como frente a anaerobios y agentes "atípicos"<sup>(43-45)</sup>. Las nuevas fluorquinolonas son más activas que las antiguas frente a estafilococos y estreptococos, con una muy buena actividad *in vitro* contra todos los tipos de neumococos tanto sensibles como resistente a penicilina<sup>(46-48)</sup>; mantienen su potencia frente a enterobacterias, *Haemophilus influenzae* y otros bacilos gramnegativos; tienen actividad frente a *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila* y, algunas de ellas (especialmente trovafloxacin), poseen un buen espectro frente a bacterias anaerobias<sup>(49)</sup>. Por otra parte, sus mejores propiedades farmacocinéticas permiten, por lo general, una dosis única diaria.

La actividad bactericida tanto de las nuevas como de las antiguas fluorquinolonas se caracteriza por ser potente -con concentraciones bactericidas (CMB) prácticamente iguales a las inhibitorias (CMI)-, rápida y dependiente de la concentración. Unas y otras se distribuyen ampliamente por los tejidos y alcanzan altas concentraciones intracelulares<sup>(50)</sup>. Las nuevas fluorquinolonas también ocasionan toxicidad en el cartílago de algunos animales de experimentación en fase de crecimiento (perros jóvenes), pero diversos estudios clínicos realizados con las antiguas quinolonas en niños no han demostrado que se produzcan efectos adversos persistentes musculoesqueléticos<sup>(51)</sup>. Aunque persiste la contraindicación del uso de quinolonas en niños<sup>(52)</sup>, recientemente la *Food and Drug Administration* (FDA) recomendó que se iniciaran estudios clínicos prospectivos y controlados con fluorquinolonas en niños afectados de determinadas enfermedades que por su gravedad y dificultad de tratamiento con los antibióticos convencionales pudieran beneficiarse del empleo de estos fármacos. De las nuevas fluorquinolonas, la única que tiene un efecto adverso específico significativo es el sparfloxacin, que provoca fototoxicidad en el 2% de pacientes. La biodisponibilidad de las nuevas quinolonas es superior al 90%, por lo que se pueden utilizar por vía oral incluso en infecciones relativamente graves.

Como corolario puede decirse que las nuevas fluorquinolonas abren la posibilidad de ser utilizadas en infecciones respiratorias de pacientes adultos<sup>(53)</sup>. No obstante, su empleo indiscriminado pudiera dar lugar a un rápido incremento de las resistencias, como ya está sucediendo con las antiguas fluoquinolonas ante patógenos urinarios. Por consiguiente, sería recomendable restringirlas al tratamiento empírico de neumonías nosocomiales graves y de neumonías adquiridas en la comunidad cuyo agente etiológico pueda ser un neumococo resistente a la penicilina. Las posibles indicaciones de las fluorquinolonas en pediatría en el futuro podrían ser: exacerbaciones infecciosas

broncopulmonares en niños afectados de mucoviscidosis, osteomielitis crónica, otitis media crónica supurada, infecciones urinarias complicadas, meningitis, neumonía, sinusitis crónica o recidivante, otitis media resistente, gastroenteritis invasiva.

### Tratamiento de la gingivoestomatitis herpética con aciclovir oral

La gingivoestomatitis herpética es la manifestación clínica más común de la primoinfección por el virus *Herpes simplex* tipo 1 (VHS-1) en la infancia. El comienzo de la enfermedad es agudo con fiebre seguida, generalmente a las 24-48h, de la aparición de lesiones caracterizadas por inflamación gingival, encías rojo-violáceas que sangran con facilidad y que posteriormente sobre un fondo de estomatitis eritematosa aparecen vesículas muy dolorosas, de tamaño variable y que al romperse dejan ulceraciones superficiales. Las lesiones se localizan fundamentalmente en la cara interna de las mejillas y labios, bordes de la lengua, encías y con menos frecuencia en paladar duro, faringe, pilares amigdalinos y pared posterior. Son frecuentes las lesiones cutáneas peribucales: pequeñas ulceraciones que rápidamente se hacen costras y que se localizan en las comisuras bucales y alas de la nariz. Es habitual la hipersialorrea sanguinolenta y la halitosis. Aunque la enfermedad es autolimitada, en general en el curso de 10-14 días, las manifestaciones clínicas varían desde formas moderadas a cuadros severos con afectación del estado general y dolores bucales intensos que van a ser los responsables de que el niño rechace los alimentos y bebidas, lo que conlleva, en muchas ocasiones, el ingreso hospitalario para mantener una hidratación adecuada.

El aciclovir inhibe la replicación del VHS y desde hace tiempo se viene utilizando con buenos resultados para el tratamiento de formas graves de herpes neonatal, encefalitis, herpes primario genital, etc<sup>(54)</sup>. El tratamiento de la gingivoestomatitis herpética ha sido clásicamente de tipo sintomático, limitado a antisépticos locales y anestésicos de contacto. La utilización de aciclovir en esta patología no está estandarizado aunque en los últimos años varios estudios abiertos<sup>(55,56)</sup> y a doble ciego<sup>(57,58)</sup> demuestran la efectividad de la administración de aciclovir oral en niños inmunocompetentes, disminuyendo el periodo de contagio, la duración de las manifestaciones clínicas y la diseminación de la enfermedad<sup>(55-59)</sup>. La tolerancia es buena y no se observan efectos secundarios. La dosis recomendada es de 15-20 mg/kg/5 veces al día (máximo 200 mg por dosis) durante 5 días, obteniéndose mayor eficacia si el tratamiento se instaura en las primeras 48-72 horas del inicio de la sintomatología clínica.

### Bibliografía

- 1 Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; **331**:1173-1180.
- 2 Administration of zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmission - Thailand, 1996-1998. *MMWR* 1998; **47**:151-154.
- 3 Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human im-

- munodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; **339**:1409-1414.
- 4 Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, et al. Perinatal HIV-1 transmission. Interaction between zidovudine and mode of delivery in the french perinatal cohort. *JAMA* 1998; **280**:55-60.
  - 5 The International Perinatal HIV Group: The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. A meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; **340**:977-987.
  - 6 American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn. Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous: indications for use. *Pediatrics* 1997; **99**:645-650.
  - 7 The PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997; **99**:93-99.
  - 8 The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; **102**:531-537.
  - 9 American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus : indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998; **102**:1211-1216.
  - 10 Meissner HC, Welliver RC, Chartrand Saet al. Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus in high risk infants: a consensus opinion. *Pediatr Infect Dis J* 1999; **18**:223-231.
  - 11 Moler FW, Brown RW, Faix RG, Gilsdorf JR. Comments on palivizumab (Synagis). *Pediatrics* 1999; **103**:495-496.
  - 12 Blaser J, König C. Once-daily dosing of aminoglycosides. *Eur J Clin Infect Dis* 1995; **14**:1029-1038.
  - 13 Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996; **312**:338-345.
  - 14 Munchhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996; **37**:645-663.
  - 15 Elhanan K, Siplovich L, Raz R. Gentamicin once-daily versus thrice-daily in children. *J Antimicrob Chemother* 1995; **35**:327-332.
  - 16 Bass KD, Larkin SE, Paap C, Haase GM. Pharmacokinetics of once-daily gentamicin dosing in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 1998; **33**:1104-1107.
  - 17 Hayani KC, Hatzopoulos FK, Frank AL, et al. Pharmacokinetics of once-daily gentamicin in neonates. *J Pediatr* 1997; **131**:76-80.
  - 18 De Alba-Romero C, Gómez-Castillo E, Manzanares-Secades C, et al. Once daily gentamicin dosing in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1998; **17**:1169-1171.
  - 19 Thureen PJ, Reiter PD, Gresores A, et al. Once- versus twice-daily gentamicin dosing in neonates > 34 week's gestation: cost-effectiveness analysis. *Pediatrics* 1999; **103**:594-598.
  - 20 Charnas R, Lüthi AR, Ruch W. Once daily ceftriaxone plus amikacin vs. three times daily ceftazidime plus amikacin for treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1997; **16**:346-353.
  - 21 Pession A, Prete A, Paolucci G. Cost-effectiveness of ceftriaxone and amikacin as single daily dose for the empirical management of febrile granulocytopenic children with cancer. *Chemotherapy* 1997; **43**:358-366.
  - 22 Postovsky S, Ben Arush MW, Kassis E, et al. Pharmacokinetic analysis of gentamicin thrice and single dosage in pediatric cancer patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; **14**:547-554.
  - 23 Logsdon BA, Phelps SJ. Routine monitoring of gentamicin serum concentrations in pediatric patients with normal renal function is unnecessary. *Ann Pharmacother* 1997; **31**:1514-1518.
  - 24 Rivard GE, David M, Farrell C, Schwartz HP. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *J Pediatr* 1995; **126**:646-652.
  - 25 White SB, Vaughan D, Rafferty M, Claffey L, Lyons B, Casey W. Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997; **350**:1590-1593.
  - 26 Zenz W, Muntean W, Gallistl S, Zobel G, Grubbauer HM. Recombinant tissue plasminogen activator treatment in two infants with fulminant meningococemia. *Pediatrics* 1995; **96**:44-48.
  - 27 Aiuto LT, Barone SR, Cohen PS, Boxer RA. Recombinant tissue plasminogen activator restores perfusion in meningococcal purpura fulminans. *Crit Care Med* 1997; **25**:1079-1082.
  - 28 Evans TJ, Carpenter A, Moyes D, Martin R, Cohen J. Protective effect of a recombinant amino-terminal fragment of human bactericidal/permeability-increasing protein in an animal model of gram-negative sepsis. *J Infect Dis* 1995; **171**:153-160.
  - 29 Giroir BP, Quint PA, Barton P, et al. Preliminary evaluation of recombinant amino-terminal fragment of human bactericidal/permeability-increasing protein in children with severe meningococcal sepsis. *Lancet* 1997; **350**:1439-1443.
  - 30 Dominguez S, Mainou C, Clarós A et al. Estudio clínico y microbiológico de la otitis media del lactante. *An Esp Pediatr* 1996; **44**:341-344.
  - 31 Del Castillo F, Baquero F, García A. Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 1998; **17**:94-97.
  - 32 Baquero F, García Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L, and The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens: Antimicrobial resistance of 1.113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; **43**:357-359.
  - 33 Leggiadro FJ. Antibiotic therapy for otitis media. *Semin Pediatr Infect Dis* 1998; **9**:310-313.
  - 34 Dowell SF, Butler JC, Giebink GS et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance – a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; **18**:1-9.
  - 35 Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR et al. Otitis media – Principles of judicious use of antimicrobials agents, *Pediatrics* 1998; **101**:165-171.
  - 36 Craig WA. Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics. *Ear Nose Throat J* 1998; **77**(6 suppl):7-11.
  - 37 Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**:255-259.
  - 38 Blumer JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of new and old antimicrobial agents for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998; **17**:1070-1075.
  - 39 Hoberman A, Paradise JL, Burch DJ, et al. Equivalent efficacy and re-

- duced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin-clavunilate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997; **16**:463-470.
- 40 Varsano I, Volovitz B, Horev Z, et al. Intramuscular ceftriaxone compared with oral amoxicillin-clavunilate for treatment of acute otitis media in children. *Eur J Pediatr* 1997; **156**:858-863.
  - 41 Gudnason T, Gudbrandsson F, Barsante F, Kristianson K.G. Penetration of ceftriaxone into the middle ear fluid of children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; **17**:258-260.
  - 42 Kozyrskyj AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE, et al. Treatment of acute otitis media with a shortened course of antibiotics: a meta-analysis. *JAMA* 1998; **279**:1736-1742.
  - 43 Blondeau JM. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. *Clin Ther* 1999; **21**:3-40.
  - 44 Bonomo RA. The new fluorquinolon antibiotics. *Clin Microbiol Newsletter* 1998; **20**:197-201.
  - 45 Brighty KE, Goote TD. The chemistry and biological profile of trovafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997; **39**:1-14.
  - 46 Thomson KS, Chartrand SA, Sanders CS, Block SL. Trovafloxacin: a new fluorquinolone with potent activity against *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41**:478-480.
  - 47 File TM, Segreti J, Dumbar L, Player R, Hohler R, Williams RR et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41**:1965-1972.
  - 48 Niki Y, Tamada S, Nakabayashi M, Soejima R. Sparfloxacin, a new generation fluoroquinolone against *S. pneumoniae* respiratory infections. *Drugs* 1995; **49**:420-422.
  - 49 Goldstein EJ. Possible role for the new fluoroquinolones (levofloxacin, grepafloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, sparfloxacin, and DU-6859a) in the treatment of anaerobic infections: review of current information on efficacy and safety. *Clin Infect Dis* 1996; **23**:S25-S30.
  - 50 Stein GE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 1996; **23**:S19-S24.
  - 51 Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997; **25**:1196-1204.
  - 52 Schaad UB, Salam M, Dagan R, et al. Use of fluoroquinolones in paediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**:1-9.
  - 53 Ragnar Norrby S. New fluorquinolones: towards expanded indications? *Curr Op Infect Dis* 1997; **10**:440-443.
  - 54 Goodpasture HC. Antiviral drug therapy. *Am Fam Physician* 1991; **43**:197-204.
  - 55 Cataldo F, Violante M, Maltese I, Traverso G, Paternostro D: La gengivo-stomatite erpetica nel bambino: aspetti clinico-epidemiologici e relievi sull trattamento con aciclovir. *Pediatr Med Chir* 1993; **15**:193-195.
  - 56 Bartosova D, Cuckova J, Horky P. Acyclovir treatment of serious herpes virus infections in children. *Scripta medica* 1991; **64**:203-12.
  - 57 Aoki FY, Law BJ, Hammond GW et al. Acyclovir (ACV) suspension for treatment of acute simplex (HSV) gingivostomatitis in children: a placebo- controlled double-blind trial. 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 1991: 530.
  - 58 Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ* 1997; **314**:1800-1803.