

I. Introducción:

Los neonatos están expuestos a una gran variedad de medicamentos, siendo 25% de ellos antimicrobianos (AM)⁽¹⁾, lo que los convierte en los fármacos más comúnmente administrados a los RN durante el primer mes de vida^(2,3).

La fisiología de los neonatos sumada a sus co-morbilidades pueden alterar aún más su farmacocinética (FC) y farmacodinamia (FD)⁽¹⁾, por lo que resulta relevante maximizar la comprensión de éstos, con el fin de determinar la dosificación óptima de los AM en neonatos⁽³⁾. La farmacología clínica de los RN a menudo es sustancialmente diferente a la de niños mayores y adultos, debido a que el desarrollo fisiológico del RN depende de la edad gestacional (EG) y la edad postnatal (EPN)^(1,2,4). Tanto la metabolización como la eliminación de los AM están influidas por el tamaño corporal y la maduración, lo que requiere ajustes de dosis a medida que los neonatos crecen⁽¹⁾, esto quiere decir que, debe calcularse la dosis de los AM diariamente, si la variación del peso es importante.

Las propiedades FC de los AM se ven afectadas, también, por factores como la barrera hemato-encefálica (BHE) inmadura que permite a ciertos AM penetrarla más fácilmente, y el contenido de agua corporal elevado que provoca el aumento del volumen de distribución, sobre todo de los AM hidrosolubles⁽²⁾.

A menudo, las recomendaciones de dosificación de AM para adultos, se extrapolan a niños y lactantes, ya que no existe suficiente literatura científica confiable para esta población de pacientes⁽⁵⁾ y, a pesar del aumento de nuevas metodologías para realizar ensayos farmacológicos y de FC/FD en neonatos⁽¹⁾, aún estamos falentes de estudios prospectivos *in vivo* para validar el índice FC/FD asociado con la eficacia en la población neonatal⁽⁶⁾. Todo lo anterior, puede llevar a una sub o sobre-dosificación de AM y ambas situaciones pueden ocasionar efectos adversos como resistencia antimicrobiana, toxicidad en algunos parénquimas y falla en el tratamiento⁽³⁾.

Para la comprensión del uso de los AM en general es fundamental tener presentes algunas definiciones.

- *Farmacocinética*: procesos que experimenta un fármaco en su paso por el organismo.
- *Farmacodinamia*: mecanismos de acción de los fármacos, en el caso de los AM tiene que ver con su habilidad bacteriostática y bactericida.

- *Concentración inhibitoria mínima (CIM)*: Se refiere a la concentración mínima del antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano.
-
- *Área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC)* es su sigla en inglés): corresponde a la concentración de un fármaco en el plasma en un intervalo de tiempo definido, la cantidad total del fármaco que alcanza la circulación sistémica.
- *β-lactamasas de espectro extendido (BLEE)*: resistencia a β-lactámicos hasta las cefalosporinas de tercera generación.

Esta norma está basada mayoritariamente en el manuscrito: Antimicrobianos en neonatología. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas, en la más reciente evidencia en recién nacidos. Rev Chilena Infectol. 2020 Nov;37(5):490-508. doi:10.4067/S071610182020000500490.

II. Consideraciones Generales

Cabe mencionar que en algunos AM particulares o familias de AM, deben tomarse en cuenta ciertas situaciones al momento de indicarlos o durante la terapia en curso.

Cefalosporinas: su utilidad en neonatología es limitada, debido a que su uso se ha asociado con mayor mortalidad, como lo demostró el estudio realizado por Clark y cols donde pacientes que recibieron la combinación ampicilina-cefotaxima versus ampicilina-gentamicina dentro de los primeros tres días de vida, tuvieron 1,5 más probabilidades de morir ⁽⁷⁾. Así mismo, el estudio realizado por Cotten y cols., evaluó una cohorte de 3.702 prematuros extremos, donde se encontró una fuerte correlación entre el uso de cefalosporinas de tercera generación y candidiasis ⁽⁸⁾. Existen además otros problemas asociados como son, el aumento del riesgo de sepsis tardías ⁽⁹⁾, enterocolitis necrosante ⁽¹⁰⁾ e infecciones por bacterias multi-resistentes ⁽¹¹⁾. Se sugiere actualmente limitar el uso de cefotaxima en las UCIN a situaciones muy específicas como son: la MBA causada por BGN sensibles a este AM y en caso de sospecha de sepsis precoz con falla renal. En el caso de ceftarolina su uso se restringiría a *S. aureus* (SA) y *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN) resistentes a metilina (RM), cuando no es posible el uso de vancomicina ⁽¹²⁾. Y finalmente ceftazidima/avibactam para uso en enterobacterias extremadamente resistentes (XDR) (*K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, KPC), *P. aeruginosa* y *A. baumannii* ⁽¹³⁾.

Piperacilina/tazobactam: en relación a la infusión continua, en contraste con los estudios de adultos, en esta población no se observó beneficio terapéutico adicional al utilizar esta estrategia, probablemente debido a la lentitud de su eliminación, que da lugar a concentraciones terapéuticas para la mayor parte del intervalo de dosificación ⁽¹⁾.

Aminoglicósidos: Para una terapia efectiva- esto es válido tanto para gentamicina como para amikacina- el factor más importante en el éxito del tratamiento de las infecciones por BGN es que la concentración máxima se encuentre entre 8 a 12 veces por sobre la CIM (en neonatos con 8 veces es suficiente), lo que otorga una tasa de respuesta clínica de 90% ^(4,14), para ello hay que exigir al laboratorio de microbiología que al informar el antibiograma este aparezca con el valor de CIM de la bacteria aislada para cada antibiótico testeado. Por ejemplo si tenemos una *Echerichia coli* con CIM de 2 para amikacina, el valor en nivel plasmático óptimo mínimo que debiéramos obtener, para suponer que la terapia es efectiva sería $8 \times 2 = 16$ (es decir 8 veces la CIM del antibiótico para esa bacteria).

En relación a los niveles plasmáticos, las concentraciones plasmáticas (CP) máximas y mínimas de amikacina se determinan 30 minutos después de la finalización de la infusión (post-dosis) y de 30 a 60 minutos antes de la siguiente dosis programada (pre-dosis), respectivamente ⁽¹⁵⁾ y basta pasar una dosis de amikacina para que en la siguiente dosis ya se pueda medir CP. Siempre deben tomarse CP si contamos con la CIM del patógeno, así evaluaremos con las CP pre-dosis la toxicidad y con los post-dosis la efectividad. La CP predosis debiera ser de 0,5-2µg/ml, para evitar toxicidad y la CP máxima debiera ser, como ya se mencionó, 8 veces la CIM, sin embargo no debiera superar un valor de 25µg/ml, por ende si la bacteria es sensible pero con una CIM de 8, como el valor plasmático óptimo terapéutico debiese ser de 64µg/ml (8x8) el cual sería altamente tóxico, en ese caso a pesar de ser sensible, debiese utilizarse otro tipo de AM.

La duración de la terapia con aminoglucósidos debe limitarse a 5-7 días cuando sea posible, con el fin de reducir la acumulación del fármaco dentro de la endolinfa y el posterior daño de las células ciliadas⁽¹⁶⁾. Actualmente la evidencia sobre oto y nefrotoxicidad relacionada con aminoglucósidos en RN son infrecuentes e independiente del régimen de dosificación utilizado⁽¹⁶⁾, sin embargo este efecto puede hacerse presente con la administración prolongada (> 10 días) y CP valle elevadas⁽¹⁴⁾.

Vancomicina: es un glicopéptido y debiese limitarse su uso a SARM, *Enterococcus* spp resistente a ampicilina y SCN resistente a metilina ^(1,17), En el caso de SCN resistente a metilina, debiese usarse vancomicina sólo si no hay posibilidad de retiro de catéter y/o no hay respuesta con la combinación de cloxacilina+amikacina. Es uno de los AM más difícil en titular sus niveles plasmáticos sobre todo en población neonatal, ya que al ser hidrofílico, depende mucho del agua corporal la cual es tremendamente cambiante en neonatos. Por lo anterior, es que la literatura actual promueve el uso de infusión continua por sobre las dosis intermitentes. Debido a lo difícil que puede ser el problema de accesos venosos, se han sugerido dosis intermitentes más pequeñas pero más frecuentes, como simulando un poco la infusión más prolongada y así alcanzar

los parámetros FC/FD óptimos que en el caso de vancomicina es el AUC, además de utilizar una dosis de carga inicial. Por su real potencial nefrotóxico, debiese utilizarse siempre en entornos que cuenten con la medición de niveles plasmáticos. En la mayoría de los casos bastaría con CP valle o pre dosis; sin embargo, en infecciones de difícil manejo, como bacteriemia persistente o compromiso de SNC se sugiere las CP pre y post-dosis. Las CP pre-dosis deben ser tomadas previo a la cuarta dosis y las post-dosis 60 minutos después de terminada la infusión de la cuarta dosis ⁽¹⁸⁾. Se considera en neonatología que las CP terapéuticas pre-dosis son de 7-11 µg/mL, las cuales serían altamente predictoras de un valor óptimo de AUC y por ende de una buena respuesta clínica⁽¹⁹⁾. Post-dosis se consideraría óptimo 30-40 µg/mL. El volumen de muestra necesario para la medición de CP debiera ser validado y consensuado con el laboratorio de cada centro, para poder optimizar el examen en el menor volumen posible, siendo lo ideal muestras de 0,5 ml.

Linezolid: a pesar de ser una excelente alternativa hay que considerar que es bacteriostático. Su uso más frecuente se debe a la imposibilidad de utilizar vancomicina o falla terapéutica a esta. Con respecto a la seguridad de linezolid en neonatos, se han reportado aparición de neutropenia, leucopenia y trombocitopenia que están más asociadas al tiempo de tratamiento (≥ 14 días) e hiperlactacidemia intensa, y alteraciones gastrointestinales más frecuentes en edades gestacionales inferiores (<25 semanas). En todos los casos, los valores regresan a la normalidad luego de suspender el fármaco ^(20,21).

III. Tablas de dosificación recomendadas

A continuación se expondrán en tablas los AM, de los cuales existe hasta ahora la evidencia más actualizada en neonatología y de los cuales si hay estudios validados en esta población.

Tabla 1. Recomendación para la dosificación de ampicilina

Tipo de enfermedad	Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
Bacteriemia	≤34	<7	50	12
		≥8 y ≤28	75	12
	>34	-	50	8
Meningitis	≤34	<7	100	8
		≥8 y ≤28	75	6
	>34	<7	100	8
		≥8 y ≤28	75	6

Tremoulet A, Le J, Poindexter B y cols.⁽²²⁾ Puopolo KM, Lynfield R y cols.⁽²³⁾

Tabla 2. Recomendación para la dosificación de cloxacilina

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Peso (kg)	Dosis (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
TODAS	≤ 7	≤ 2	25	12
	≤ 7	> 2	25	8
	8-28	≤ 2	25	8
	8-28	> 2	25	6

<http://www.lhsc.on.ca/nicu/cloxacillin>⁽²⁴⁾

Tabla 3: Recomendación para la dosificación de cefotaxima

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
Todas*	<7	50	12
<32	≥ 7	50	8
≥ 32	≥ 7	50	6
Meningitis Guía IDSA 2004	RN (hasta 7 días)	100-150mg/kg/día en 2-3 dosis	
	>7 días	150-200mg/kg/día en 3-4 dosis.	
	Considerar en <2 kilos la dosis más baja y mayor fraccionamiento.		

*En <1.000g, extender la misma dosis con igual intervalo hasta los 14 días de vida.
Leroux S, Roué JM y cols.⁽²⁵⁾ Bradley JS, Nelson JD y cols.⁽²⁶⁾ Tunkel AR, Hartman BJ y cols.⁽²⁷⁾

Tabla 4: Recomendación para la dosificación de ceftarolina

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
≥34*	7-60	6	8

*Puede considerarse la misma dosis para menor edad gestacional.
Bradley JS, Stone GS y cols.⁽¹²⁾

Tabla 5: Recomendación para la dosificación de ceftazidima/avibactam

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
Todas	Todas*	62,5	8

* Aún en definición debido a los escasos datos y publicaciones.
losifidis E, Chorafa E, y cols.⁽¹³⁾

Tabla 6. Recomendación para la dosificación de piperacilina/tazobactam

Edad postmenstrual (semanas)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
<30	100	8
30-35	80	6
35-49	80	4

Cohen-Wolkowicz M, Watt KM, y cols.⁽⁵⁾

Tabla 7. Recomendación para la dosificación de meropenem

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
<32	<14	20	12
	≥14	20	8
≥32	<14	20	8
	≥14	30	8
Infección SNC ó <i>Pseudomonas</i>	Independiente EG	40	8

Shabaan AE, Nour I y cols.⁽²⁸⁾ Smith PB, Cohen-Wolkowicz M y cols.⁽²⁹⁾

Tabla 8. Recomendación para dosificación de gentamicina

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg)	Intervalo de las dosis (h)
≤29	0-7	5	48
	8-28	5	36
	≥29	5	24
30-34	0-7	5	36
	≥8	5	24
≥35	-	5	24

Antolik TL, Cunningham KJ, Alabsi S, Reimer RA.⁽³⁰⁾

Tabla 9. Recomendación para la dosificación de amikacina

Peso al nacer (gr.)	Edad postnatal <14 días	Edad postnatal ≥ 14 días
<800	16mg/kg/48h	20mg/kg/42h
801-1200	16mg/kg/42h	20mg/kg/36h
1200-2000	15mg/kg/36h	18mg/kg/30h
2000-2800	15mg/kg/36h	18mg/kg/24h
>2800	15mg/kg/30h	18mg/kg/20h

Smits A, Kulo A, van den Anker J, Allegaert K.⁽³¹⁾

Tabla 10. Recomendación para la dosificación de metronidazol

Referencias	Edad postmenstrual (semanas)	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
**	24-25	15	7,5	24
	26-27	15	10	24
	28-33	15	7,5	12
*	34-40	15	7,5	8
	>40	15	7,5	6

**Suyagh M, Collier PS, Millership JS, et al⁽³²⁾.

*Cohen-Wolkowicz M, Ouellet D, Smith PB, et al ⁽³³⁾.

Tabla 11. Recomendación para la dosificación de vancomicina: dosis intermitente.

Edad postnatal (días)	Peso nacimiento (gramos)	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de mantención (mg/kg/día)	Intervalo de las dosis (h)
0-7	≤700	16	15	8
	701-1000		21	8
	1001-1500		27	8
	1501-2500		30	6
	>2500		36	6
8-14	≤700	20	21	8
	701-1000		27	8
	1001-1500		36	8
	1501-2500		40	6
	>2500		48	6
15-28*	≤700	23	24	8
	701-1000		42	8
	1001-1500		45	8
	1501-2500		52	6
	>2500		60	6

*Puede dividirse en 21-28 días y utilizarse dosis de carga en este subgrupo de 26mg/kg Rivera-Chaparro ND, Cohen-Wolkowicz M y cols. ⁽¹⁾
S Cristea, K Allegaert y cols. ⁽³⁴⁾

Tabla 12. Ajuste para la dosificación intermitente de vancomicina

Régimen actual	Nivel basal <10µg/mL*	Nivel basal >20µg/mL**
c/6horas	c/4horas	c/8horas
c/8horas	c/6horas	c/12horas
c/12horas	c/8horas	c/18horas
c/18horas	c/12horas	c/24horas
c/24horas	c/18horas	c/30horas

*Se mantiene el valor de <10µg/mL respetando la tabla original, sin embargo, en base a la evidencia y a lo descrito en este manuscrito, debería considerarse con un valor <7µg/mL.

**Si la CP es >20µg/mL, se suspende una dosis, se retoma a la dosis subsiguiente y luego de ello se cambia el intervalo a una frecuencia más espaciada, según la tabla. Debiera repetirse una medición de CP basal antes de cada dosis hasta lograr CP óptimas (si es posible). Una vez que la CP de vancomicina es ≤20 µg/mL, la dosis se reinicia a una frecuencia más baja.

Gwee A, Cranswick N y cols. ⁽³⁵⁾.

Tabla 13. Recomendación para dosificación continua de vancomicina

Creatinina sérica (mg/dL)	Edad gestacional corregida (semanas)	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis mantención (mg/kg/día)
<0,45	≥40	15	50
<0,45	<40	15	40
0,45-0,68	todas	15	30
>0,68	todas	15	20

Gwee A, Cranswick N y cols.⁽³⁵⁾.

Tabla 14. Ajuste para dosificación continua de vancomicina

**Adjuste dosis (mg/día):
se calculará por la última dosis de mantenimiento X (concentración target (20µg/mL)/última concentración de vancomicina).**

Gwee A, Cranswick N y cols.⁽³⁵⁾.

Tabla 15. Recomendación para dosificación de vancomicina: ductus arterioso persistente en tratamiento.

		Vancomicina coadministrada con ibuprofeno			Vancomicina coadministrada con indometacina		
Edad postnatal (días)	Peso nacimiento (gramos)	Dosis de carga (mg/kg)	Dosis de mantención (mg/kg/día) 20% de reducción	Intervalo de las dosis (h)	Dosis de carga (mg/kg) 20% reducción	Dosis de mantención (mg/kg/día) 60% reducción	Intervalo de las dosis (h)
0-7	≤700	16	12	8	13	9	8
	701-1000		17	8		13	8
	1001-1500		22	8		16	8
	1501-2500		24	6		18	6
8-14	≤700	20	17	8	16	13	8
	701-1000		22	8		16	8
	1001-1500		29	8		22	8
	1501-2500		32	6		24	6
15-28	≤700	23	19	8	18	19	8
	701-1000		34	8		25	8
	1001-1500		36	8		27	8
	1501-2500		42	6		31	6

Cristea S, Allegaert K y cols. ⁽³⁴⁾

Tabla 16. Recomendación para la dosificación de cotrimoxazol

Edad gestacional (semanas)	Dosis de mantención (mg/kg/día)	Intervalo de las dosis (h)
Todas*	12**	12

*menores de 6 años.

**para *Pneumocystis jirovecii* 15mg/kg (también cada 12 horas), a excepción de prematuros. Autmizguine J, Melloni C y cols. ⁽³⁶⁾.

Tabla 17. Recomendación para dosificación de azitromicina

Dosis (mg/kg)	Intervalo de las dosis (h)	Comentarios
10	24	Tratamiento <i>Bordetella pertussis</i> por 5 días
20	24	Conjuntivitis por <i>Chlamydia trachomatis</i> por 3 días
20	24	Neumonía por <i>Ureaplasma urealiticum</i> por 3 días

Merchan LM, Hssan HE y cols. ⁽³⁷⁾ Viscardi RM, Othman AA y cols. ⁽³⁸⁾ Smith C, Egunsola O y cols. ⁽³⁹⁾ Zikic A, Schünemann H y cols. ⁽⁴⁰⁾

Tabla 18. Recomendación para la dosificación de linezolid.

Edad gestacional (semanas)	Edad postnatal (días)	Dosis de mantención (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
≤ 34	≤ 7	10	12
≥ 34	> 7	10	8
≥ 35	-	10	8

Kearns GL, Jungbluth GL y cols.⁽⁴¹⁾. Thibault C, Kassir N y cols.⁽⁴²⁾.

Tabla 19. Presentaciones comerciales de colistina en Chile

PRESENTACIONES DE COLISTIN EN CHILE				
CBA (mg)	CMS (mg)	MUI	Marca	Laboratorio
33,3	80	1	Colomycin®	Farmacias y Droguerías de Chile
100	254	3	Colistina®	Richet
32	77	1	Colent®	Mastercare
150	370	4.5	Dicupal®	Pharma investi

CBA: colistin base activa; CMS: colistimetato de sodio; mg: miligramos;
MUI: millones de unidades internacionales

Tabla 20. Recomendación para dosificación de colistina

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS	FRECUENCIA	OBSERVACIONES
Endovenosa	2,5 a 5 mg/kg/día CBA	Cada 8 horas	Uso excepcional Siempre uso combinado Diluir en 3-5 ml de solución salina Ajuste según función renal Considerar dosis de carga

Nakwan N, Chokeyhaibulkit K y cols.⁽⁴³⁾

Tabla 21. Recomendación para la dosificación de ciprofloxacina

Edad postmenstrual (semanas)	Dosis (mg/kg/dosis)	Intervalo de las dosis (h)
< 34	7,5	12
≥ 34	12,5	12

Zhao W, Hill H, Le Guellec C, Neal T y cols, TINN Consortium ⁽⁴⁴⁾.
Bradley JS, Nelson JD y cols. ⁽²²⁾

Bibliografía:

- 1.- Rivera-Chaparro ND, Cohen-Wolkowicz M, Greenberg RG. Dosing antibiotics in neonates: review of the pharmacokinetic data. *Future Microbiol.* 2017 Sep;12: 1001-16. doi: 10.2217/fmb-2017-0058
- 2.- Johnson JK, Laughon MM. Antimicrobial agent dosing in infants. *Clin Ther.* 2016 Sep; 38(9): 1948-60. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.06.017
- 3.- Thompson G, Barker CI, Folgori L, Bielicki JA, Bradley JS, Lutsar I, et al. Global shortage of neonatal and paediatric antibiotic trials: rapid review. *BMJ Open* 2017 Oct 13;7(10):e016293. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016293
- 4.- Smits A, Kulo A, van den Anker J, Allegaert K. The amikacin research program: a stepwise approach to validate dosing regimens in neonates. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017 Feb;13(2): 157-66. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1234606>.
- 5.- Cohen-Wolkowicz M, Watt KM, Zhou C, Bloom BT, Poindexter B, Castro L, et al. Developmental pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam using plasma and dried blood spots from infants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 May; 58(5): 2856–65. doi: 10.1128/AAC.02139-13.
- 6.- Fuchs A, Li G, Van Den Anker J, Bielicki J. Optimising β -lactam dosing in neonates: a review of pharmacokinetics, drug exposure and pathogens. *Curr Pharm Des.* 2017; 23 (38)25: 5805-38. doi: 10.2174/1381612823666170925162143.
- 7.- Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics.* 2006 Jan; 117(1): 67-74. doi: 10.1542/peds.2005-0179
- 8.- Cotten M, McDonald S, Stoll B, Goldberg R, Poole K, Benjamin K. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006; 118 (2); 717-22. doi: 10.1542/peds.2005-2677

- 9.- Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011 Nov; 159 (5): 720-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.05.033. Epub 2011 Jul 23.
- 10.- Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK Jr; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009 Jan; 123 (1): 58-66. doi: 10.1542/peds.2007-3423.
- 11.- Salerno SN, Bernhardt J, Laughon M, Jhaveri R, Massaro M, Gonzalez D. Pharmacokinetics of ceftaroline in a preterm infant with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 Dec 3;7(4): 342-5. doi: [10.1093/jpids/pix084](https://doi.org/10.1093/jpids/pix084).
- 12.- Bradley JS, Stone GG, Chan PLS, Susan R Raber SR, Riccobene T, Mas Casullo VA, et al. Phase 2 study of the safety, pharmacokinetics and efficacy of ceftaroline fosamil in neonates and very young infants with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 May;39(5): 411-8. doi: [10.1097/INF.0000000000002607](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002607)
- 13.- Iosifidis E, Chorafa E, Agakidou E, Kontou A, Violaki A, Volakli E, et al. Use of ceftazidime-avibactam for the treatment of extensively drug-resistant or pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates and children <5 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Aug;38(8): 812-5. doi: [10.1097/INF.0000000000002344](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002344).
- 14.- Sundaram A, Alshaikh B, Dersch-Mills D, Dobry J, Akierman AR, Yusuf K. Extended-interval dosing of gentamicin in premature neonates born at <32 weeks' gestation and >7 days of age. *Clin Ther*. 2017 Jun;39(6): 1233-41. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.343
- 15.- Hughes KM, Johnson PN, Anderson MP, Sekar KC, Welliver RC, Miller JL. Comparison of amikacin pharmacokinetics in neonates following implementation of a new dosage protocol. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017 Jan-Feb; 22(1): 33-40. doi: [10.5863/1551-6776-22.1.33](https://doi.org/10.5863/1551-6776-22.1.33).
- 16.- Kent A, Turner MA, Sharland M, Heath PT. Aminoglycoside toxicity in neonates: something to worry about? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Mar; 12(3): 319-31. doi: 10.1586/14787210.2014.878648.
- 17.- Kato H, Hagihara M, Nishiyama N, Koizumi Y, Mikamo H, Matsuura K, et al. Assessment of optimal initial dosing regimen with vancomycin pharmacokinetics model in very low birth weight neonates. *J Infect Chemother*. 2017 Mar; 23(3):154-60. doi: 10.1016/j.jiac.2016.11.009.
- 18.- Plan O, Cambonie G, Barbotte E, Meyer P, Devine C, Milesi C, Pidoux O, Badr M, Picaud JC. Continuous-infusion vancomycin therapy for preterm neonates with suspected or documented Gram-positive infections: a new dosage schedule *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 Nov;93(6): F418-21. doi: 10.1136/adc.2007

- 19.- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 May 19; 77(11): 835-64. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036.
- 20.- Thibault C, Kassir N, Goyer I, Théorêt Y, Litalien C, Moussa A, Ovetchkine P, Autmizguine J. population pharmacokinetics of intravenous linezolid in premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jan; 38(1): 82-8. doi: 10.1097/INF.0000000000002067
- 21.- Shibata Y, Hagihara M, Kato H, Asai N, Koizumi Y, Watarai M et al. Relationship between cytopenia and gestational age in infants and neonates treated with linezolid therapy. *J Infect Chemother*. 2020 Jan; 26(1): 95-100. doi: 10.1016/j.jiac.2019.07.022.
- 22.- Tremoulet A, Le J, Poindexter B, Sullivan JE, Laughon M, Delmore P. Characterization of the population pharmacokinetics of ampicillin in neonates using an opportunistic study design. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jun;58(6): 3013-20. doi: 10.1128/AAC.02374-13.
- 23.- Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ; Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of infants at risk for Group B Streptococcal disease. *Pediatrics*. 2019 Aug;144(2). pii: e20191881. doi: 10.1542/peds.2019-1881. Epub 2019 Jul 8.
- 24.- <https://www.lhsc.on.ca/nicu/cloxacillin>. Último ingreso 23 julio 2020.
- 25.- Leroux S, Roué JM, Gouyon JB, Biran V, Zheng H, Zhao W1, Jacqz-Aigrain E. A Population and developmental pharmacokinetic analysis to evaluate and optimize cefotaxime dosing regimen