





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

EVALUACIÓN DE LA REDUCCIÓN EN USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA  
SALA DE NEONATOLOGÍA POSTERIOR A LA IMPLEMENTACIÓN DE UN  
PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIBIÓTICOS

DRA. KAREN NALLELY DELGADO VALDEZ

DIRECTOR

DR. LUIS FERNANDO PÉREZ GONZÁLEZ

CO-DIRECTOR

DR. DANIEL ERNESTO NOYOLA CHERPITEL

ASESOR METODOLÓGICO

RAÚL HÉCTOR ROQUE SÁNCHEZ

ASESOR CLÍNICO

DR. FRANCISCO JESÚS ESCALANTE PADRÓN

SAN LUIS POTOSÍ, MARZO 2019



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Pediatría

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

TÍTULO DE TESIS

EVALUACIÓN DE LA REDUCCIÓN EN USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA SALA  
DE NEONATOLOGÍA POSTERIOR A LA IMPLEMENTACIÓN DE UN  
PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIBIÓTICOS

PRESENTA

KAREN NALLELY DELGADO VALDEZ

FIRMAS

DIRECTOR Dr. Luis Fernando Pérez González Infectólogo Pediatra	
CO-DIRECTOR Dr. Daniel Ernesto Noyola Cherpitel Infectólogo Pediatra y Doctor en Ciencias	
ASESOR METODOLÓGICO Raúl Héctor Roque Sánchez Neonatólogo	
ASESOR CLÍNICO Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón Neonatólogo y Doctor en Educación	



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Pediatría

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

TÍTULO DE TESIS

EVALUACIÓN DE LA REDUCCIÓN EN USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA SALA  
DE NEONATOLOGÍA POSTERIOR A LA IMPLEMENTACIÓN DE UN  
PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE USO DE ANTIBIÓTICOS

PRESENTA

KAREN NALLELY DELGADO VALDEZ

FIRMAS

Sinodales	
Dr. Francisco Alejo González Oncólogo Pediatra	
Dr. Jorge Luis García Ramírez Neurólogo Pediatra	
Dr. Abel Salazar Martínez Gastroenterólogo Pediatra	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr. Francisco Alejo González Coordinador de la Especialidad en Pediatría

## RESUMEN

**Antecedentes.** La sepsis en el periodo neonatal es de gran importancia por su alta letalidad y aumento considerable en los días de estancia hospitalaria. La identificación de la sepsis neonatal no es fácil, debido a los síntomas inespecíficos, diferencias regionales, falta de unificación de criterios diagnósticos y que su confirmación se basa en pruebas biológicas de pobre sensibilidad, donde el estándar de oro es el hemocultivo. Por lo tanto, el tratamiento de esta entidad es empírico y puede conducir al uso excesivo de antibióticos y desarrollo de resistencia bacteriana. En consecuencia, es necesario implementar estrategias que resulten en menor resistencia bacteriana. Un programa de optimización de uso de antibióticos podría reducir el consumo de antibióticos con el efecto de disminuir la resistencia microbiana.

**Objetivo principal.** Determinar si la implementación de un programa de optimización de uso de antibióticos se asocia a una reducción en el uso de antibióticos en la sala de neonatología

**Métodos.** Estudio de cohorte, analítico, ambispectivo que incluyó a los registros de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Control y Prevención de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud obtenidos de recién nacidos hospitalizados en la sala de neonatología en el periodo de febrero de 2017 a noviembre de 2017 (antes de la implementación del programa de optimización de uso de antibióticos), así como aquellos hospitalizados en el periodo de febrero de 2018 a noviembre de 2018 (posterior a la implementación del programa de optimización de uso de antibióticos). Se comparó la utilización de antibióticos entre ambos periodos.

**Resultados.** No hubo disminución significativa en el uso de antibióticos de manera global. Sin embargo, se observó una reducción significativa en la tasa días antibiótico / 100 días paciente para antimicrobianos de amplio espectro contra Gram negativos (5.3 vs. 9.6;  $P=0.003$ ) y contra Gram positivos (0.9 vs. 2.2;  $P=0.006$ ). No se observaron diferencias en las tasas de utilización de otros antimicrobianos ni antimicóticos.

**Conclusiones:** Posterior a la implementación de un programa de optimización de uso de antibióticos la tasa de días antibiótico y la tasa días paciente antibiótico / 100 días paciente fueron similares a las registradas en el periodo previo a la instalación de este programa. Se observó una disminución significativa en el uso de antimicrobianos de amplio espectro, los cuales son los que tienen mayor impacto en la generación de multiresistencia bacteriana.



## **DEDICATORIAS**

A mis padres, porque cada uno de mis logros se los debo a ustedes, y por su apoyo incondicional.

A mis hermanos, que me motivaron a seguir adelante y siempre confiaron en que lo lograría.



## **RECONOCIMIENTOS**

Para la realización de este trabajo se contó con el apoyo de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Control y Prevención de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud y registros de microbiología.



## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Luis Fernando Pérez por brindarme sus conocimientos y apoyo en todo momento.

Doy gracias al Dr. Daniel Ernesto Noyola Cherpitel, por su dedicación, entrega, ha sido un privilegio poder contar con su guía.

Al Dr. Francisco de Jesús Escalante Padrón por ayudarme a concluir este proyecto.

Al Dr. Raúl Héctor Roque Sánchez por su apoyo en el desarrollo de este proyecto.





## ÍNDICE

RESUMEN.....	I
DEDICATORIAS.....	II
RECONOCIMIENTOS.....	III
AGRADECIMIENTOS.....	IV
ANTECEDENTES.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	21
HIPÓTESIS.....	22
OBJETIVOS.....	22
SUJETOS Y MÉTODOS.....	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
ÉTICA.....	27
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN.....	31
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36
ANEXOS.....	38



## ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Escala NOSEP-1 .....	6
Cuadro 2. Variables del estudio.....	25
Cuadro 3. Utilización de antibióticos en sala de Neonatología.....	28
Cuadro 4. Hemocultivos obtenidos en servicio de Neonatología.....	29
Cuadro 5. Bacterias aisladas en hemocultivos.....	29
Cuadro 6. Infecciones nosocomiales y mortalidad.....	30



## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

**UCIN:** Unidad de cuidados intensivos neonatales

**IAAS:** Infecciones asociadas a la atención de la salud

**PCR:** Proteína C reactiva

**BLEE:** Betalactamasas de espectro extendido

**SDG:** Semanas de gestación

## **1. ANTECEDENTES**

### **1.1. DEFINICIÓN**

La sepsis es, sin duda, uno de los problemas más grandes en el ejercicio de la neonatología y, aunque su concepto está muy extendido y forma parte de la práctica diaria de los hospitales, hasta el momento no existe un consenso internacional para definir con nitidez la sepsis neonatal. Algunas de las definiciones que se han empleado en el estudio de esta patología son las siguientes: situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos, virus en el torrente sanguíneo del recién nacido que se manifiesta en los primeros 28 días de vida [1], síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de infección sistémica, que se confirma al aislarse en hemocultivos o cultivo de líquido cefalorraquídeo, bacterias, hongos o virus y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida [2]; se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en la presencia o como resultado de infección probada o sospechada durante el primer mes de vida extrauterina [3].

### **1.2. EPIDEMIOLOGÍA**

En México la incidencia de sepsis neonatal se ha reportado de 4 a 15.4 casos por cada 1000 nacidos vivos. La sepsis bacteriana y neumonía congénita se encuentran entre las principales causas de mortalidad durante la primera semana de vida. Al rebasar la primera semana de vida, la sepsis bacteriana domina la frecuencia [4]. Las tasas de incidencia de sepsis neonatal son muy variables y depende de la definición, región, institución y año, entre otros factores. Se han reportado tasas de sepsis neonatal que varían de 7.1 a 38 por 1000 nacidos vivos en Asia, de 6.5 a 23 por 1000 nacidos vivos en África y de 3.5 a 8.9 en Sudamérica y el Caribe. Esto contrasta con lo reportado en Estados Unidos con un rango de 1.5 a 3.5 por 1000 nacidos vivos para sepsis temprana y de 6 por 1000 nacidos vivos para sepsis tardía [5]. En México y otros países en vías de desarrollo, se informan tasas de hasta 15 a 30 por cada 1000 recién nacidos con una letalidad entre 25 a 30% [3].

### **1.3. ETIOLOGÍA**

La epidemiología de patógenos causantes de las infecciones nosocomiales en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en Norteamérica está bien descrita. Los patógenos Gram positivos son las causas más comunes de infecciones, seguidos de los patógenos Gram negativos y levaduras; sin embargo, en México predominan microorganismo Gram negativos sobre Gram positivos y levaduras.

Los organismos aislados varían de acuerdo al momento en que se presenta la infección. En los casos de sepsis temprana los principales organismos son el estreptococo del grupo B, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* y *Listeria monocytogenes*. Los organismos reportados más comúnmente en casos de sepsis tardía incluyen *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* y *Candida*. El diagnóstico de sepsis tardía predomina sobre sepsis temprana (87.3% y 12.7%, respectivamente) [3].

En muchos casos no es posible determinar la causa de la infección. En el Hospital Infantil de México, de un total de 1367 hemocultivos solo un 16% tuvieron un aislamiento.

### **1.4. FACTORES DE RIESGO**

#### **Factores de riesgo en el recién nacido.**

En recién nacidos el factor más importante que predispone a la infección que podría resultar en la sepsis es la prematuridad o bajo peso al nacer. Los recién nacidos prematuros tienen 3 a 10 veces mayor incidencia de infección que los lactantes de nacimiento a término. La disfunción inmune y ausencia de anticuerpos IgG maternos adquiridos por vía transplacentaria en los bebés prematuros podrían aumentar el riesgo de infección. La reanimación al nacimiento, incluyendo la necesidad de intubación endotraqueal o inserción de un catéter vascular umbilical, se asocia con un mayor riesgo de infección bacteriana. Esta infección podría estar relacionada a organismos asociados a la colonización materna o a organismos adquiridos del ambiente hospitalario durante los procedimientos relacionados con la reanimación. Además, los recién nacidos prematuros frecuentemente requieren de intervenciones invasivas, como presencia de acceso intravenoso prolongado e intubación endotraqueal, entre otros procedimientos invasivos, que facilitan la entrada de

microorganismos y, por lo tanto, los colocan en mayor riesgo de desarrollar infecciones [6].

### **Factores de riesgo maternos.**

Los factores maternos que incrementan el riesgo de infección en el recién nacido incluyen la colonización bacteriana, afecciones del sistema inmune (ya sea natural o adquirida), así como diversos factores obstétricos (parto prematuro, ruptura de membranas de 18 horas o más previo al parto, realización de tactos vaginales durante más de 12 horas, corioamnionitis, infección de vías urinarias y exposición a esteroides) [7]. En neonatos de bajo peso al nacer la tasa de sepsis neonatal se incrementa en presencia de corioamnionitis y cuando se requiere realizar procedimientos invasivos. La aspiración o ingestión de bacterias a partir del líquido amniótico puede conducir a la neumonía congénita o infección sistémica. La bacteriuria materna por estreptococo del grupo B es un indicador de alta carga de colonización por esta bacteria y representa un factor de riesgo para sepsis neonatal [6].

## **1.5. CLASIFICACIÓN**

De acuerdo al momento de presentación de los síntomas.

- Infección muy temprana: también se le conoce como congénita o vertical. En 80% de estos casos las manifestaciones clínicas se presentan en las primeras 24 horas de vida, y tiene su origen en forma ascendente o por vía hematógena
- Temprana: se presenta entre las 24 h y 72 h de vida; involucra la vía ascendente de bacterias de la cavidad vaginal hacia la cavidad uterina con exposición del bebé durante el trabajo de parto.
- Tardía: se presenta a partir de las 72 horas. Las bacterias involucradas suelen tener su origen del ambiente hospitalario a través del personal de salud; sin embargo, también es posible que bacterias adquiridas del canal vaginal de la madre estén involucradas en estos casos [2].

Según el mecanismo de transmisión.

- Vía hematogena materno-fetal. Se relaciona a microorganismos localizados en el canal de parto. Inicia en las primeras 72 h de vida y frecuentemente se presenta en forma aguda.
- Nosocomial. Suele ser causada por patógenos adquiridos en el hospital que colonizan al neonato por contacto del personal de salud (colonización de manos) o a partir de material contaminado. Generalmente inicia después de las 72 h de vida [4].

### **1.6. SIGNOS Y SINTOMAS**

El diagnóstico temprano y oportuno de sepsis neonatal no es fácil porque las manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden avanzar rápidamente a estadios avanzados de gravedad. Los principales síntomas son los siguientes: distermia, dificultad respiratoria, ictericia, apnea (con más frecuencia en prematuros), distensión abdominal, hepatomegalia, letargia, sangrado, hipoactividad, palidez, oliguria, cianosis, piel marmórea, crisis convulsivas, irritabilidad, esplenomegalia, vómito, diarrea, hipotensión arterial, petequias o equimosis, trombocitopenia y acidosis [8].

Los signos de alarma identificados por la Organización Mundial de la Salud son los siguientes: convulsiones, rechazo al alimento, dificultad respiratoria, hipoactividad y polipnea. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y muy variadas dependiendo de la gravedad de presentación [3].

### **1.7. DIAGNÓSTICO**

#### **Exámenes de laboratorio y escalas clínicas.**

Dado lo inespecífico de los síntomas, se ha buscado correlacionar parámetros clínicos y de laboratorio para contar con una herramienta que permita realizar el diagnóstico de sepsis. Algunas de las alteraciones de laboratorio y escalas que se han desarrollado se muestran a continuación. Sin embargo, ninguna de las escalas propuestas permite contar con sensibilidad y especificidad del 100% de forma simultánea [9].

### **La biometría hemática.**

Los siguientes hallazgos pueden encontrarse en pacientes con sepsis:

- Anemia y hemolisis (sobre todo en infección por bacterias Gram negativas).
- Leucopenia o leucocitosis, sumada a la relación bandas/neutrófilos mayores a 0.16 son datos indirectos que sugieren sepsis.
- Trombocitopenia <150,000 (asociada a hongos y bacterias Gram negativas).
- Trombocitosis: >500,000 (agentes Gram positivos como *Staphylococcus aureus*) [9].
- Los parámetros que han mostrado mayor sensibilidad son:  
Número absoluto de neutrófilos, sobre todo neutropenia menor de 1750 células/mm<sup>3</sup>.  
Índice de neutrófilos inmaduros/neutrófilos maduros mayor a 0.20  
Índice de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales mayor a 0.16 [4].
- La interpretación de este índice depende de las características del recién nacido y del momento en que se realiza la evaluación.  
Mayor de 0.16 en las primeras 24 h de vida.  
Mayor de 0.12 de 1 a 30 días de edad.  
Mayor 0.2 en recién nacidos prematuros.  
En la sepsis por *S. epidermidis* el índice infeccioso tiene poco valor predictivo [4].

De igual forma, para la evaluación del número de leucocitos (leucocitosis) y de neutrofilos (neutrofilia) debe de tomarse en cuenta la edad (incluso en horas), dado que los valores normales cambian rápidamente durante los primeros días de vida [9]. La combinación de múltiples determinaciones hematológicas en una sola puntuación ha sido demostrada por Rodwell con valor de corte de tres o más consigue un aumento en la especificidad y valor predictivo positivo para el diagnóstico de sepsis, sin reducción en la sensibilidad.

La escala de Rodwell da 1 punto a cada una de las siguientes alteraciones:

Leucocitosis o leucopenia.



Neutrofilia o neutropenia.

Incremento de neutrófilos inmaduros.

Relación banda / neutrófilo mayor a 0.3.

Trombocitopenia.

Cambios degenerativos en neutrófilos.

Una puntuación mayor o igual a 3 tiene una sensibilidad de 96% y una especificidad de 78%. Una puntuación menor de 3 tiene un valor predictivo negativo de 99% [4].

### **Escala NOSEP-1.**

La escala NOSEP-1 conjunta parámetros de laboratorio y manifestaciones clínicas. La calificación mayor a 8 aumenta la sospecha del diagnóstico de sepsis.

**Cuadro 1.** Escala NOSEP-1

<b>Variables</b>	<b>Puntuación</b>
PCR mayor a 14 mg/L	5
Neutrófilos mayores a 50%	3
Trombocitopenia menor a 150 000 /mm <sup>3</sup>	5
Nutrición parenteral total mayor a 14 días	6
Fiebre mayor a 38.2 °C	5
Calificación mayor a 8 (para diagnóstico de sepsis)	Límite de 0-24 puntos

### **Examen general de orina.**

La realización de examen de orina se recomienda en algunos escenarios dentro de la evaluación de sepsis neonatal. La incidencia de infección de vías urinarias puede ser entre 0.5 -1 % en recién nacidos de término y de 3-5% en recién nacidos pretérmino. La presencia de bajos números de leucocitos no es diagnóstico para sepsis neonatal ya que la observación de hasta 25/campo puede ser normal. Los hallazgos de nitritos positivos y esterasa leucocitaria son más significativos como marcadores de infección urinaria [10].

## **Reactantes de fase aguda.**

### Proteína C reactiva (PCR):

La elevación de esta proteína no es específica de un proceso infeccioso. La elevación de este marcador comienza hasta las 6 h de evolución, con pico máximo a las 36 h. Su mayor valor es en la evaluación de pacientes con sepsis tardía (el valor predictivo positivo es de 97.3%). [11]

### Procalcitonina:

Su valor normal en neonatos sanos es de 0.1-0.3 ng/mL. Se eleva más rápido que la PCR, por lo que es un marcador precoz de gravedad. Se considera un marcador específico de infección bacteriana, ya que no se suele elevar en procesos virales. Procalcitonina mayor 0.5 ng/mL es positivo para sepsis neonatal.

Se han establecido rangos de referencia normativos para la procalcitonina durante las primeras 48 h después del nacimiento, que incluyen: una elevación en el percentil 95 de 0.7 ng/mL al nacer, a las 24 h 20 ng/mL, seguido de una disminución a menor de 2 ng/mL a las 48 h de edad [11].

### Interleucina 6:

Es una citocina proinflamatoria de 22-29 kD, producida por macrófagos, monocitos, células endoteliales, fibroblastos y linfocitos T. Puede ser eficaz en el estudio de la sepsis temprana, donde en sangre de cordón ha mostrado sensibilidades del 88 al 99% [11].

## **Cultivos.**

Los sitios anatómicos adecuados para la obtención de muestras para cultivo son los siguientes:

- 1.- Muestras obtenidas de líquidos habitualmente estériles (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido peritoneal).
- 2.- Muestras obtenidas de sitios colonizados, pero en donde se busca la presencia de un patógeno específico.

Hemocultivo. Se define al cultivo microbiológico de una muestra sangre obtenida por venopunción bajo técnica estéril [12]. La recuperación bacteriana no se logra en todos los casos y se ha reportado tan baja como 20%.

Se necesita un mililitro de sangre extraída antes de iniciar la terapia antimicrobiana para detectar adecuadamente la bacteriemia si se usa hemocultivo pediátrico [12].

El hemocultivo se considera hasta el momento el estándar de oro en el diagnóstico de sepsis [4]. La toma de dos frascos para hemocultivo aumenta la posibilidad de obtener positividad y disminuye el riesgo de interpretaciones erróneas por contaminación. Si el paciente cuenta con catéter venoso central, deberá tomarse hemocultivo por esta vía y otro de vena periférica. En el caso de que se obtenga un hemocultivo positivo, es conveniente repetirlo durante el tratamiento para valorar la respuesta al tratamiento [4].

La punción lumbar. La obtención de líquido cefalorraquídeo no es necesaria en todos los lactantes con sospecha de sepsis, especialmente aquellos que parecen sanos, pero deberían realizarse en recién nacidos con hemocultivo positivo, en bebés con probabilidad de bacteriemia en función de los datos de laboratorio y en lactantes que no responden a la terapia antimicrobiana en la manera esperada. Además, se considera que es necesario realizarse en los casos en que se sospecha sepsis tardía [12].

En el bebé de aspecto saludable, los datos sugieren que la probabilidad de que la meningitis esté presente es extremadamente baja. En el lactante con signos clínicos que se cree que son atribuibles a una condición no infecciosa, como el síndrome de dificultad respiratoria, la probabilidad de meningitis también es baja. Sin embargo, en recién nacidos con bacteriemia, la incidencia de meningitis puede ser tan alta como 23%. El cultivo de sangre por sí solo no puede utilizarse para decidir quién necesita una punción lumbar, ya que los cultivos de sangre pueden ser negativos en hasta el 38% de los niños con meningitis [12].

Los valores normales del análisis citoquímico del líquido cefalorraquídeo en recién nacidos a término son los siguientes: leucocitos 0-32/ mm<sup>3</sup>, proteínas 20-170 mg/dL, glucosa 34-119 mg/dL. En recién nacidos pretérmino: leucocitos 0-29/mm<sup>3</sup>, proteínas 65-150 mg/dL, glucosa 24-63 mg/dL [4].

Urocultivo. Obligado ante la investigación de probables cuadros de urosepsis. Se recomienda la obtención mediante cateterización urinaria o punción suprapúbica para evitar el riesgo de contaminación. El urocultivo rara vez ayuda en el diagnóstico de recién nacidos con sepsis de inicio temprano (en neonatos menores de 72 horas de vida tiene sensibilidad menor al 0.5% para el diagnóstico de sepsis). Sin embargo, debe de considerarse en la evaluación de recién nacidos con sospecha de sepsis nosocomial [4]

Un cultivo de orina no debe ser parte de la evaluación de sepsis en un recién nacido con sospecha de sepsis de aparición temprana. A diferencia de las infecciones del tracto urinario en lactantes de más edad (que por lo general son el resultado de infecciones ascendentes), las infecciones del tracto urinario en los recién nacidos suelen ser atribuibles a la siembra del riñón durante un episodio de bacteriemia [12].

Coprocultivo. Se usa en la búsqueda de patógenos intestinales productores de gastroenteritis aguda. La muestra se obtiene directamente de las heces. En general, en ausencia de manifestaciones gastrointestinales, no tiene utilidad su realización [12].

Aspirado traqueal. El cultivo del aspirado traqueal obtenido en las primeras 12h después de nacimiento añade información importante para el diagnóstico. Debido a que la tráquea rápidamente se coloniza después de la intubación endotraqueal, los cultivos que se obtienen posterior a intubación prolongada no son de utilidad para el diagnóstico de sepsis y deben de interpretarse de forma adecuada para el diagnóstico de neumonía.

Los cultivos y las tinciones de Gram de muestras de aspirados traqueales pueden ser de valor si se obtiene inmediatamente después de la colocación del tubo endotraqueal. Una vez que un niño ha sido intubado durante varios días, los aspirados traqueales no son de valor en la evaluación de la sepsis [12].

Cultivo de hongos. La búsqueda puede ser de hongos levaduriformes o miceliados. Es importante tener en mente cual es la sospecha diagnóstica que se tiene. Habitualmente en la UCIN el principal hongo implicado en procesos

infecciosos es *Candida*. Los hongos levaduriformes se incuban durante 5 a 7 días; en cambio, los hongos miceliados deben ser incubados por plazos más largos [9].

Catéteres intravasculares. Los catéteres intravenosos son cultivados cualitativa o semicuantitativamente, dependiendo de las técnicas usadas en los laboratorios. La técnica de cultivo semicuantitativo (conocida como técnica de Maki) consiste en rodar el extremo del catéter sobre la superficie de una placa de agar y, tras la incubación de ésta, cuantificar el número de colonias que han crecido. La presencia de 15 o más unidades formadoras de colonias se correlaciona con infección con una elevada sensibilidad [9].

## **1.8. TRATAMIENTO**

No obstante que el origen de la sepsis neonatal es la invasión sistémica de un agente patógeno, el tratamiento de la sepsis neonatal no se limita al solo manejo de antibióticos, sino que debe ser integral y en ocasiones multidisciplinario, incluyendo antibioticoterapia, soporte vital neonatal con manejo de líquidos y apoyo ventilatorio, así como soporte cardiovascular [13].

### **Manejo antibiótico.**

En términos generales la adecuada selección de un antibiótico del recién nacido debe estar basada en el conocimiento de:

- A. La epidemiología local.
- B. Características del microorganismo recuperado y su perfil de resistencia.
- C. Adecuada dosificación. Este conocimiento es de gran relevancia para alcanzar el éxito deseado, ya que la dosificación de cada antibiótico varía tanto con la edad gestacional, la edad cronológica, el peso del paciente, así como la morbilidad concomitante. Es por eso que es conveniente consultar material especializado relativo a cada situación clínica para la toma de decisiones.
- D. Administración adecuada. Cada antibiótico presenta características especiales para su administración y debe ser realizado como tal, tanto en cuanto a su adecuada dilución, como en su preparación y en la vía correcta de administración.

E. Sitio anatómico involucrado. El conocimiento sobre la farmacodinamia de un antibiótico es fundamental para la decisión de indicarlos. Existen sitios anatómicos que pueden dificultar la entrada o penetración de algunos antibióticos, como es el caso de la barrera hematoencefálica para los aminoglucósidos, o sitios de bajo potencial de oxigenación como los abscesos intraabdominales, donde algunos antibióticos, como los aminoglucósidos, pueden ser de poca utilidad [9].

### **Antibióticos en sepsis neonatal temprana**

El estreptococo del grupo B y *Escherichia coli* son los principales agentes responsables de la sepsis neonatal temprana, por lo que la combinación de ampicilina y un aminoglucósido (gentamicina o amikacina) es una recomendación vigente para ser utilizada como terapia inicial. Esta combinación tiene la ventaja de contar con actividad sinérgica contra estreptococo del grupo B, *Listeria monocytogenes* y algunos *Enterococcus sp.* Las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima o ceftazidima, son una alternativa razonable a un aminoglucósido; sin embargo, varios estudios han reportado rápido desarrollo de la resistencia bacteriana de la microbiota local cuando se utiliza cefotaxima de forma rutinaria para el tratamiento de la sepsis neonatal temprana, sumando a esto el riesgo de la inducción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en las bacterias Gram negativas, así como de ser un factor de riesgo para el desarrollo de candidiasis invasiva.

Debido a su excelente penetración en el líquido cefalorraquídeo, el uso empírico o terapéutico de cefotaxima debe considerarse en los casos de sospecha o diagnóstico de meningitis bacteriana por microorganismos Gram negativos. La ceftriaxona está contraindicada en recién nacidos por que su alta unión a proteínas presenta el riesgo potencial de desplazamiento de la bilirrubina, lo que conduce a riesgo de kernicterus.

### **Antibióticos en sepsis tardía.**

Cada hospital debería desarrollar el esquema más apropiado tomando en cuenta su propio canal endémico y patrón etiológico y de sensibilidad de los microorganismos recuperados tanto de sepsis temprana como tardía.

Los principales macroorganismos Gram positivos incluyen estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus*, y los *Enterococcus sp.* En el grupo de los Gram negativos *Klebsiella sp.*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Dado que en su mayoría son patógenos multirresistentes, se han convertido en el principal reto a vencer.

La decisión de utilizar en forma empírica, ante la sospecha de sepsis tardía, un esquema antibiótico de amplio espectro, por ejemplo el uso de cefotaxima más vancomicina, está justificada en el neonato con múltiples factores de riesgo para infección por cocos Gram positivos (*S. aureus* y coagulasa negativa resistentes a metilcilina) o para bacterias Gram negativas. El dar continuidad en el tratamiento está sujeto a la presencia de cultivos positivos en las siguientes 48 y 72 h tras el inicio de la terapia. Una vez que se recaban los resultados de hemocultivo y estos identifican el organismo causante se procede a realizar desescalada terapéutica, la cual consiste en colocar antibióticos específicos para el germen según la sensibilidad del antibiograma, disminuyendo el espectro antimicrobiano y/o número de antibióticos, lo que reduce la resistencia bacteriana, los efectos adversos y los costos.

Es importante recalcar que si los cultivos son negativos para cocos Gram positivos se debe retirar vancomicina y no mantenerla en combinación con el antibiótico específico, ya que ésta ejerce presión sobre la microbiota del paciente y puede generar la aparición de cepas resistentes de enterococos y del grupo de los estafilococos [9].

### **Retos clínicos en el manejo de sepsis.**

La identificación de neonatos con signos clínicos de sepsis con una “alta probabilidad” de sepsis de inicio temprano que requieren agentes antimicrobianos poco después del nacimiento representa un reto diagnóstico y de manejo [12]. La mayoría de los recién nacidos con sepsis de aparición temprana exhiben signos anormales en las primeras 24 h de vida. Aproximadamente el 1% de los recién aparecerán saludables al nacer y luego pueden desarrollar signos de infección tras un periodo de tiempo variable. Cada niño críticamente enfermo debe ser evaluado y recibir el tratamiento antimicrobiano de amplio espectro empírico después de haber obtenido cultivos, incluso cuando no hay factores de riesgo obvios para la sepsis [12].

La identificación de recién nacidos clínicamente sanos, con una “alta probabilidad” de sepsis de inicio temprano que requieren tratamiento antimicrobiano poco después del nacimiento, requiere de una evaluación cuidadosa para dar tratamiento apropiado a aquellos que lo requieren [12]. Esta categoría incluye los niños con alguno de los factores de riesgo de sepsis (colonización con estreptococo del grupo B, ruptura prolongada de membranas > 18 h, o corioamnionitis materna, entre otros). La colonización materna con estreptococo del grupo B no es un factor de riesgo si la madre ha recibido una terapia adecuada intraparto (penicilina, ampicilina o cefazolina durante al menos 4 h antes del nacimiento) o tiene un parto por cesárea con membranas intactas en la ausencia del trabajo de parto. El riesgo de infección en el recién nacido varía considerablemente con el factor de riesgo presente [12].

El mayor riesgo de sepsis de aparición temprana se produce en los bebés nacidos de mujeres con corioamnionitis que también están colonizadas con estreptococo del grupo B y no recibieron agentes antimicrobianos durante el parto. La sepsis de inicio temprano se puede presentar en niños que parecen sanos al nacer. Por lo tanto, algunos médicos utilizan pruebas de diagnóstico con un alto valor predictivo negativo para aumentar la seguridad de que la infección no está presente (lo que les permite abstenerse de utilizar antimicrobianos) [12].



La decisión de tratar a un bebé de alto riesgo depende de los factores de riesgo presentes, la capacidad de mantener al recién nacido bajo observación y la edad gestacional. El umbral para iniciar el tratamiento antimicrobiano generalmente disminuye con el aumento del número de factores de riesgo para la infección y mayores grados de prematuridad [12].

### **La evaluación de lactantes asintomáticos < 37 semanas de gestación con factores de riesgo para la sepsis.**

El diagnóstico de corioamnionitis es difícil y tiene importantes implicaciones para el manejo del recién nacido. Por lo tanto, se recomienda comunicarse estrechamente con el servicio de Obstetricia cuando se haga el diagnóstico para valorar el riesgo en el recién nacido. La punción lumbar se indica en cualquier lactante con un hemocultivo positivo o en los que la sepsis es altamente sospechosa sobre la base de los signos clínicos, respuesta al tratamiento, y los resultados de laboratorio (conteo de leucocitos y recuento diferencial).

### **La evaluación de lactantes asintomáticos $\geq$ 37 semanas de gestación con factores de riesgo para la sepsis (sin corioamnionitis).**

Se considera un tratamiento inadecuado intraparto cuando se utiliza un antibiótico distinto de la penicilina, ampicilina o cefazolina, o si la duración de antibióticos antes del nacimiento fue <4 h. [12]

### **Selección de antibióticos y duración del tratamiento.**

Uno de los aspectos de relevancia en el manejo de antibióticos en pacientes con sepsis es, además de la selección del antibiótico, la duración de la terapia. La sistematización en la duración de la terapia puede ser de gran ayuda para mantener un tratamiento efectivo pero, al mismo tiempo, evitar la duración innecesaria de los mismos. Las recomendaciones generales en cuanto a duración de terapia se resumen a continuación:

- Paciente con bacteriemia sin foco o bacteriemia asociada a catéter: 10 días.
- Sospecha de sepsis por corioamnionitis materna (con hemocultivo negativo y estudios normales): menos de 5 días.
- Sepsis por estreptococo del grupo B: 10 días.

- Meningitis por estreptococo del grupo B: 14 días.
- Sepsis por Gram negativos: 14 días.
- Meningitis por Gram negativos: 21 días.
- Endocarditis, abscesos cerebrales, osteomielitis: generalmente 4 semanas.

### **Sobreuso de antibióticos.**

La utilización de antibióticos es particularmente frecuente en las salas de neonatología. Existe evidencia cada vez de mayor contundencia que el uso inadecuado de antibióticos lleva como consecuencia la aparición de microorganismos multidrogo-resistentes, así como complicaciones infecciosas que incluyen candidiasis invasiva, enterocolitis necrosante y sepsis de inicio tardío.

Uno de los parámetros que son de utilidad para evaluar el uso adecuado de antibióticos es la medición de su utilización. La tasa de utilización de antibióticos puede servir para evaluar las tendencias en una sala de hospital a lo largo del tiempo. Algunas de las mediciones utilizadas en la UCIN son las siguientes:

1. Días paciente antibiótico. Es el número de pacientes que recibieron antibióticos cada día en la sala de UCIN (ya sea monoterapia o terapia combinada).
2. Días antibiótico. Es el número individual de antibióticos que se administraron cada día en la sala de UCIN.

Los días de terapia se ajustan a 100 días/paciente y se calculan cada mes.

### **1.9. OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS**

Las pruebas de diagnóstico para la sepsis neonatal tienen una sensibilidad baja. Como resultado, los médicos suelen tratar a los niños durante períodos prolongados de tiempo, incluso cuando los cultivos bacterianos son negativos. El tratamiento óptimo de los lactantes con sospecha de sepsis de inicio temprano es la combinación de agentes antimicrobianos (ampicilina y un aminoglucósido). Una vez que se identifica un patógeno, la terapia

antimicrobiana debería reducirse (a menos que se necesita sinergismo). Los datos recientes sugieren una asociación entre el tratamiento empírico prolongado de recién nacidos prematuros ( $\geq 5$  días) con antibióticos de amplio espectro y un mayor riesgo de sepsis de aparición tardía, enterocolitis necrosante y mortalidad. Para reducir estos riesgos, la terapia antimicrobiana debe interrumpirse a las 48 h en situaciones clínicas en las que la probabilidad de sepsis es baja [12].

“La sospecha de sepsis” es uno de los diagnósticos más comunes realizados en la UCIN. Sin embargo, los signos de sepsis son inespecíficos. La mayoría de los recién nacidos con sospecha de sepsis se recuperan con tratamiento de apoyo (con o sin la iniciación de la terapia antimicrobiana). Como se mencionó anteriormene, los retos en la evaluación clínica en este contexto incluyen la identificación de los recién nacidos con una alta probabilidad de sepsis con prontitud y la iniciación de la terapia antimicrobiana, así como la suspensión de la terapia antimicrobiana una vez que la sepsis se considera poco probable [12].

Los recién nacidos hospitalizados en la UCIN tienen tasas elevadas de uso de antibióticos. En un estudio de prevalencia puntual sobre el uso de antibióticos en la UCIN a nivel nacional en los Estados Unidos, el 43% de los pacientes estaban recibiendo antimicrobianos. La exposición a los antibióticos es un factor de riesgo para el desarrollo de organismos resistentes a antibióticos.

Los principios generales destinados a mejorar el uso de antibióticos son aplicables a la población de la UCIN. La utilización de biomarcadores (como IL-8, la PCR y la procalcitonina) constituyen un apoyo para guiar el inicio y duración de la terapia con antibióticos. El manejo apropiado de las infecciones en la UCIN incluye intervenciones educativas, como hacer hincapie en el volumen de sangre adecuado para un hemocultivo y difundir información sobre el espectro de la actividad de antibióticos. Estas intervenciones pueden dar lugar a la identificación de la causa del proceso infeccioso en un mayor número de casos, así como al ajuste del tratamiento antimicrobiano cuando este es apropiado.



Distintas intervenciones para mejorar la administración de antibióticos han sido evaluadas en las poblaciones neonatales. La restricción en la utilización de cefalosporinas se asoció con una reducción en la colonización con bacilos Gram negativos resistente a múltiples fármacos. Disminuir el uso de vancomicina también se considera un factor importante en la reducción en el desarrollo de resistencia a este organismo. Otra estrategia que requiere de evaluarse continuamente con relación al potencial para el desarrollo de organismos resistentes es el uso profiláctico de agentes antimicrobianos. El uso profiláctico de fluconazol no se ha asociado, hasta ahora, con la aparición de resistencia. En un metaanálisis acerca del uso de vancomicina profiláctica (ya sea como infusión de dosis baja continua o terapia intermitente), los autores concluyeron que no había datos suficientes para determinar los riesgos de desarrollar organismos resistentes a los antibióticos.

El objetivo principal de la administración de antimicrobianos es optimizar los resultados clínicos y reducir al mínimo las consecuencias no deseadas de uso de antimicrobianos, incluyendo la toxicidad y la aparición de resistencia. Esto último es de gran relevancia para conservar la eficacia de los medicamentos disponibles actualmente. Para este fin, se han desarrollado diversas iniciativas para lograr un uso racional de antimicrobianos. En el 2011, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) propusieron una iniciativa de gran importancia con el objetivo de promover el uso oportuno y apropiado de antibióticos en pacientes hospitalizados. Una parte fundamental de los principios de uso de antibióticos es la evaluación continua de la necesidad de utilizarlos, la selección del régimen más apropiado, la optimización de la dosis y vía de administración, así como la duración de la terapia. Estos principios se pueden aplicar tanto al uso empírico (cuando se sospecha de infección, pero los cultivos están pendientes), como a la terapia específica (cuando un organismo se ha identificado) y la profilaxis (por ejemplo, la prevención de infecciones postoperatorias).

Una estrategia para evitar la utilización prolongada de antimicrobianos es contar con información acerca de la duración anticipada del tratamiento al momento de su indicación. En un reporte reciente se analizó el efecto de una

estrategia para utilización apropiada de antimicrobianos que consistía en la suspensión automática a las 48 horas de los antibióticos (ampicilina-aminoglucósido) en recién nacidos hijos de madres con datos de corioamnionitis. En el periodo de estudio observaron una reducción de 35% de las dosis totales por paciente y 25% de dosis por paciente/día. La utilización de tiempo de interrupción automática de las órdenes de antibiótico empírico tiene como objetivo el asegurar que la decisión de continuar la administración de antibióticos se realice de forma activa por el personal médico.

Otros principios importantes incluyen la utilización de la epidemiología local para la selección de la terapia empírica, el evitar utilizar medicamentos con espectro de actividad superpuesto, el ajuste del esquema antibiótico cuando se cuente con los resultados de los cultivos, la optimización de dosis y duración de la terapia.

#### **1.10. OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA SALA DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL**

Basado en lo anterior durante los últimos años se ha planteado la necesidad de optimizar el uso de antibióticos en el Hospital Central. Para lograr este objetivo, el comité de infecciones nosocomiales estableció recomendaciones de uso optimizado de antibióticos en la UCIN, las cuales se desarrollaron en consenso con el servicio de Neonatología. Para el manejo de los pacientes con sospecha de sepsis o diagnóstico de sepsis se establecieron las siguientes recomendaciones

##### **Estrategias**

1. Desde el año 2017 (Febrero), se estableció la medición de la utilización de antibióticos en la sala de neonatología como vigilancia rutinaria del uso de los mismos (días antibiótico/100 días paciente).
2. Se consensó con el servicio de Neonatología las guías de manejo de sepsis para optimizar el uso de antibióticos para lo cual a partir de febrero 2018 se establecieron los siguientes lineamientos de uso de antibióticos:
  - a. En todo paciente se realizará medición de uso de antibióticos.
  - b. Restricción de indicaciones de ciertos antibióticos.
  - c. Evitar tratamiento prolongado innecesario. Los esquemas recomendados son los siguientes:

### 1. Sepsis neonatal temprana.

Mantener tratamiento empírico inicial de sepsis neonatal temprana con ampicilina más aminoglucósidos.

Mantener la restricción de cefalosporinas de tercera generación (uso solamente en meningitis o en pacientes con daño renal).

Recién nacido menor 37 SDG con signos clínicos y hemocultivo (-) duración 5 días antibiótico.

Recién nacido mayor 37 SDG con signos clínicos y hemocultivo (-) duración 5 días antibiótico.

### 2. Sospecha de sepsis temprana.

El manejo de pacientes con sospecha de sepsis neonatal temprana por corioamnionitis en la madre o ruptura prematura de membranas mayor a 18 h es el siguiente:

Recién nacido mayor de 37 SDG sin signos clínicos: Hemocultivo. No antibióticos: vigilancia 48-72 h.

Recién nacido menor de 37 SDG sin signos clínicos: antibióticos y hemocultivo. Si hemocultivo es negativo suspender antibióticos.

Recién nacido menor de 37 SDG ó mayor de 37 SDG con signos clínicos: hemocultivo (-) más buena respuesta clínica, duración de antibióticos 5 días.

Recién nacido menor de 37 SDG ó mayor de 37 SDG con signos clínicos, hemocultivo (+) más buena respuesta clínica, duración de antibióticos 7 días.

### 3. Sepsis neonatal tardía.

Manejo empírico inicial para sepsis neonatal tardía nosocomial según la epidemiología del hospital central: cefepime y/o piperacilina/tazobactam;



en última instancia meropenem salvo en situaciones de que estén circulando bacterias BLEE+; entonces si se usan inicialmente meropenem. No usar de rutina los siguientes antibióticos (solo utilizarlos con una indicación precisa): vancomicina, linezolid, carbapenémicos.

Duración de antibióticos:

- De-escalación a las 48 horas de acuerdo a resultado de hemocultivo.
- Sepsis neonatal tardía con hemocultivo (-) más buena respuesta clínica: duración de antibióticos 5 días.
- Sepsis neonatal tardía con hemocultivo (+) mas buena respuesta clínica: duración de antibióticos 7 días.

- Excepciones:

*P. aeruginosa*

*S. aureus*

*Candida spp.*

Presencia de meningitis

Duración de antibióticos de 14-21 días.

#### 4. Profilaxis perioperatoria

Duración máxima 24 h.



## **2. JUSTIFICACIÓN**

La sepsis en el periodo neonatal es de gran importancia dado que presenta un alto grado de letalidad y un aumento considerable en los días de estancia hospitalaria. El diagnóstico es un reto y con frecuencia se sobreutilizan los antibióticos. Esto implica un riesgo para el desarrollo de gérmenes resistentes y complicaciones en el paciente. La resistencia a antibióticos resulta en mayor dificultad en el tratamiento de los pacientes y conlleva mayor riesgo de mortalidad. Es necesario desarrollar estrategias que resulten en menor resistencia bacteriana en las unidades hospitalarias, particularmente la UCIN. Un programa de optimización podría reducir el consumo de antibióticos con el efecto de disminuir la resistencia microbiana.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La implementación de un programa de optimización de antibióticos podría reducir el número de días de antibióticos y disminuir la resistencia microbiana en la sala de neonatología?



### 3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La implementación de un programa de optimización de antibióticos se asocia a una reducción de 10% en el número de días de antibióticos en la sala de neonatología.

### 4. OBJETIVOS

#### **Objetivo general:**

Determinar si la implementación de un programa de optimización de uso de antibióticos se asocia a una reducción en el uso de antibióticos en la sala de neonatología

#### **Objetivos específicos:**

1. Medir el consumo de antibióticos (número de días de antibiótico) en la sala de neonatología en el periodo de febrero 2017- noviembre de 2017
2. Medir el consumo de antibióticos (número de días de antibiótico) en la sala de neonatología en el periodo de febrero 2018- noviembre 2018
3. Comparar el uso de antibióticos (número de días de antibiótico) en el periodo de febrero de 2018 a noviembre de 2018 con el uso de antibióticos durante el periodo de febrero de 2017 a noviembre de 2017.

#### **Objetivos secundarios:**

1. Determinar si hay diferencias en el uso de antibióticos de alto riesgo para desarrollo de resistencia (amplio espectro Gram positivos; amplio espectro Gram negativos) entre el periodo de febrero de 2017-noviembre 2017 y el periodo de febrero 2018- noviembre 2018.
2. Describir los microorganismos asociados a infecciones en recién nacidos, aislados en la sala de neonatología en el periodo de febrero de 2017-noviembre 2017 y en el periodo de febrero 2018- noviembre 2018.
3. Describir el patrón de resistencia de antibióticos en microorganismos asociados de recién nacidos hospitalizados en la sala de neonatología.
4. Analizar la mortalidad en el periodo de febrero de 2017-noviembre 2017 y en el periodo de febrero 2018-noviembre 2018 en la sala de neonatología.

## 5. METODOLOGÍA

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Cohorte, analítico, ambispectivo.

### **LUGAR Y DURACIÓN.**

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en los periodos de febrero de 2017 a noviembre de 2017 y febrero de 2018 a noviembre de 2018.

Registros obtenidos en las salas de Neonatología por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Control y Prevención de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS), mediante cédula de vigilancia epidemiológica y hoja de registro.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO, UNIDADES DE OBSERVACIÓN, MÉTODOS DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Registros de las salas de Neonatología por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Control y Prevención de IAAS, mediante cédula de vigilancia epidemiológica y hoja de registro, correspondientes al periodo de febrero de 2017 a noviembre de 2017 y de febrero de 2018 a noviembre de 2018.

Los registros fueron analizados en dos periodos (cohortes). La cohorte posterior a la intervención (corresponde a los registros de pacientes hospitalizados entre febrero de 2018 y noviembre de 2018) y la cohorte de referencia (corresponde a los registros de pacientes hospitalizados entre febrero de 2017 y noviembre de 2017).

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

- Inclusión

#### Cohorte posterior a la intervención.

Registros de la sala de Neonatología por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Control y Prevención de IAAS, mediante cédula de vigilancia epidemiológica y hoja de registro correspondientes al periodo de febrero 2018 al 30 noviembre de 2018.



### Cohorte de referencia

Registros de la sala de neonatología por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Control y Prevención de IAAS, mediante cédula de vigilancia epidemiológica y hoja de registro correspondientes al periodo de febrero 2017 al 30 noviembre de 2017.

- Exclusión  
Ninguno
- Eliminación  
Registros de pacientes que hayan egresado el mismo día de su ingreso a la unidad de cuidados neonatales.

### **VARIABLES EN EL ESTUDIO**

La información se recabó de los registros de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Control y Prevención de IAAS, y se registró de acuerdo a las definiciones indicadas en el siguiente cuadro

Variable Dependiente

Días de antibiótico (objetivo principal).

Motivo de egreso: vivo / defunción (objetivo secundario).

Variable Independiente

Cohorte a la que pertenece: intervención (2018) / referencia (2017).

Variables de Control (confusoras)

Sepsis temprana.

Sepsis tardía.

Días de estancia en la unidad de Neonatología.

**Cuadro 2. Variables del estudio**

<b>Dependientes</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
Días de antibiótico	Número de días que recibió algún antibiótico, contabilizando cada antibiótico de forma independiente de la presencia o ausencia de administración de otro antibiótico*	0 - infinito	Días	Continua
Días paciente antibiótico	Número de días paciente que recibieron uno o varios antibióticos, contabilizando el número de días que el paciente antibióticos independientemente si fueron uno o varios **	0- infinito	Días	Continua
Motivo de egreso	Condición de egreso de la unidad de Neonatología	0-vivo 1-defunción	0, 1	Categórica
<b>Independiente</b>				
Cohorte a la que pertenece	Periodo de tiempo en el que ingreso a la UCIN	0-Referencia (2017) 1-Posterior a intervención (2018)	0, 1	Categórica
<b>Variables de Control (confusoras)</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
Sepsis temprana	Diagnóstico (sospecha o confirmado) de sepsis neonatal durante los primeros tres días de vida	0-No 1-Sí	0, 1	Categórica
Sepsis tardía	Diagnóstico (sospecha o confirmado) de sepsis neonatal después de los tres días de vida	0-No 1-Sí	0, 1	Categórica

Días de estancia en la unidad de Neonatología	Número de días transcurridos entre el ingreso a la UCIN y el egreso	1-infinito	Días	Continua
* Tasa días antibiótico: número de días de antibiótico individualizado / 100 días paciente. ** Tasa días paciente antibiótico: número de días paciente que recibieron uno o varios antibióticos / 100 días paciente.				

### **TIPO DE MUESTREO.**

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

### **CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tomó en cuenta que la hipótesis es una reducción en la duración media de uso de antibióticos. Se tomaron en cuenta los siguientes parámetros con la utilización del programa Open Epi en su módulo de cálculo del tamaño de la muestra para la comparación de dos medias (Minn M. Soe y Kevin M. Sullivan, Emory University; Andrew G. Dean, Epilnformatics.com, Roger A. Mir): intervalo de confianza de 95%, potencia de 80, razón del tamaño de los grupos (1:1, dado que no se esperaba un cambio significativo en el número de ingresos a la UCIN). Para los valores esperados en el parámetro de interés (media días de antibióticos) se tomó en cuenta que se esperaba una reducción en el uso de antibióticos de 10% y que durante el último año el promedio de días de utilización de antibióticos fue de 13 días y asumiendo una desviación estándar de 4 días. Basados en estos parámetros, para corroborar la hipótesis se requieren de 298 pacientes (149 por grupo). Se evaluó un periodo de 10 meses previo y posterior a la implementación de un programa de optimización de antibióticos.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó análisis descriptivo de las características de las cohortes. Las variables categóricas se describen en frecuencia y porcentajes. Las variables continuas se describen utilizando medidas de tendencia central (media o mediana, según fuera apropiado de acuerdo a la distribución de los datos) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartil).



El análisis comparativo se realizó utilizando la t de Student o U de Mann Whitney (de acuerdo a la distribución de los datos) para comparar las tasas de administración de antibióticos. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa SPSS para Windows.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

La investigación se llevó a cabo tomando en cuenta las normas establecidas para investigaciones de seres humanos marcadas por la Norma oficial mexicana-012.SSA3-2012. La metodología que se utilizó en el proyecto incluyó la recolección de datos a partir de los registros de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Control y Prevención de IAAS y no incluyó ninguna intervención directa en los pacientes. El programa de optimización de antibióticos es un programa operativo institucional; el estudio no implicó una modificación en el manejo de los pacientes sino solo el registro de los datos.

El presente protocolo se considera una investigación sin riesgo, de acuerdo al Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (en el que se incluyen investigaciones que consideran cuestionarios, entrevistas, revisión de expediente clínicos y otros, en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta). Se guardó la confidencialidad de los datos recabados. La investigación no transgrede las normas de la conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión de 2013. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” (número de registro 58-18).

## 6. RESULTADOS

Para este estudio se contó con información de 547 pacientes hospitalizados en el servicio de Neonatología del hospital: 282 pacientes ingresaron durante el periodo comprendido entre febrero y noviembre de 2017 y 265 durante el periodo de febrero a noviembre de 2018.

Durante el periodo de Febrero a Noviembre de 2018 la tasa de días antibiótico y la tasa días paciente antibiótico / 100 días paciente fueron similares (56 y 33.7, respectivamente) que durante el periodo de Febrero a Noviembre de 2017 (58.5; P=0.6 y 36.8; P=0.3, respectivamente) (Cuadro 3). Sin embargo, se observó una reducción significativa en la tasa días antibiótico / 100 días paciente para antimicrobianos de amplio espectro contra Gram negativos (5.3 vs. 9.6; P=0.003) y contra Gram positivos (0.9 vs. 2.2; P=0.006). No se observaron diferencias en las tasas de utilización de otros antimicrobianos ni antimicóticos.

La reducción en el uso de antibióticos de amplio espectro contra Gram positivos y Gram negativos es de relevancia ya que son los que generan mayor resistencia bacteriana.

**Cuadro 3.** Utilización de antibióticos en sala de Neonatología

Indicador	Feb 2017-Nov 2017	Feb 2018-Nov 2018	P *
Tasa días paciente antibiotico / 100 días paciente	36.8**	33.7	0.3
Tasa días antibiótico/ 100 días paciente (Total)	58.5	56.0	0.59
Tasa días antibiótico (Espectro Reducido)	34.6	38.5	0.21
Tasa días antibiótico (Cefalosporinas)	7.5	6.1	0.31
Tasa días antibiótico (Amplio espectro Gram Neg)	9.6	5.3	0.003
Tasa días antibiótico (Amplio espectro Gram Pos)	2.2	0.9	0.006
Tasa días antibiótico (Antimicóticos)	1.5	1.4	0.89
Tasa días antibiótico (Otros)	3.2	3.9	0.62
Número de días paciente	771.7	728.2	0.34
*T de Student; **Media mensual para cada periodo de estudio.			

Se revisó el total del número de hemocultivos antes y después de la implementación de las estrategias sobre el uso de antibióticos. Durante el periodo de 2017 se obtuvieron 485 hemocultivos, mientras que en el periodo de 2018 el número de hemocultivos obtenidos fue de 440 (Cuadro 4).

No se observaron diferencias en la proporción de hemocultivos positivos entre ambos periodos: 9.2% en el periodo 2017 comparado con 6.1 % en el periodo 2018 (P=0.4).

**Cuadro 4.** Hemocultivos obtenidos en servicio de Neonatología

	<b>Periodo 2017</b>	<b>Periodo 2018</b>
Total	485	440
Positivos	45 (9.2 %)	27 (6.1 %)

Entre las bacterias aisladas, predominaron los Gram positivos (Cuadro 5). De forma general, el organismo detectado más frecuentemente fue *S. epidermidis*, seguido de *Klebsiella pneumoniae*. La mayoría de los organismos aislados mostraron multirresistencia a antibióticos. Esto se observó en ambos periodos de estudio, sin diferencia significativa entre estos.

**Cuadro 5.** Bacterias aisladas en hemocultivos en servicio de Neonatología

Microorganismo	<b>Periodo 2017</b>		<b>Periodo 2018</b>	
	No. de hemocultivos positivos	No. de organismos multirresistentes	No. de hemocultivos positivos	No. de organismos multirresistentes
<i>S. epidermidis</i>	17	15	15	15
<i>S. aureus</i>	2	0	1	0
<i>S. hominis</i>	4	4	0	0
<i>Enterococos faecalis</i>	2	0	2	0
<i>K. pneumoniae</i>	10	7	3	3
<i>E. coli</i>	5	2	3	3
<i>A. iwoffii</i>	1	0	0	0
<i>Enterobacter asburiae</i>	1	1	0	0
<i>Enterobacter amnigenus</i>	1	1	0	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	3	0



Al comparar la evolución de los pacientes en el servicio de Neonatología se observó que el número de infecciones nosocomiales fue menor durante el periodo de 2018 (59 episodios) que durante el periodo de 2017 (102 episodios). En relación al motivo de egreso del servicio de Neonatología, no se observó diferencia en la tasa de mortalidad entre ambos periodos (12% vs. 11.3%) (Cuadro 6).

**Cuadro 6.** Infecciones nosocomiales y mortalidad en servicio de Neonatología

Característica	Febrero-Noviembre 2017	Febrero-Noviembre 2018
Pacientes vigilados	282	265
Episodios de infecciones nosocomiales	102	59
Tasa de infecciones nosocomiales	36.2 %	22.3 %
Defunciones	34	30
Tasa de mortalidad	12 %	11.3 %
Días estancia	7717	7282

## 7. DISCUSIÓN

Los antibióticos son los medicamentos más prescritos en la UCIN. La decisión sobre la duración de la terapia antibiótica es un dilema clínico común, y las prácticas varían en función del juicio clínico respecto a los riesgos y beneficios derivados de su administración, así como de los algoritmos de manejo de distintas unidades y de la disponibilidad de estudios de laboratorio para identificar al organismo causante. En años recientes se ha enfatizado el potencial efecto perjudicial del tratamiento antibiótico innecesario en el período neonatal. De particular interés son los antibióticos de amplio espectro, como las cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos, ya que incrementan el riesgo de desarrollo de resistencia, así como del desarrollo de infecciones micóticas invasivas. Además, se ha descrito que el uso indiscriminado de antibióticos puede asociarse al desarrollo de enterocolitis necrosante y a mortalidad [14]. Consistente con estas recomendaciones, en el protocolo de optimización de antibióticos implementado en el servicio de Neonatología, se recomienda la restricción en el uso de cefalosporinas de tercera generación en sepsis neonatal temprana y la utilización de carbapenémicos en sepsis neonatal tardía como última instancia, salvo en situaciones que estén circulando bacterias BLEE+; asimismo, se recomienda evitar el uso rutinario de vancomicina y linezolid. De esta forma, aunque no se registró una disminución en el uso de antibióticos, se observó una disminución significativa en el uso de antibióticos de amplio espectro.

En contraste, en una publicación reciente se reportó que la estrategia de suspensión automática de antibióticos (ampicilina-aminoglucósidos) a las 48 h en hijos de madres con datos de corioamnionitis se asoció a una reducción en el uso de antimicrobianos [17]. Aunque la estrategia implementada en la sala de Neonatología contempla la utilización de antibióticos por periodos cortos de tiempo, esto se dirige particularmente a los pacientes asintomáticos, mientras que en aquellos con síntomas es necesario valorar la duración de acuerdo a los resultados de hemocultivo y manifestaciones clínicas. En aquellos en quienes la probabilidad de sepsis se considera baja, y cuentan con cultivos negativos, se recomienda la suspensión de antimicrobianos [18].

A nivel global los patógenos aislados con mayor frecuencia en bacteriemias nosocomiales en la UCIN son los organismos Gram positivos, incluyendo a *S. epidermidis* y *S. aureus*; estos son responsables de aproximadamente 60-70% de las infecciones. En contraste, los bacilos Gram negativos causan aproximadamente 15-20% de las infecciones, especialmente sepsis de aparición tardía y la neumonía adquirida en el hospital, incluyendo la neumonía asociada al ventilador. Finalmente, *Candida spp.* se reporta como causa de aproximadamente 10% de las infecciones adquiridas en la UCIN [15]. Los organismos detectados varían entre distintas unidades neonatales; en México suelen detectarse los Gram negativos con mayor frecuencia. En el periodo estudiado, el organismo detectado con mayor frecuencia en los hemocultivos fue *S. epidermidis*. Este resultado es consistente con lo reportado a nivel mundial, que establece a los estafilococos coagulasa negativos como la causa más frecuente de bacteriemia neonatal [16]. En la UCIN, los enterococos son patógenos menos frecuentes que las especies de estafilococos. Sin embargo, la resistencia a ampicilina y, con menor frecuencia, la resistencia a vancomicina ha sido descritos en la UCIN. Entre los bacilos Gram negativos, *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* se encontraron como organismos relevantes.

Los bacilos Gram negativos aislados en el hospital muestran resistencia a antibióticos cada vez con mayor frecuencia. En la UCIN, los patrones de resistencia más comunes incluyen a piperacilina-tazobactam, ceftazidima y gentamicina. Adicionalmente, la presencia de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, que se asocia a resistencia a cefalosporinas de tercera generación, es un problema de creciente importancia. Entre los organismos que presentan este tipo de resistencia con mayor frecuencia se encuentra *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, dos de los principales Gram negativos aislados en el periodo de estudio. En algunos casos, la resistencia se extiende a prácticamente todos los antibióticos, con excepción de polimixina B y tigeciclina. Aunque el número de organismos Gram negativos que se aislaron durante el 2018 fue menor que en el 2017, la resistencia a múltiples antibióticos fue elevada. De interés es la baja tasa de resistencia que se observa a quinolonas y tetraciclinas entre los organismos aislados en la UCIN. Probablemente esto sea resultado del uso infrecuente de estos antimicrobianos en la población pediátrica. En un estudio que se llevó a cabo

entre 2011 y 2014 en una UCIN en Chile, se describió y evaluó el uso de antimicrobianos en una unidad pública de alta complejidad. En términos generales, no se observaron diferencias en el uso de antimicrobianos a través de los años. Hubo una tendencia a incrementarse la resistencia a antimicrobianos a lo largo de los años, aunque esto fue variable de acuerdo al tipo de antimicrobiano y a las especies de microorganismos; la mayor resistencia se observó en las cepas de *Klebsiella pneumoniae* [19].

La administración de antibióticos en la UCIN es un reto debido a la poca especificidad de los signos de sepsis y la baja sensibilidad de los hemocultivos, particularmente cuando se obtiene un volumen subóptimo para el cultivo. La evaluación continua del paciente para decidir, de forma activa, si se requiere continuar los antimicrobianos o si es recomendable suspenderlos es un elemento clave para el uso apropiado de antibióticos. Una de las preocupaciones relacionadas a la suspensión prematura de antimicrobianos es la posibilidad del desarrollo de complicaciones en el curso de la enfermedad. De relevancia, tras la implementación del programa de optimización de antimicrobianos no se observó un cambio en la tasa de mortalidad en el servicio de Neonatología. Por otro lado, se observó una reducción en el número de infecciones nosocomiales. Dado que el periodo de observación fue relativamente corto, no es posible establecer si este resultado corresponde a fluctuaciones temporales en la presencia de infecciones en la UCIN, o se trata de una reducción sostenida. Asimismo, no es posible establecer con el diseño del estudio si el programa de optimización de antimicrobianos contribuyó al bajo número de infecciones nosocomiales.



## **8. LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN**

Se pretende en los próximos años continuar con las mismas estrategias puesto que hubo reducción en cuanto al uso de antibióticos de amplio espectro para Gram positivos y negativos. Es posible que la aplicación de las estrategias durante un periodo más prolongado pudiera tener un impacto en reducción en la utilización de antimicrobianos en general. De igual forma, es posible que se registre una disminución en resistencia bacteriana a largo plazo.



## **9. CONCLUSIONES**

Posterior a la implementación de un programa de optimización de uso de antibióticos la tasa de días antibiótico y la tasa días paciente antibiótico / 100 días paciente fueron similares al periodo previo a la instalación de este programa. Se observó una disminución significativa en el uso de antimicrobianos de amplio espectro, los cuales son los que tienen mayor impacto en la generación de multiresistencia bacteriana.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Colomer B, López-Sastre J, Coto-Cotalle GD, Ramos-Aparicio A, Ibáñez-Fernández A. Sepsis del recién nacido. Protocolos de la AEP. Asociación Española de Pediatría y Sociedad Española de Neonatología. 2008.
2. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Seventh edition. Elsevier. 2011.
3. Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada. En: Guías Clínicas del Departamento de Neonatología. Hospital Infantil de México Federico Gómez. México. 2011.
4. Secretaría de Salud. Prevención, diagnóstico y tratamiento de sepsis y choque séptico del recién nacido en el segundo y tercer nivel de atención. México. Secretaria de Salud. México. 2012.
5. Blot S, Cankurtaran M, Petrovic M y col. Epidemiology and outcome of nosocomial bloodstream infection in elderly critically ill patients: Crit Care Med 2009;37(5):1634-1641.
6. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet 2017;390:1770-1780.
7. Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review. J Intensive Care 2017;5:47
8. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. Virulence 2014;5:170:178.
9. Ortiz FJ, Lara-Flores G, Sola A. Infectología Perinatal y Neonatal. SIBEN. 2012
10. Salas P, Barrera P, Gonzalez C y col. Actualización en el diagnóstico y manejo de la infección urinaria en pediatría. Rev Chil Pediatr 2012;83:269-278
11. Stocker M, van Herk W, El Helou y col. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns). Lancet 2017;390:871-881.



12. Polin R; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129:1006-1015.
13. Coronell W, Perez C, Guerrero C y col. Sepsis Neonatal. *Rev Enf Infecc Pediatr* 2009; XXIII:57-68.
14. Esaiassen E, Fjalstad JW, Juvet LK y col. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1858–1870.
15. Patel SJ, Saiman L. Antibiotic resistance in neonatal intensive care unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship. *Clin Perinatol*. 2010; 37(3):547–563.
16. Turner RB, Valcarios E, Loeffler AM y col. Impact of an antimicrobial stewardship program on antibiotic use at a nonfreestanding childrens hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(3):e36-e40.
17. Astorga MC, Piscitello KJ, Menda N y col. Antibiotic Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: Effects of an Automatic 48-Hour Antibiotic Stop Order on Antibiotic Use. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018.
18. Patel SJ, Saiman L. principles and strategies of antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 2012; 36(6): 431–436.
19. Jiménez E, Valls N, Astudillo P, Valls C, Cavada G, Sandoval A, Alegría A, Ortega G, Núñez D, Mena P. Evaluación del consumo de antimicrobianos en una Unidad de Neonatología: un trabajo en equipo para promover el uso racional de antimicrobianos. *Rev Chilena Infectol*. 2017;34(6):544-552.





## 11. ANEXOS

### Anexo 1

Clave de identificación:

#### Cédula de vigilancia

##### Datos del paciente:

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ Atq ( ) Cunas ( ) Otro Hosp ( )

Sexo: Masc ( ) Fem ( ) Edad gestacional: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

Fecha de egreso de sala de neonatología: \_\_\_\_\_

Motivo de egreso: Mejoría ( ) Defunción ( ) Traslado ( )

##### Diagnósticos:

a) \_\_\_\_\_ b) \_\_\_\_\_

c) \_\_\_\_\_ d) \_\_\_\_\_

##### Registro episodios

Episodio	Fecha	Peso	Alim Enteral	Ayuno	Alim Parent	Vcp	Catéter 1 / 2	Vent Mec	C Cerr Asp	Secr	Sf

##### Antibióticos utilizados

Episodio	Fecha	Atb 1	Atb2	Atb3	Otros medicamentos IV



Clave de identificación:

### Anexo 3

#### Hoja de recolección datos de resultado de cultivo

<b>Antibiótico</b>	<b>Sensibilidad R=Resistente S=Sensible</b>	<b>Germen aislado</b>	<b>BLEE</b>
Amikacina			
Ampicilina/ Sulbactam			
Cefepime			
Ciprofloxacino			
Gentamicina			
Nitrofurantoina			
Tigeciclina			
Ampicilina			
Aztreonam			
Cefazolina			
Ceftriaxona			
Ertapenem			
Meropenem			
Piperacilina/Tazobactam			
Trimetoprim/ Sulfametoxazol			
Bencilpenicilina			
Clindamicina			
Eritromicina			
Levofloxacina			
Quinupristin/dalfopristin			
Rifampicina			
Vancomicina			
Oxacilina			



## Anexo 4

### Registro de claves y registros

No.	Número de registro	Clave de identificación para el estudio
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
...		

## Anexo 5. Carta de autorización del comité de ética e investigación



HOSPITAL CENTRAL  
"DR. IGNACIO  
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 24 de julio de 2018

**Dra. Karen Nallely Delgado Valdez**  
Investigador Principal:

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado "Evaluación de la reducción en uso de antibióticos en la sala de neonatología posterior a la implementación de un programa de optimización de uso de antibióticos", fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:


### APROBADO

El número de registro es **58-18**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

De igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe final pertinente.

\*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente

  
**Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal**  
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud  
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



18 de Diciembre 2018



C.C.P. Archivo