



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

11257
2ej
7

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

COMPARACION ENTRE AMPICILINA/CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION (CEFOTAXIMA/CEFTRIAXONA) VS AMPICILINA/AMINOGLUCOSIDO (AMIKACINA/GENTAMICINA) EN EL TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA NEONATAL

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTAN:
DRA. LIUBA MARINA AGUIRRE SALAS
DRA. MA. DEL CARMEN DOMINGUEZ TREJO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

P E D I A T R I A



MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

11257



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



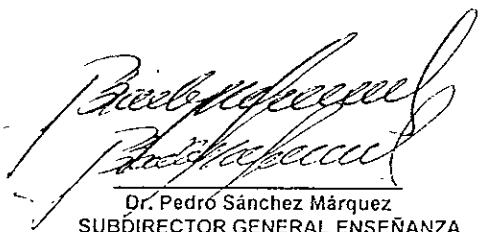
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

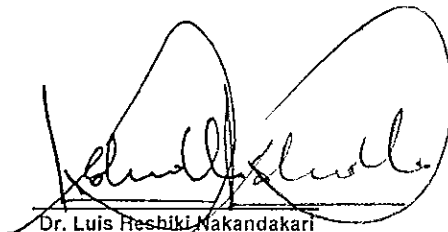
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COMPARACION ENTRE AMPICILINA/CEFALOSPORINAS DE
TERCERA GENERACION (CEFOTAXIMA/CEFTRIAJONA) VS
AMPICILINA/AMINOGLUCOSIDO (AMIKACINA/GENTAMICINA) EN EL
TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA NEONATAL



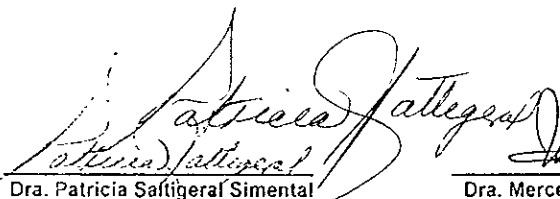
Dr. Pedro Sánchez Márquez
SUBDIRECTOR GENERAL ENSEÑANZA



Dr. Luis Reshiki Nakandakari
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



Dr. Silvestre Frenk Freund
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



Dra. Patricia Salfiteral Simental
TUTORA DEL TRABAJO DE
INVESTIGACION



Dra. Mercedes Macías Parra
TUTORA DEL TRABAJO DE
INVESTIGACION



INDICE

	PAGINA
RESUMEN	1
ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACION	4
OBJETIVO	5
HIPOTESIS	5
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	10
DISCUSION	14
CONCLUSION	16
ANEXO	17
BIBLIOGRAFIA	20

COMPARACION ENTRE AMPICILINA/CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION (CEFOTAXIMA/CEFTRIAXONA) VS AMPICILINA/AMINOGLUCOSIDO (AMIKACINA/GENTAMICINA) EN EL TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA NEONATAL

RESUMEN:

Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo, observacional, comparativo; con el objetivo de comparar el tiempo de esterilización del líquido cefalorraquídeo. en niños con meningitis bacteriana neonatal tratados con ampicilina/aminoglucósido (amikacina/gentamicina) vs ampicilina/cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima/ceftriaxona). Se realizaron medidas de tendencia central y medidas de dispersión para descripción de las variables, y para comparación de las mismas en los grupos se utilizó la prueba "chi cuadrada" (X^2) o prueba exacta de Fisher en variables dicotómicas tomando como significancia estadística una $P = < 0.05$.

Se revisaron en un periodo de 27 años (1970-1997) 723 expedientes de pacientes con diagnóstico de egreso de meningitis bacteriana neonatal, de los cuales 27 tenían frotis positivo al ingreso, con controles de líquido cefalorraquídeo en las primeras 72hrs. posteriores al inicio del tratamiento antimicrobiano. Quince pacientes correspondieron al grupo tratado con ampicilina/cefalosporinas de tercera generación y 12 pacientes del grupo tratado con ampicilina más aminoglucósido.

Ambos grupos fueron comparables clínica y estadísticamente en cuanto edad, sexo, talla, estado nutricional y tiempo de evolución. Al analizar el tiempo global de negativización del frotis de líquido cefalorraquídeo se encontró que en el grupo tratado con cefalosporinas se negativizó más rápidamente en comparación con el grupo tratado con aminoglucósido ($X^2 = 6.32$, $p = 0.04$) y al comparar el tiempo de esterilización del frotis entre las 24 y 48hrs. se encontró también una significancia estadística ($X^2 = 4.3$, $p = 0.038$); haciéndose esto más evidente cuando se realiza el modelo ajustado para comparar el tiempo de esterilización a las 48 a 72hrs. ($X^2 = 5.87$, $p = 0.01$).

ANTECEDENTES

La meningitis bacteriana neonatal representa un problema importante no solo por su elevada mortalidad que va desde el 15 al 60% de los casos; sino también por las secuelas neurológicas presentes en el 30 a 50% de los sobrevivientes,¹ como son: pérdida de la audición, crisis convulsivas, alteraciones motoras, hidrocefalia, retraso del lenguaje, ceguera, dificultades en el aprendizaje, etc.;²⁻⁵ por lo tanto son imprescindibles un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

La meningitis neonatal generalmente es secundaria a una bacteremia y/o septicemia, y por lo tanto comparten la etiología y la patogénesis. Se notifica según los diferentes reportes la asociación de 1 caso de meningitis por cada 4 a 5 casos de septicemia.⁶

Predominan las enterobacterias como los agentes etimológicos responsables de esta entidad, siendo en países en vías de desarrollo los más frecuentes: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Proteus mirabilis*, etc.^{2,6,7} En una revisión realizada en el Instituto Nacional de Pediatría el germen predominante fue *Klebsiella pneumoniae*. (21.6%), seguida de *Pseudomonas spp*. (15%), *Escherichia coli* (8.3%), dos casos de *Listeria monocytogenes*, sin encontrarse ningún caso de *Streptococcus* del grupo B;⁸ en contraste con lo reportado en E.E.U.U. en donde *E. coli* y *Streptococcus* del grupo B, representan el 60% de los casos.^{7,9,10,11, 20}

La elección del esquema antimicrobiano empírico inicial se basa en el conocimiento de los agentes bacterianos que con mayor frecuencia causan meningitis en el periodo neonatal. Actualmente son dos los esquemas útiles en el tratamiento de esta entidad, uno incluye la combinación de ampicilina más un aminoglucósido (amikacina/gentamicina)¹² y el otro la asociación de una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) con ampicilina. Estas cefalosporinas tienen un amplio espectro antimicrobiano que incluye a los gérmenes Gramnegativos (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, etc.) que causan meningitis neonatal con mayor frecuencia en México; aunado a una penetración adecuada al sistema nervioso central con niveles

10 o más veces superiores a las concentraciones mínimas bactericidas para microorganismos susceptibles, con buena tolerancia y pocos efectos adversos, lo que ha motivado su empleo en el tratamiento de estas infecciones. ¹³

En el trabajo realizado por Richard Jacobs publicado en 1989, en el que se evaluaron la eficacia y farmacocinética de la cefotaxima en neonatos de bajo peso para edad gestacional con meningitis bacteriana, tratados con cefotaxima a dosis de 50 mg por kilo día, se encontraron concentraciones mínimas inhibitorias de 0.006mg/lt. a 0.01mg/lt. y concentraciones mínimas bactericidas de 0.006mg/lt. a 0.06mg/lt.¹⁴ Las concentraciones pico en el líquido cefalorraquídeo se alcanzaron de 90 minutos a 4 horas posteriores a la administración intravenosa del antibiótico. ^{13,15-17} con concentraciones muy superiores a las mínimas bactericidas, así mismo en este estudio se documentó una esterilización en el líquido cefalorraquídeo significativamente más rápida que cuando se comparó con el esquema antimicrobiano que incluía el uso de un aminoglucósido (24-48hrs vs 5-7 días p=0.05).

En un estudio que se realizó en Suecia con 160 niños con meningitis neonatal quienes fueron tratados con cefotaxima, se encontró curación permanente en el 90% de los casos. ¹⁸

Por otro lado la aparición cada vez mayor de cepas de enterobacterias resistentes a aminoglucósidos hasta en un 34% reportado en Suecia, aunado a una pobre penetración y bajas concentraciones en líquido cefalorraquídeo,¹⁹ han hecho necesario el estudio de otras opciones antimicrobianas

JUSTIFICACION

Debido a que el tratamiento empírico inicial para la meningitis bacteriana neonatal, en nuestro medio (IMSS, ISSSTE) es ampicilina más un aminoglucósido (amikacina/gentamicina), y dado que en Instituto Nacional de Pediatría desde hace 15 años se utilizan las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima/ceftriaxona), en base a los estudios en donde se documenta una esterilización más temprana (24-48hrs. vs 3-5 días) que se asocia probablemente a un menor porcentaje de secuelas neurológicas, así como la poca información sobre el tratamiento de meningitis neonatal en nuestro medio, justifica la realización del presente estudio.

OBJETIVO

Comparar el tiempo de esterilización del líquido cefalorraquídeo, en niños con meningitis bacteriana neonatal tratados con ampicilina/ aminoglucósido (amikacina/gentamicina) vs ampicilina/cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima/ceftriaxona)

HIPOTESIS

El esquema con ampicilina/cefotaxima/ceftriaxona negativiza más rápidamente el frotis en líquido cefalorraquídeo, que el esquema ampicilina/aminoglucósido (amikacina/gentamicina)

HIPOTESIS NULA

El esquema con ampicilina/cefalosporinas (cefotaxima/ceftriaxona) no negativiza el frotis del líquido cefalorraquídeo, más rápido que el esquema ampicilina/aminoglucósido de tercera generación (gentamicina/amikacina).

MATERIAL Y METODOS

POBLACION OBJETIVO: Se revisaron todos los expedientes clínicos de recién nacidos (R.N.) con diagnóstico de egreso de meningitis bacteriana neonatal de los servicios de infectología neonatal y neonatología del Instituto Nacional de Pediatría, de 1970 a 1997.

CRITERIOS DE INCLUSION: Recién nacidos con meningitis bacteriana neonatal, con frotis positivo del líquido cefalorraquídeo al ingreso y control de frotis del LCR en las primeras 72hrs posteriores al inicio de tratamiento antimicrobiano.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes con defectos congénitos del tubo neural.
- Neuroinfección de adquisición nosocomial.

ANALISIS ESTADISTICO E INTERPRETACION DE DATOS:

Se realizaron mediante medidas de tendencia central y medidas de dispersión para la descripción de las variables y para la comparación de las mismas en los grupos, se efectuó prueba "chi cuadrada" (X^2) o prueba exacta de Fisher en variables dicotómicas. Tomando como significancia estadística una $P = < 0.05$. Se realizó el análisis estadístico en el programa estadístico EPI-INFO 6.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

TIEMPO DE ESTERILIZACION DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO. Se considera la erradicación del microorganismo dentro de las primeras 24, 48, 72 hrs., posterior al inicio del tratamiento antimicrobiano, corroborado por frotis y/o cultivo.

RECOPILACION DE DATOS:

Se diseñó una hoja de recopilación de datos (se anexa) con todas las variables evaluadas y fueron recopiladas por un observador quien determinaba si llenaba los criterios de inclusión en porciones predeterminadas del expediente. Se revisó que la dosis antimicrobiana fuera la adecuada de acuerdo a la edad gestacional (ver tabla anexa). Se pasaron las variables a estudiar a una base de datos, posteriormente hizo el análisis estadístico correspondiente.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS MENINGITIS NEONATAL

I. Ficha de identificación:

- 1 - No. de registro
- 2 - Género: 1.- Masculino
2.- Femenino
- 3 - Edad gestacional 1.- Término
2 - Pretérmino

4.- Peso

5.- Talla

6.- FECHA DE INGRESO

Día Mes Año

7.- FECHA DEL DIAGNOSTICO

Día Mes Año

8.- FECHA INICIO SIGNOS Y/O SINTOMAS

Día Mes Año

9.- FECHA REALIZACION PRIMERA PUNCION LUMBAR

Día Mes Año

10.- FECHA REALIZACION SIGUIENTE (S) PUNCION LUMBAR

Día Mes Año

11.- FECHA INICIO TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Día Mes Año

II. FROTIS DEL LCR

A las 24hrs., 36hrs., 48hrs., 72hrs. o más.

0.- Negativo

1 - Bacilos Gramnegativos

2 - Bacilos Grampositivos

3 - Cocos Gramnegativos

4.- Cocos Grampositivos

5.- No se realizó

III. MICROORGANISMOS AISLADOS

0 - Negativo

1.- *K Pneumoniae*

2 - *E coli*

3.- *E cloacae*

4 - *Streptococcus* grupo B

5 - *Staphylococcus* coagulasa negativo

6 - *Serratia spp*

7 - *Pseudomonas spp*

8.- No se aisló

IV. TRATAMIENTO

1 - Ampicilina /ceftriaxona

2 - Ampicilina/cefotaxima

3.- Ampicilina/gentamicina

4.- Ampicilina/amikacina

TIPO DE ESTUDIO:

Retrospectivo, observacional, longitudinal, comparativo

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Grupo de tratamiento: ampicilina/aminoglucósido (amikacina/gentamicina) o ampicilina/cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima/ceftriaxona)

VARIABLES DEPENDIENTES:

1. Negativización del frotis 24 - 36 - 48 - 72 hrs.
2. Frotis negativo

VARIABLES CONFUSORIAS:

1. Tiempo de evolución
2. Estado nutricional
3. Edad gestacional
4. Asfixia al nacimiento

RESULTADOS

Se revisaron en un periodo de 27 años (1970-1997) 723 expedientes de pacientes con diagnóstico de egreso de meningitis bacteriana neonatal, de los cuales 27 tenían frotis positivo al ingreso, con controles de líquido cefalorraquídeo en las primeras 72hrs. posteriores al inicio del tratamiento antimicrobiano. Quince pacientes correspondieron al grupo I (con tratamiento de cefotaxima o ceftriaxona más ampicilina) y 12 pacientes al grupo II (que recibieron ampicilina más gentamicina o amikacina).

Ambos grupos fueron comparables clínica y estadísticamente en cuanto a edad, peso, talla, estado de nutrición y tiempo de evolución (Tabla I). La mediana de edad para el primer grupo fue de 20 días con límites de 12 a 22 y de 13 días (6-21.5) para el segundo grupo.

TABLA I
DESCRIPCION DE LAS VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS

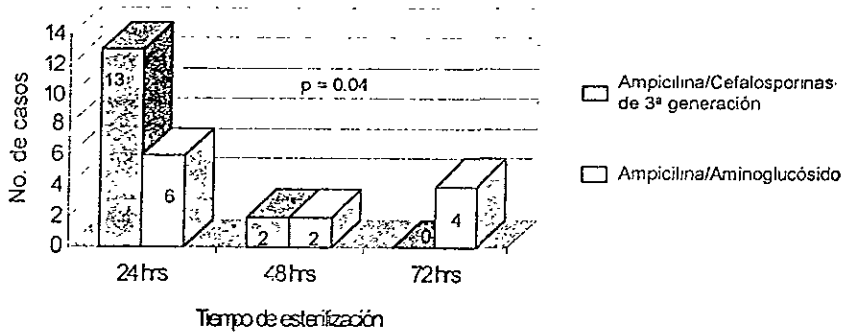
VARIABLE	GRUPO I				GRUPO II				
	X	Sd	Md	RIQ	X	Sd	Md	RIQ	P
EDAD (DÍAS)	17.13	+7.5	20	12-22	13.83	+8.6	13	6-21.5	0.29
PESO (KGS)	3.04	+0.56	3.2	2.6-3.5	2.97	+0.82	2.9	2.2-2.4	0.79
TALLA (CMS)	48.73	+4.62	50	48-51	48.41	+3.91	50	45.5-51.5	0.85
ESTADO NUTRICIONAL	-0.82	+1.39	-1	-1 7-0.5	-0.19	+1.3	-0.7	-1-0.25	0.23
DÍAS DE EVOLUCION	9.6	+8.8	6	3-18	9.58	+7.59	9.5	3-16	0.99

GRUPO I: Ampicilina + las penicinas de tercera generación (cefotaxima/ceftriaxona)
 GRUPO II: Ampicilina + aminoglicosidos (gentamicina/amikacina)
 X: promedio
 Sd: Desviación estándar
 Md: Mediana
 RIQ: Rango intercuartil

No hubo diferencia significativa en relación a su distribución por género correspondiendo 13 pacientes al género femenino y 14 al masculino.

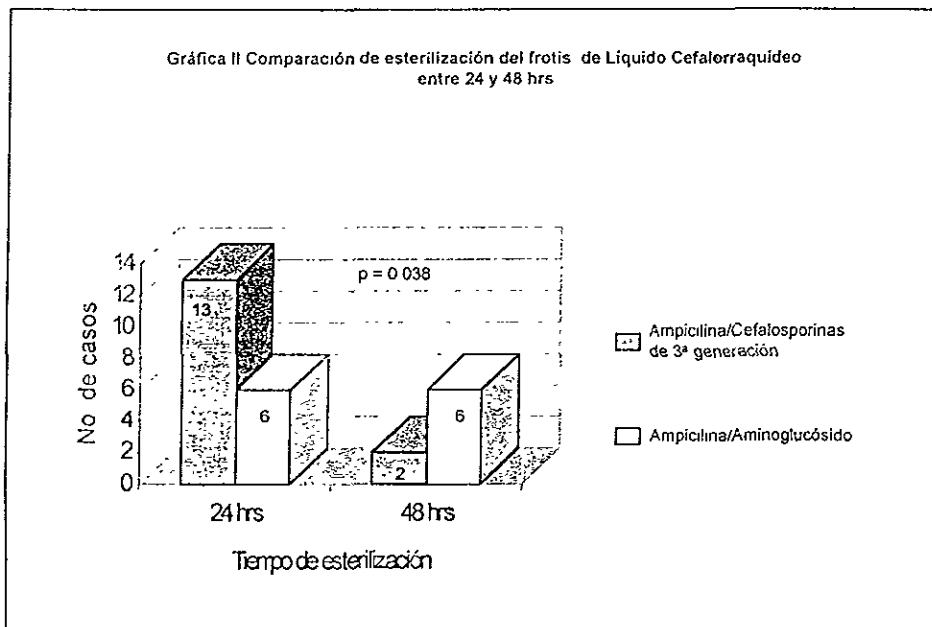
Al analizar el tiempo global de negativización del frotis del líquido cefalorraquídeo se encontró que en el grupo I se negativizó más rápidamente en comparación con el grupo II ($X^2= 6.32$, $p=0.04$). (Gráfica I).

Gráfica I Modelo global de comparación de esterilización del frotis de Líquido Cefalorraquídeo en ambos grupos entre 24 y 48 hrs.



Al comparar el tiempo de esterilización del frotis entre las 24 y 48hrs. Se encontró también una significancia estadística ($X^2= 4.3$, $p= 0.038$) (Gráfica II).

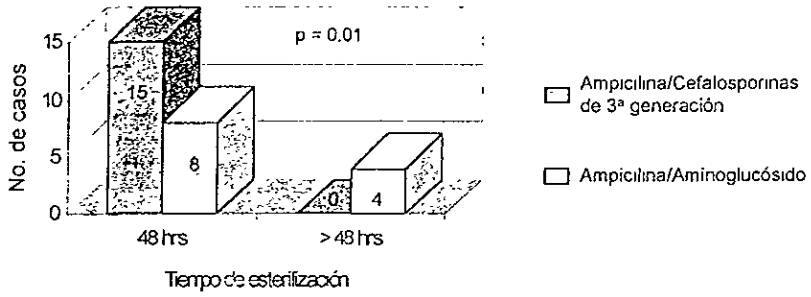
En el grupo I en 13 pacientes (87%) el frotis se negativizó en las primeras 24hrs., en contraste con el grupo II en el que solo el 50% se negativizó en este tiempo.



Esto se hace más evidente cuando se realiza el modelo ajustado para comparar el tiempo de esterilización a las 48 a 72hrs. ($\chi^2 = 5.87$, $p=0.01$) (Gráfica III). Encontrando que en el grupo I en el 100% el frotis se negativizó a los 48hrs., en comparación con el grupo II en el que 33% se negativizó hasta las 72hrs.

Las bacterias Gramnegativas que se aislaron con más frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, seguidas de *Enterobacter cloacae*, *Serratia sp.*

Gráfica III Modelo ajustado de comparación de esterilización del frotis de Líquido Cefalorrquídeo en ambos grupos entre 48 y > 48 hrs.



DISCUSION

La meningitis bacteriana neonatal representa un problema importante no solo por su elevada mortalidad que va desde el 15 al 60% de los casos, sino también por las secuelas neurológicas presentes en el 30 a 50% de los sobrevivientes,¹ como son: pérdida de la audición, crisis convulsivas, alteraciones motoras, hidrocefalia, retardo del lenguaje, ceguera, dificultades en el aprendizaje, etc.,²⁻⁵ por lo tanto son imprescindibles un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno y adecuado.

La elección del esquema antimicrobiano empírico inicial se basa en el conocimiento de los agentes bacterianos que con mayor frecuencia causan meningitis en el periodo neonatal, en México los agentes que se reportan con mayor frecuencia son los gérmenes Gramnegativos. En el Instituto Nacional de Pediatría en una revisión realizada por la Dra. Saltigeral y cols., se encontró que el germen predominante fue *Klebsiella pneumoniae*. (21.6%), seguida de *Pseudomonas spp.* (15%), *Escherichia coli* (8.3%), etc.

Actualmente son dos los esquemas útiles en el tratamiento de esta entidad, uno incluye la combinación de ampicilina más un aminoglucósido (amikacina/gentamicina) o la asociación de una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) con ampicilina. Estas cefalosporinas tienen un amplio espectro antimicrobiano que incluye a los gérmenes Gramnegativos (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, etc.) que causan meningitis neonatal con mayor frecuencia en México; aunado a una penetración adecuada al sistema nervioso central con niveles 10 o más veces superiores a las concentraciones mínimas bactericidas para microorganismos susceptibles, con buena tolerancia y pocos efectos adversos, lo que ha motivado su empleo en el tratamiento de estas infecciones.¹³

En esta revisión se observó una esterilización más temprana del líquido cefalorraquídeo con una significancia estadística en el grupo I en quienes se utilizaron cefalosporinas de tercera generación similar al estudio reportado por Richard Jacobs en donde se documentó una esterilización del LCR significativamente más rápida en

pacientes tratados con cefotaxima, que cuando se comparó con el esquema antimicrobiano que incluía el uso de un aminoglucósido (24-48 vs. 5-7 días $p=0.05$).¹⁴

La mayor actividad bactericida en el líquido cefalorraquídeo y menos efectos colaterales de las cefalosporinas de tercera generación aunado a una esterilización significativamente más rápida del líquido cefalorraquídeo, que se ha asociado a un menor porcentaje de secuelas neurológicas, hacen de la cefotaxima y ceftriaxona la mejor opción en meningitis neonatal por gérmenes susceptibles.

CONCLUSION

Las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima/ceftriaxona) esterilizan más rápido el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis bacteriana neonatal, por lo tanto se considera la mejor opción de tratamiento en pacientes con meningitis secundaria a Gramnegativos y se debe administrar en conjunto con ampicilina.

ANEXO

DOSIS (mg/kg) E INTERVALOS DE ADMINISTRACION DE ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA NEONATAL

PESO	<1200g	1200-2000g	>2000g		
EDAD	0-4 Sem.	0-7Días	>7Días	0-7Días	>7Días
AMPICILINA	50 c/12h	50 c/12h.	50 c/8h.	50 c/8h	50 c/6h.
AMIKACINA	7.5 c/18-24h.	7-5 c/12-18h.	7.5 c/8-12h.	10 c/12h	10 c/8h.
GENTAMICINA	7.5 c/18-24h.	7-5 c/12-18h.	7.5 c/8-12h	2.5 c/12h.	2.5 c/8h.
CEFTRIAXONA	50 c/24h.	50 c/24h	50 c/24h	50 c/24h	75 c/24h
CEFOTAXIMA	50 c/12h.	50 c/12h	50 c/8h.	50 c/12h	50 c/8h.

BIBLIOGRAFIA

1. Franco S., Cornelius V., Andrews B., Long-term outcome of neonatal meningitis. *AJDC* 1992, 146: 567-71.
2. Airede A. Neonatal bacteria meningitis in the middle belt of Nigeria. *Developmental Med Child Neurol* 1993; 35: 424-30.
3. De Louvois J., Blackbourn J., Hurley D. Infantile meningitis in England and Wales: a two year study. *Arch Dis Child* 1991; 66: 603-607.
4. Thomas D. Outcome of pediatrics bacterial meningitis 1979-1989. *Med J Aust* 1992; 157: 519-20.
5. Ashwal S., Perkin R., Thompson J., Scheneider S., Tomasi L. Bacterial meningitis in children: Current concepts of neurologic management. *Current Problems in Pediatrics* September 1994; 267-284.
6. González Saldaña N., Saltigeral Simental P., Macías Parra M. *Infectología Neonatal* Editorial Trillas México, D.F. 1997. Págs. 46-54.
7. Moreno M., Vargas S., Boveda R., Saez X. Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American Country. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 516-20.
8. Rabago SM., Saltigeral SP., Macías PM TESIS: Meningitis neonatal, experiencia de 6 años, en el Instituto Nacional de Pediatría 1990.
9. Tessin I., Trollfors B., Thiringer K. Incidents and etiology of neonatal septicaemia and meningitis in Western Sweden 1975-1986. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 1023-30.
10. Hervas J., Alomar A., Salva F., Reina J., Benedi V. Neonatal sepsis and meningitis in Mallorca, Spain 1977-1991. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 719-24.



Instituto Nacional de Pediatría

México D.F., a 18 de septiembre de 1997.
REF.: IMR / 269 / 97

DRA. PATRICIA SALTIGERAL
DRA. MERCEDES MACÍAS PARRA
SERVICIO DE INFECTOLOGIA
P R E S E N T E

Me complace informar a usted que su proyecto :
" COMPARACION ENTRE AMPICILINA/CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION (CEFOTAXIMA/CEFTRIAXONA)
VS. AMPICILINA/AMIKACINA EN EL TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA NEONATAL. "
ha sido aprobado por la Comisión de Investigación y Ética, además ha recibido la autorización de la Subdirección General de Investigación según las normas -- vigentes de este Instituto.

Para conocer el seguimiento de esta investigación le solicito un informe semestral. Espero que pueda llevar a buen término la citada investigación y cuando esto ocurra obteniendo publicaciones, esperamos nos envíe una copia del o de los artículos, carátula y resumen de la tesis generada.

Atentamente


DRA. IRENE MALLÉN-RACOVAN
JEFE DE LA DIVISION DE INVESTIGACION MEDICA