

Uso de ceftazidima-avibactam en una recién nacida prematura con infección urinaria bacteriémica por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa

Use of ceftazidime-avibactam in a preterm infant with urinary tract infection with bacteremia caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*

Miguel Ángel Pantoja^{1,2}, Luis Delpiano^{3,4} y Tamara Arriagada¹

¹Unidad de Neonatología, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

²Servicio de Neonatología, Clínica Alemana.

³Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

⁴Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Declaración conflictos de interés: Sin conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Sin fuentes de financiamiento externo.

Recibido: 13 de febrero de 2023 / Aceptado: 8 de agosto de 2023

Resumen

Los recién nacidos tienen un alto riesgo de morbilidad asociada a infecciones durante su estancia en unidades de cuidado intensivo neonatal, a lo que se asocia un aumento progresivo de infecciones por microorganismos multi-resistentes que requiere el uso de nuevos antimicrobianos. Presentamos el caso de una recién nacida de pretérmino de 36 semanas que cursó con una infección del tracto urinario bacteriémica por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tratada de forma efectiva con 14 días de ceftazidima-avibactam, sin efectos adversos observados. Según nuestro conocimiento, este es el primer caso reportado en nuestro país del uso de este antimicrobiano en población neonatal. Se necesita más información sobre la eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam en este grupo de pacientes.

Palabras clave: ceftazidima-avibactam; cuidado intensivo neonatal; resistencia a los carbapenémicos; carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae*.

Abstract

Neonates are high risk patients regarding morbimortality secondary to infections during their neonatal intensive care unit stay, which is associated to a progressive increase in the report of multidrug resistant organism infections, that require the use of new antimicrobial. We report the case of a 36-week preterm with an urinary tract infection with bacteremia caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* treated effectively with 14 day of ceftazidime-avibactam, without observed adverse effects. To our knowledge, this is the first case report in our country of the use of this antibiotic in neonatal population. More information is needed regarding efficacy and safety of ceftazidime-avibactam in this group of patients.

Key words: ceftazidime-avibactam; neonatal intensive care unit; carbapenem resistance; *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase.

Correspondencia a:

Miguel Ángel Pantoja
mpantoja86@gmail.com

Introducción

Los pacientes internados en unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN) constituyen una población de alto riesgo de morbilidad secundaria a infecciones denominadas sepsis precoces o tardías, en consideración a factores de riesgo del parto, inmadurez de su sistema inmune, hospitalizaciones prolongadas, uso frecuente de dispositivos invasivos y tratamientos antimicrobianos^{1,2}.

Aunque la multi-resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno principalmente destacado en población adulta, estudios recientes muestran una alta tasa de colonización por patógenos multi-resistentes en neonatos, incluyendo bacilos gramnegativos productores de β lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y Enterobacterales productores de carbapenemasas (EPC)^{3,4,5}.

Las infecciones por microorganismos multi-resistentes especialmente en población neonatal tienen limitadas alternativas terapéuticas, en particular por la falta de estudios clínicos, farmacocinéticos y aprobación de uso de antimicrobianos de reciente incorporación en esta población⁶.

Presentamos el caso de una recién nacida prematura, con malformaciones asociadas, que durante su estancia en unidad de cuidado intensivo neonatal cursó con una infección invasora por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, tratada con ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI).

Caso clínico

Recién nacida de sexo femenino pretérmino de 36 semanas de edad gestacional, hija de madre de 24 años, primigesta, con diagnóstico prenatal de anhidroamnios, arteria umbilical única, quiste renal derecho y pielectasia renal bilateral. El estudio materno con RPR, VIH y Chagas fue negativo. Nació por cesárea de urgencia, por trabajo de parto y presentación podálica, en buenas condiciones generales, Apgar 9-9, con peso de 2495 g (-0,92 DS), talla 46 cm (-0,79 DS), catalogada como adecuada para la edad gestacional, según las curvas de Alarcón-Pittaluga.

Al examen físico se confirmó la arteria umbilical única y se diagnosticó ano imperforado, siendo internada en la unidad de cuidado intensivo neonatal en su hospital de origen. Evolucionó sin signos de obstrucción intestinal, con eliminación de meconio por una fístula recto-perineal, iniciando alimentación enteral y recibiendo manejo con dilataciones por la fístula. Se descartó infección connatal.

Al tercer día de vida, una ecografía abdominal mostró displasia renal quística bilateral, con aumento de tamaño y engrosamiento de las glándulas suprarrenales y sistema

excretor bilateral, con leve ectasia en pelvis renales. La creatinina sérica fluctuó entre 1,2 y 1,04 mg/dl. Al sexto día de vida se efectuó una uretrocistografía miccional, cuyo resultado no estuvo disponible.

Al séptimo día, se trasladó a nuestro centro para resolución quirúrgica de malformación ano-rectal y completar estudio. Se repitió una ecografía renal vesical confirmando riñones pequeños con quistes sugerentes de displasia renal, imágenes intraquísticas con contenido ecogénico, y un ovario. A su ingreso, por protocolo institucional, se realizó estudio de portación inguino-rectal con cultivo en agar carba, en que hubo desarrollo de *K. pneumoniae* por sistema automatizado VITEK® y test Carba NP positivo, por lo que se indicó habitación individual y precauciones de contacto.

A los 9 días de vida presentó una infección urinaria con urocultivo positivo a *Enterobacter cloacae*. Recibió una dosis de amikacina y luego ciprofloxacina, completando 10 días de tratamiento intravenoso.

Se completó estudio con cariógrama (46, XX), 17OH progesterona, testosterona y DHEAS normales, por clítoromegalia y genitales pigmentados, ecocardiograma y ecografía de medula espinal también normales. La ecografía cerebral mostró hiperecogenicidad periventricular y la radiografía de columna, un cóccix hipoplásico.

A los 20 días de vida se realizó una ano-rectoplastia, recibiendo profilaxis con una dosis de amikacina y metronidazol, y posteriormente ciprofloxacina más metronidazol. En el mismo acto quirúrgico se efectuó una cistoscopia que reveló un doble sistema ureteral derecho y dilatación ureteral izquierda. Evolucionó en regulares condiciones generales, con aumento de parámetros inflamatorios (PCR 19,6 mg/dl y PCT de 8 ng/ml), hemograma con 16.000 leucocitos/mm³, sin desviación a izquierda y plaquetas de 107.000/mm³. Se tomaron cultivos de sangre, orina y LCR y se inició vancomicina más amikacina. El sedimento de orina por cateterismo resultó inflamatorio con > 100 leucocitos/campo y bacterias abundantes. En la tinción de Gram de los dos hemocultivos se observaron bacilos gramnegativos. En un urocultivo del segundo día posoperatorio hubo crecimiento de *K. pneumoniae* > 100.000 UFC resistente a carbapenémicos por VITEK, con test confirmatorio fenotípico enzimático por inmunocromatografía positivo para carbapenemasa tipo KPC (Test Coris®), por lo que se suspendió vancomicina y amikacina y se indicó ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI) 50 mg/kg/dosis cada 8 h en base a ceftazidima, completando un total de 14 días. Al tercer día post-operatorio, en los hemocultivos por mismo método mencionado se identificó *K. pneumoniae* susceptible a amikacina (CIM 16 µg/ml) y ceftazidima/avibactam (1 µg/ml), y resistente a ciprofloxacina (CIM \geq 4 µg/ml), ceftazidima (CIM \geq 64 µg/ml), ertapenem y meropenem (CIM \geq 8 µg/ml), imipenem (CIM \geq 16 µg/ml) y piperacilina/tazobactam

(CIM ≥ 128 $\mu\text{g/ml}$). El cultivo de LCR resultó negativo. Evolucionó con aumento transitorio de creatinina hasta 1,01 mg/dl que se interpretó secundario a la administración de vancomicina y amikacina en un paciente con displasia renal, resolviéndose en forma espontánea sin requerir ajuste de dosis de CAZ-AVI. La PCR de control con 72 h tratamiento disminuyó a 2,7 mg/dl y a los 10 días, 0,7 mg/dl. Los hemocultivos de seguimiento al tercer día de terapia antimicrobiana efectiva resultaron negativos. No se evidenció alteración de otros parámetros de laboratorio hematológico o bioquímico, ni de carácter clínico (neurológico, digestivo, renal, cutáneo ni alérgico) asociado al uso del fármaco.

Egresó a los 40 días de vida con función renal normal (0,34 mg/dl) y ecotomografía renal con doble sistema excretor renal bilateral y quistes parapiélicos en riñón derecho, tomografía abdomen y pelvis con probables ureteroceles, y una uretrocistografía que reveló un reflujo vesico-ureteral bilateral grado 3 y cistoscopia con vejiga pequeña con divertículos. Egresó con indicación de cateterismo urinario intermitente y antibioprolifaxis con cefadroxilo.

Se recibió confirmación de producción de carbapenemasa KPC desde el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).

Cursó con nuevos episodios de infecciones urinarias, la primera también por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas y dos hospitalizaciones por este diagnóstico. Tuvo seguimiento neurológico normal a los tres, cuatro y seis meses de vida, manteniendo compromiso nutricional. Un estudio de portación inguino-rectal aproximadamente al año de vida, debido a una hospitalización por gastroenteritis aguda con insuficiencia prerenal, resultó nuevamente positivo para *Klebsiella* productora de KPC.

Discusión

Según nuestro conocimiento, este sería el primer caso de un prematuro en período neonatal tratado con CAZ-AVI por una infección invasora por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas.

Las infecciones neonatales por bacterias multi-resistentes plantean un problema al momento de decidir y escalar en los esquemas antimicrobianos, considerando el escaso número de publicaciones referidas al uso de antibacterianos de última generación en pacientes de alto riesgo, como los recién nacidos prematuros.

Esta situación ya existe en otras latitudes, Datta y cols. describen la experiencia de cinco años (2007 a 2011) de bacteriemias en neonatos de UCIN en India por EPC particularmente carbapenemasa del tipo NDM-1 en 14,2% de las 105 cepas incluidas, correspondiendo a *K. pneumoniae*, *E. coli* y *E. cloacae*⁷. Yusef y cols. en

una revisión de sepsis neonatales bacteriémicas en Jordania por bacterias multi-resistentes, desde 2012 a 2015, identificaron 68 episodios por agentes multi-resistentes, destacando 10% de EPC, incluyendo *K. pneumoniae* productoras de KPC⁸. Recientemente, Wang y cols. en China reportaron una gran serie de 439 aislados de infecciones y/o colonizaciones con EPC en pacientes neonatos, destacando la identificación de carbapenemasas del tipo NDM-1 (86,6%), KPC-2 (9,1%) e IMP-4 (4,3%)⁵.

Entre las nuevas alternativas terapéuticas para el enfrentamiento de EPC se encuentra la combinación de una cefalosporina con actividad anti-pseudomónica y un inhibidor sintético de β -lactamasas como ceftazidima-avibactam, que hoy se instala como una opción efectiva en el manejo de infecciones por EPC. Específicamente, su espectro de acción incluye bacilos gramnegativos con producción de β lactamasas tipo BLEE, AMPc, *K. pneumoniae* KPC y carbapenemasa del tipo OXA-48, sin acción sobre *A. baumannii* productor de metalo- β lactamasas ni bacterias anaerobias⁹.

Sin embargo, esta formulación, con información fundamentalmente extrapolada de adultos, tiene registro de uso desde los tres meses de edad, ya que no existen estudios de eficacia y seguridad en los pacientes neonatológicos. Su registro en el Instituto de Salud Pública de Chile data de agosto de 2021.

La más numerosa serie pediátrica relacionada con el uso de CAZ-AVI, es un estudio multicéntrico fase II con ciego simple en 67 niños (tratados mínimo 72 h con CAZ-AVI) que fueron comparados con 28 niños que recibieron cefepime, en una población de edad entre tres meses a 18 años, para tratamiento de ITU por bacilos gramnegativos, demostrando un buen perfil de seguridad y eficacia, lo que posteriormente se replicó en infecciones intraabdominales^{10,11}.

También en pediatría, Iosfidis y cols. administraron CAZ-AVI en ocho lactantes, entre los 13 días de vida y 3,5 años, con diagnóstico de bacteriemias (8), infecciones de sistema nervioso central (2) y una infección urinaria por *K. pneumoniae* MR. No hubo reacciones adversas, y tuvieron una adecuada respuesta clínica y microbiológica¹².

Las únicas experiencias publicadas en neonatos y condición de prematuros se resumen en la Tabla 1.

Entre los factores de riesgo descritos en la adquisición de microorganismos multi-resistentes, se encuentran la prematuridad, cesárea, alimentación por sonda nasogástrica y uso previo de cefalosporinas o carbapenémicos. La introducción de estas cepas a las unidades de neonatología pueden provenir desde la comunidad y, cada vez más frecuente, por adquisición nosocomial⁵. La administración previa de antimicrobianos en neonatos es un predictor independiente de colonización intestinal de EPC, apuntando a la presión selectiva de estos en la génesis de resistencia¹⁶. En la población pediátrica, por ejemplo, se describe

Tabla 1. Reportes de casos publicados de pacientes prematuros tratados con ceftazidima-avibactam

Publicación	Descripción de caso	Comentario y conclusiones
Coskun 2020 ¹³ Turquía	Pretérmino de 27 semanas (1000 g). Sepsis tardía, hemocultivos y cultivo secreción traqueal positivos para <i>Klebsiella</i> KPC, tratada con meropenem-colistín por 14 días (susceptible a colistín). Posteriormente ITU por el mismo agente, pero con resistencia a colistín. Se cambió esquema a CAZ-AVI 50 mg/kg cada 8 h, con buena respuesta clínica. Completó 10 días de tratamiento	Glucosuria como efecto adverso al tratamiento. Se resolvió espontáneamente cinco días después de suspendida la terapia
Asfour 2022 ¹⁴ Arabia Saudita	Caso 1: pretérmino de 27 semanas (920 g). Meningitis bacteriémica por <i>Klebsiella</i> KPC a las 2 sem de vida. Escasa respuesta clínica y hemocultivos persistentemente positivos a pesar de terapia con colistín. Se agregó CAZ-AVI, completando 21 días de terapia. Caso 2: pretérmino de 28 semanas (925 g). Recibió varios antibacterianos de amplio espectro durante primer mes de vida por sepsis precoz y tardía. En segundo mes de vida presentó bacteriemia por <i>K. pneumoniae</i> BLEE positiva con mala respuesta a meropenem + amikacina, con hemocultivos persistentemente positivos tras 14 días de terapia. Recibió CAZ-AVI, logrando hemocultivos negativos luego de tres días de tratamiento	Caso 1: buena respuesta clínica y sin reporte de eventos adversos y sobrevida Caso 2: paciente falleció a pesar de negativización de hemocultivos por causas que no se precisan en el reporte
Nascimento 2022 ¹⁵ Brasil	Pretérmino de 29 semanas (830 g). Madre con ITU a repetición durante el embarazo, último episodio por <i>K. pneumoniae</i> . Recibió múltiples antibacterianos por episodios de sepsis precoz y tardía. Cursó con shock séptico por <i>Klebsiella</i> KPC, requiriendo apoyo vasoactivo y peritoneodálisis. Inició tratamiento con CAZ-AVI a los 46 días, completando 14 días de tratamiento, con negativización de cultivos y buena evolución clínica	Buena respuesta clínica. Sin efectos adversos reportados

como factor de riesgo para la infección por *Pseudomonas* resistente a carbapenémicos, la exposición previa a carbapenémicos y el procedimiento de broncoscopia¹⁷.

En el caso presentado, y en conocimiento de la ausencia de este agente multi-resistente en las unidades de neonatología de origen de la paciente y la nuestra, pareciera que el principal factor de riesgo de colonización en esta recién nacida fue el procedimiento urológico efectuado previo a su traslado a nuestro centro.

La paciente evolucionó de forma satisfactoria con las dosis y forma de administración de CAZ-AVI, de acuerdo con guías publicadas por el Comité Consultivo de Infecciones Neonatales de la Sociedad Chilena de Infectología^{18,19}, con negativización precoz de hemocultivos, sin evidencia de reacciones adversas al fármaco, aunque con una prolongada portación rectal de al menos cerca de un año.

Dado que el aumento de la prevalencia en nuestro país de EPC radica fundamentalmente en adultos, debemos procurar que esta situación epidemiológica se postergue lo más posible en las unidades de neonatología. Para ello, es necesario fortalecer las medidas de prevención de infecciones asociadas a la atención de salud, adheriendo a la norma nacional para el control de agentes de alta resistencia (ARISP)²⁰, y trabajar activamente en la implementación de los programas de optimización de antimicrobianos (PROA)²¹ a nivel nacional, como una obligación de los equipos de salud.

En conclusión, ceftazidima -avibactam es una alternativa a considerar en el manejo de infecciones hospitalarias confirmadas originadas por EPC, en población neonatal. Sin embargo, se necesitan más estudios para establecer de forma clara la seguridad, eficacia y parámetros farmacocinéticos en este grupo de pacientes.

Referencias bibliográficas

- 1.- Simonsen K A, Anderson-Berry A L, Delair S F, Davies H D. Early-onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev 2014; 27: 21-47. <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-13>.
- 2.- Pace E, Yanowitz T. Infections in the NICU: Neonatal sepsis. Semin Pediatr Surg 2022; 31: 151200. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2022.151200>.
- 3.- Tjoa E, Moehario L H, Rukmana A, Rohsiswatmo R. *Acinetobacter baumannii*: Role in blood stream infection in neonatal unit, Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia. Int J Microbiol 2013; 180763. <https://doi.org/10.1155/2013/180763>.
- 4.- Flannery D, Chiotos K, Gerber J, Puopolo K. Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management. Pediatr Res 2022; 91: 380-91. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01745-7>.
- 5.- Wang J, Lv Y, Yang W, Zhao P, Yin Ch. Epidemiology and clinical characteristics of infection/colonization due to carbapenemase-producing Enterobacterales in neonatal patients. BMC Microbiol 2022; 22: 177. <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02585-z>.
- 6.- Montagnani C, Prato M, Scolfaro C, Colombo S, Esposito S, Tagliabue C, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in children: an Italian retrospective multicenter study. Pediatr Infect Dis J 2016; 35: 862-8. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001188>.
- 7.- Datta S, Roy S, Chatterjee S, Saha A, Sen B, Pal T, et al. A five-year experience of carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*

- causing neonatal septicaemia: Predominance of NDM-1. PLoS One 2014; 9: e112101. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112101>.
- 8.- Yusef D, Shalakhti T, Awad S, Algharaibeh H, Khasawneh W. Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: A retrospective review. *Pediatr Neonatol* 2018; 59: 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.06.001>.
- 9.- Windham S, Kollef M. How to use new antibiotics in the therapy of serious multidrug resistant Gram-negative infections? *Curr Opin Infect Dis* 2022; 35: 561-7. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000858>.
- 10.- Bradley J S, Armstrong J, Arrieta A, Bishai R, Das S, Delair S, et al. Phase I study assessing the pharmacokinetic profile, safety, and tolerability of a single dose of ceftazidime-avibactam in hospitalized pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 6252-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.00862-16>.
- 11.- Bradley J, Broadhurst H, Cheng K, Mendez M, Newell P, Prehlik M. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam plus metronidazole in the treatment of children ≥ 3 months to < 18 years with complicated intra-Abdominal infection: Results from a phase 2, randomized, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38: 816-24. doi: 10.1097/INF.0000000000002392.
- 12.- Iosifidis E, Chorafa E, Agakidou E, Kontou A, Violaki A, et al. Use of ceftazidime-avibactam for the treatment of extensively drug-resistant or pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates and children < 5 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38: 812-5. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002344>.
- 13.- Coskun Y, Atici S. Successful treatment of pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection with ceftazidime-avibactam in a preterm infant: A case report. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 854-6. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002807>.
- 14.- Asfour S, Alaklobi F, Abdelrahim A, Taha M, Asfour R, Khalil T, et al. Intravenous ceftazidime-avibactam in extremely premature neonates with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: Two case reports. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2022; 27: 192-7. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-27.2.192>.
- 15.- da Nascimento A, Passaro M, Silva P, Rodriguez S, Martins M, et al. Off-label use of ceftazidime-avibactam in a premature infant with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: A case report. *J Pharm Pract* 2023; 36: 1020-25. <https://doi.org/10.1177/08971900221087131>.
- 16.- Singh N, Choudhury D, Gupta K, Rai S, Batra P, Manchanda V, et al. Predictors for gut colonization of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in neonates in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2018; 46: e31-e35. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.01.007>.
- 17.- Li L, Huang Y, Tang Q, Zheng Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41: 642-7. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003563>.
- 18.- Sandoval A, Aravena M, Cofré F, Delpiano L, Hernández R, et al. Antimicrobianos en neonatología. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas, en la más reciente evidencia en recién nacidos. Comité Consultivo de Infecciones Neonatales, Sociedad Chilena de Infectología. *Rev Chilena Infectol* 2020; 37: 490-508. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182020000500490>.
- 19.- Klahn P, Barraza M, González C, Hernández R, Sandoval A. Antimicrobianos en neonatología. Parte II: Recomendaciones para la dilución y administración de antimicrobianos utilizados en el recién nacido. *Rev Chilena Infectol* 2021; 38: 471-9. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182021000400471>.
- 20.- Norma Técnica 0203: Contención de Diseminación de Agentes con Resistencia a los Antimicrobianos de Importancia en Salud Pública (ARAIISP) en Establecimientos cerrados de Salud: Resolución Exenta 132, MINSAL, Noviembre 2018. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/Exento-n-132-Aprueba-normas-Tecnicas-de-prevencio%CC%81n-diseminacio%CC%81n-de-agentes-con-resistencia-a-los-antimicrobianos-importantes-en-Salud-Pu%CC%81blica-ARAIISP.pdf>.
- 21.- Norma Técnica 0210: Racionalización del Uso de Antimicrobianos en la Atención Clínica: Resolución Exenta 1146, MINSAL, Diciembre 2020. Disponible en: https://dipre.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/01/RES.-EXENTA-N%C2%B01146-Aprueba-Norma-Gral.-Te%CC%81cnica-N%C2%B00210-para-la-racionalizacio%CC%81n-del-uso-de-antimicrobianos-en-la-Atencio%CC%81n-Cli%CC%81nica_v2.pdf.