

11237  
48

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GÓMEZ"**

**Factores de riesgo para adquisición de bacteriemias por  
*Klebsiella pneumoniae* en neonatos en una unidad de cuidados  
intensivos de tercer nivel.**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE PEDIATRA**

**PRESENTA  
DR. ADRIAN CEBALLOS BOCANEGRA**

**DIRECTORES DE TESIS  
DR. CARLOS AVILA FIGUEROA  
DRA. MÓNICA VILLA-GUILLÉN**



SUBDIRECCION DE  
ENSEÑANZA

TESIS CON  
VALOR DE CREDITO

2003

1 2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>5</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>16</b>
<b>a) Diseño.....</b>	<b>16</b>
<b>b) Población de estudio.....</b>	<b>17</b>
<b>c) Criterios de inclusión.....</b>	<b>18</b>
<b>d) Criterios de exclusión.....</b>	<b>18</b>
<b>e) Criterios de eliminación.....</b>	<b>19</b>
<b>f) Definiciones operacionales.....</b>	<b>21</b>
<b>g) Análisis estadístico.....</b>	<b>22</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>22</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>30</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>35</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

### OBJETIVOS

Conocer los factores de riesgo más relevantes implicados en las bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* de origen nosocomial, analizar las características de los pacientes que presentan dicha infección, así como conocer los patrones de sensibilidad para dicho microorganismo en una unidad de neonatología de tercer nivel de la ciudad de México.

### MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de casos y controles de enero de 1997 a diciembre del 2001, se incluyeron 48 casos pareados con 96 controles. Se definió caso a todo paciente con más 72 hrs de estancia hospitalaria con hemocultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae*, cada caso se pareo con 2 controles, homogenizados por fecha de ingreso y estancia similares, así como peso y edad gestacional acorde a los casos. Se calcularon porcentajes, medidas de tendencia central y razón de momios.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

Se encontró un claro predominio de los varones en casi el doble respecto a las mujeres en la presencia de bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae*, un 70% de los casos correspondieron a pacientes menores de 37 semanas de gestación, el aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* se llevó a cabo en un 70% en pacientes con estancia hospitalaria mayor a 3 semanas. Dentro de los múltiples factores de riesgo para la adquisición de infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, en este estudio encontramos significancia estadística en los pacientes a los cuales se les colocó catéter venoso central, sonda urinaria, ventilador mecánico y aquellos que recibieron nutrición parenteral total. Al respecto de la sensibilidad se encontró una importante resistencia a aminoglucosidos e incluso una resistencia a cefalosporinas de tercera generación en el 47.7% de los casos. Se encontró una mortalidad global del 47.1%

4

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCLUSIONES

Las infecciones ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae* representan una de las principales causas de morbilidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales, si bien pueden llegar a presentarse en forma temprana durante las primeras 72 hrs de vida, la presentación más frecuente es como sepsis de origen nosocomial (con más de 72 hrs de estancia hospitalaria), misma que incrementa de manera importante la morbilidad, tiempo de estancia intrahospitalaria así como costos durante su estancia intrahospitalaria.

En este estudio se encontró que los factores de riesgo más importantes para la adquisición de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* los presentan aquellos pacientes prematuros que ameritan intubación endotraqueal, colocación de sonda urinaria, catéter venoso central, utilización de nutrición parenteral y en aquellos pacientes en los que su estancia intrahospitalaria tenga una duración de más de 3 semanas. No se realizó la determinación de *Klebsiellas* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido, sin embargo es alarmante que casi el 50% de dichas bacterias presenten resistencia aún a cefalosporinas de tercera generación, presentándose una alta tasa de mortalidad (47%).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Es necesario la implementación de medidas tendientes a evitar la propagación de infecciones como son un adecuado lavado de manos, evitar en la medida de lo posible los procedimientos invasivos así como un manejo racional de antibióticos.

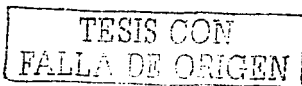
Debido a que las opciones terapéuticas son cada vez más limitadas, existe una urgente necesidad de controlar las infecciones nosocomiales y limitar la diseminación de bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANTECEDENTES

Las enfermedades infecciosas son la principal causa de muerte en recién nacidos, dichas infecciones contribuyen aproximadamente con un 6% de todas las muertes perinatales y 18% de las muertes postnatales<sup>(1)</sup>. A pesar de que con el paso del tiempo y los incontables avances tecnológicos la sobrevida de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos neonatales cada vez es mayor, las infecciones siguen siendo uno de los principales problemas a los que se enfrenta el neonatólogo de hoy en día.

Un factor fundamental en la etiología de las infecciones sistémicas neonatales radica en el momento en el cual se produce la infección, ya sea en forma congénita, adquirida en el momento del paso por el canal de parto o cuando se trata de una infección de tipo nosocomial. En los primeros casos se obtendrán microorganismos que generalmente colonizan el canal cervicovaginal como *Escherichia coli*, *Streptococcus* grupos A, B y D, *Staphylococcus spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, anaerobios, etc. A diferencia de las infecciones intrahospitalarias en las cuales predominan tanto gérmenes gram positivos como *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* así como gram negativos como *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia*, etc. <sup>(2)</sup>*Klebsiella spp.* se considera como una de las principales bacterias aisladas en hemocultivos causantes de sepsis y de meningitis neonatal en diversos reportes en la literatura mundial. <sup>(2,3,4,5)</sup>



Siendo cada vez mayor la morbimortalidad sobre todo en terapias intensivas neonatales en donde el uso de procedimientos invasivos tanto diagnósticos como terapéuticos, la severidad de la enfermedad de base así como la prevalencia de microorganismos resistentes incrementan notablemente el riesgo de infecciones nosocomiales.<sup>(6,7)</sup>

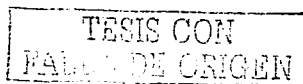
A pesar de que el género *Klebsiella* es bien conocida por los médicos como causa de neumonía adquirida en la comunidad sobre todo en pacientes con algún tipo de inmunocompromiso o en portadores de enfermedades crónicas, la mayoría de las infecciones por este microorganismo están asociadas con pacientes hospitalizados, siendo la mayoría ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae* la cual es la especie más importante del género. Si bien existen diversos estudios como los reportes del Centro de Control de Enfermedades (CDC) de 1979 a 1987 los cuales muestran una disminución en la mortalidad por bacterias gram negativas de un 31 % a un 25%, con un riesgo relativo de 8.6 para pacientes con bacteriemias por dichos microorganismos<sup>(8)</sup>.

Un estudio realizado por investigadores de la Universidad de Iowa mostró una disminución en la mortalidad cruda de un 51% en 1981 a un 31% en 1992 en pacientes con infecciones por gram negativos en sangre, con un riesgo de muerte 8 veces mayor comparados con pacientes sin la presencia de bacteriemia<sup>(9)</sup>.

Otro estudio realizado en hospitales de Alemania demostró una significativa disminución en la mortalidad de 24% en 1979 a un 15% en 1989 el cual fue observado en pacientes con infecciones por bacterias gram negativas, con un riesgo de muerte 7.3 veces mayor comparado con pacientes sin bacteriemia por gram negativos<sup>(10)</sup>. A pesar de lo anterior se ha llegado a estimar que *Klebsiella spp.* causa el 8% de todas las infecciones nosocomiales bacterianas en los Estados Unidos de América y Europa, ubicándose entre los ocho patógenos intrahospitalarios más importantes<sup>(6)</sup>.

En población pediátrica las infecciones nosocomiales por *Klebsiella spp.* son particularmente importantes en prematuros y en las unidades de cuidados intensivos, además de ser un microorganismo etiológico importante en la sepsis nosocomial.

*Klebsiella spp.* son bacterias ubicuas en la naturaleza, teniendo normalmente dos habitat, uno el medio ambiente en donde se le encuentra en la superficie del agua, drenaje, suelo y plantas y la segunda: la superficie de mucosas de mamíferos como humanos, caballos y cerdos, mismos que frecuentemente se encuentran colonizados compartiendo dichas características con otras enterobacterias como *Enterobacter* y *Citrobacter* pero difiriendo con *Shigella spp* ó *Escherichia Coli* los cuales son comunes en humanos pero raros en el medio ambiente <sup>(11)</sup>



Las bacterias de este género se caracterizan por ser bacilos no móviles y se distinguen de otros miembros de la familia por la fermentación del inositol, hidrólisis de la urea, utilización del citrato y porque no producen ácido sulfhídrico ni descarboxilan la ornitina. <sup>(12)</sup>

En humanos, *Klebsiella pneumoniae* esta presente como saprofito en la nasofaringe y en el tracto gastrointestinal, variando los porcentajes de portadores entre los diferentes estudios entre un 5 a 38%, siendo en nasofaringe de un 1 a 6%. Debido a que las bacterias gram negativas no encuentran unas adecuadas condiciones de crecimiento en la piel humana . *Klebsiella spp.* se encuentra en raras ocasiones en dicho tejido y se considera como huésped transitorio de la flora <sup>(11)</sup>

Estos porcentajes de portadores cambian drásticamente en el medio hospitalario donde el grado de colonización se incrementa en proporción directa con la duración de la estancia, encontrándose porcentajes de portadores hospitalizados tan altos como en un 77% en heces, 19% en faringe y 42% en las manos de los pacientes.

Existen estudios que demuestran que lactantes en una unidad de cuidados intensivos, son colonizados en faringe e intestino con *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Citrobacter* en un 40 % a los 10 días de estancia en la unidad y en el 90% en un mes<sup>(12)</sup>. El alto grado de colonización nosocomial por *Klebsiella spp.* parece estar relacionado más que nada con las terapias antibióticas utilizadas con los pacientes.

En un estudio realizado en lactantes se observó que los pacientes después de 2 semanas de hospitalización duplicaban la colonización por *Klebsiella pneumoniae*, observándose primeramente en pacientes que recibieron antibióticos, sobre todo en aquellos que recibieron antibióticos de amplio espectro o múltiples esquemas, observándose además que el porcentaje de infecciones nosocomiales por *Klebsiella* spp. en pacientes portadores de la misma en heces fue cuatro veces más alta que en pacientes no portadores.

Debido a que el uso indiscriminado de terapias antimicrobianas a sido causa de cepas intrahospitalarias multirresistentes con sus perjudiciales efectos secundarios esto debe ser revertido con un adecuado control en el uso de antibióticos<sup>(11)</sup>.

De las 145 epidemias nosocomiales reportadas en la literatura en inglés entre 1983 y 1991, 13 fueron causadas por *Klebsiella*. Acorde con el CDC, *Klebsiella* spp. ocasionó el 8% de las infecciones endémicas hospitalarias y el 3% de los brotes epidémicos. <sup>(8)</sup>

Los patrones de colonización en recién nacidos difieren de acuerdo a la administración o no de antibióticos, siendo normales en el 91% de los niños que no los reciben, sin desarrollo en el 58% durante su administración y con un patrón de colonización francamente anormal en el 60% de los neonatos después de recibirlos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El efecto de los antibióticos en la colonización del recién nacido modifica el riesgo de desarrollar una infección, siendo del 0.5% en pacientes con colonización normal y del 15% en los que tienen un patrón anormal. La colonización anormal se favorece por el abuso en el empleo de antibióticos o por atender indicaciones basadas en supuestos como la rotación de antibióticos, sustentándose que la restricción en el uso de cefalosporinas de tercera generación y aminoglicosidos juegan un importante papel en el control de los brotes por *Klebsiella spp.* <sup>(1) (13)</sup> La rapidez con la que el paciente llega a ser colonizado sugiere fuertemente que muchos organismos provienen de la flora endógena del paciente, más que de una fuente exógena.

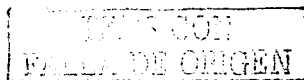
Solo un 20% de infecciones por bacilos gram negativos se han visto causadas por contaminación cruzada de un paciente a otro, siendo el principal reservorio de bacterias gram negativas el tracto gastrointestinal <sup>(14)</sup>

Se deben considerar aparte y especialmente agresivas las infecciones ocasionadas por cepas multirresistentes, ya en la década de los 70's se reportaron cepas resistentes a aminoglicosidos. Desde 1982, cepas productoras de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE) han comenzado a emerger, presentando resistencia incluso a cefalosporinas de 3a. Generación<sup>(15,16)</sup> existiendo incluso algunos reportes que mencionan una resistencia a quinolonas (ciprofloxacina) en Norteamérica en aproximadamente un 5%.<sup>(17)</sup>

En Europa las cepas de *Klebsiella* resistentes a ceftazidima son comunmente del tipo SHV-S, mientras que en los Estados Unidos de Norteamérica los tipos TEM-10 y TEM-12 son los más frecuentemente identificados, reportándose en algunas series la incidencia de *Klebsiella* productora de BLEE hasta en un 5% del total de cepas aisladas. Siendo aún más alarmante este número en algunos países europeos como Inglaterra o Francia donde se reportan porcentajes tan altos como 14 a 16 %.

Siendo sin embargo el porcentaje de cepas resistentes a ceftazidima mucho más alto porque el criterio de difusión en disco usado rutinariamente en los laboratorios subestima la incidencia de dichos aislamientos <sup>(11)</sup>

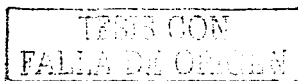
Las betalactamasas de espectro extendido son generalmente mediadas por plásmidos donde dichos plásmidos son fácilmente transmitidos entre los diferentes miembros de las enterobacterias, acumulando genes resistentes que resultan en cepas que contienen plásmidos multirresistentes a antibióticos, acompañándose además de una relativa alta estabilidad a factores externos considerándose como principales factores de riesgo las largas estancias hospitalarias y la realización de procedimientos invasivos <sup>(18)</sup>



Debido a la producción de BLEE y a la multiresistencia a antibióticos, las opciones terapéuticas se han limitado, quedando las cefalosporinas de cuarta generación así como la familia de los carbapenem como drogas de elección al observarse una respuesta satisfactoria sin presencia de resistencia a los mismos<sup>(15,19)</sup>, sin embargo en investigaciones preliminares se han encontrado cepas aisladas que presentan resistencia adicional por medio de un plásmido (AmpC tipo B )por lo cual son necesarios estudios complementarios <sup>(19)</sup>.

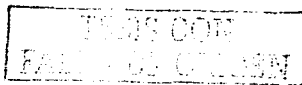
A la fecha una de las pruebas diagnósticas que se usa con mayor frecuencia para la detección de BLEE, incluye la colocación de un disco de ácido clavulánico y un disco de una cefalosporina de amplio espectro (ej. ceftazidima) mismos que se colocan juntos en un agar inoculado previamente con el microorganismo.

El agrandamiento de la zona de inhibición alrededor del disco que contiene la cefalosporina hacia el disco que contiene el ácido clavulánico indica la presencia de BLEE . Existen productos comerciales disponibles con el fin de detectar BLEE como por ejemplo el ESBL screening E teststrip (AB Biodisk, Solna, Sw) estos métodos se basan en la evaluación de las diferencias entre la actividad de ceftazidima sola comparada con ceftazidima más ácido clavulánico <sup>(12)</sup>



La taxonomía del género *Klebsiella* (familia *Enterobacteriaceae*) esta caracterizada por una nomenclatura que refleja su historia. Originalmente dividido en tres especies correspondientes a enfermedades que causaban: *K. pneumoniae*, *K. ozaenae* y *K. rhinoscleromatis*, posteriormente a inicios de la década de los 80's el aislamiento de especies de *Klebsiella* del medio ambiente originó un grupo taxonómico provisional formado por cuatro nuevas especies: *K. terrigena*, *K. ornithinolytica*, *K. planticola* y *K. trevisanii*. En 1986 estas dos últimas especies se combinaron en una especie, *K. Planticola*. Por su extensiva homología en la secuencia de DNA, originalmente consideradas sin importancia clínica y restringidas al medio acuático y botánico así como al medio ambiente, sin embargo *K. terrigena* y *K. planticola* han sido recientemente aisladas de especímenes humanos, acordes con estos hallazgos principalmente *K. planticola* se ha asociado con infecciones en el hombre con una sorprendente alta frecuencia de 3 a 19% entre los aislamientos de las diferentes especies de *Klebsiella*.

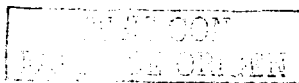
Más de la mitad de estos aislamientos se recuperaron de secreciones del tracto respiratorio y de cultivos urinarios, sin embargo la mayoría de estos cultivos era polimicrobiano dificultando el saber del verdadero significado clínico de estas cepas <sup>(11)</sup> Las especies de *Klebsiella* son usualmente identificadas y diferenciadas por reacciones bioquímicas.



El género se define por ser gram negativo, no móvil, usualmente encapsulado, perteneciente a la familia *enterobacteriaceae* la cual es productora de lisina descarboxilasa pero no de orintina descarboxilasa ,siendo generalmente positiva a la prueba de Voges-Proskauer.<sup>(11,12)</sup>

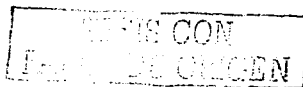
Las infecciones nosocomiales por *Klebsiella* comunmente incluyen los tractos respiratorios y urinarios ,se han identificado algunos factores que contribuyen a la patogénesis de esta bacteria, las investigaciones más recientes citan los siguientes como los más importantes.-

- **Antígenos capsulares;** *Klebsiella* usualmente desarrolla cápsulas compuestas de polisacáridos complejos, mismos que se clasifican en 77 serotipos, considerándose las cápsulas como esenciales para la virulencia de la bacteria, el material capsular forma delgadas estructuras fibrilares que cubren la superficie de la misma, sus funciones principales son las de proteger a la bacteria de la fagocitosis por los polimorfonucleares del huésped, así como de los factores séricos bactericidas aparentemente por medio de inhibir la activación de componentes del complemento, especialmente C3b.



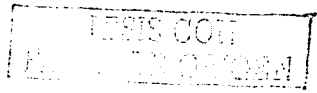
Aparte de su función antifagocítica, los polisacáridos capsulares de *Klebsiella* se han reportado que inhiben la diferenciación y capacidad funcional de los macrófagos in vitro, llegándose a demostrar que posterior a la inyección de grandes dosis de polisacáridos capsulares en animales de experimentación se puede producir una "parálisis inmunológica" caracterizada por una disminución en la dosis dependiente de la producción de anticuerpos específicos para antígenos capsulares.

Aunque hasta la actualidad no se han estudiado con profundidad los 77 serotipos se tiene información acerca de que las cepas que expresan los serotipos K1, K2, K4, K5 son especialmente virulentos. El grado de virulencia conferido a los antígenos capsulares aparentemente esta dado por su contenido de manosa. Cepas que expresan antígenos capsulares con baja virulencia como son K7 ó K21 contiene secuencias repetitivas de manosa alfa-2/3-manosa ó L-manosa-alfa-2/3-L-manosa, dichas secuencias son reconocidas por la superficie del macrófago el cual es mediado independientemente de la opsonización (lectinofagocitosis). Los macrófagos son los receptores de manosa específicos, reconocen y destruyen los serotipos de *Klebsiella* que contienen las secuencias de manosa .



En contraste, las cepas que carecen de este tipo de secuencias no son reconocidas por los macrófagos y no se lleva a cabo la fagocitosis, siendo el más claro ejemplo las cepas que expresan K2 las cuales carecen totalmente de estructuras de manosa, siendo considerados de los serotipos más virulentos<sup>(11,12)</sup>.

- **Pilis (Fimbrias).**- Se considera uno de los principales mecanismos de virulencia en los diferentes tipos de enterobacterias, sirviendo básicamente como un sistema de adherencia a las diferentes superficies del huésped. Las fimbrias son proyecciones filamentosas y no flagelares de la superficie bacteriana, estas estructuras de aproximadamente 10 micras de largo y con un diámetro de aproximadamente 1-11 nm consisten en subunidades proteicas poliméricas con una masa molecular de 15 a 26 kDa. Las fimbrias se pueden clasificar en base a su habilidad de aglutinar eritrocitos de diferentes especies animales, dependiendo si esta reacción es inhibida por D-manosa estas adhesinas son designadas como sensitivas a manosa ó manosa resistentes. De los diferentes tipo de pilis de las enterobacterias existen predominantemente 2 en las *Klebsiella* spp. El tipo 1 es la adhesina mejor estudiada, esta localizada en el eje de la s fimbrias, su relevancia radica en que proporciona capacidad a la bacteria para adherirse a las mucosas o células epiteliales de los tractos gastrointestinal, respiratorio y/o urogenital, explicándose así las colonizaciones bacterianas en los tractos mencionados.



**Resistencia sérica y Lipopolisacáridos** .- La primera línea de defensa del huésped que es invadido por microorganismos incluye en adición a la fagocitosis la actividad bactericida del suero mediada por complemento. Después de la activación de la cascada del complemento estas proteínas se acumulan en la superficie del microorganismo como un complejo de ataque.

Este complejo de ataque consiste en proteínas C5b-C9 las cuales producen unos poros en la membrana de los gérmenes gram negativos, a través de dichos poros existe un influjo de sodio con una subsecuente lisis osmótica de la bacteria.<sup>(20)</sup>

La cascada del complemento puede ser activada por dos diferentes mecanismos : la vía clásica del complemento la cual requiere de anticuerpos específicos para ser activada, la otra vía corresponde a la vía alterna la cual puede ser activada en ausencia de los mismos.

En respuesta a estos mecanismos de defensa del huésped los microorganismos han desarrollado múltiples estrategias; para el caso específico de *Klebsiella* se han propuesto dos hipótesis: la primera de ellas menciona que los polisacáridos capsulares cubren y enmascaran los lipopolisacáridos, exhibiendo estructuras que no activan complemento; por otro lado se menciona que el lado O de la cadena de lipopolisacáridos puede alcanzar la capa de la cápsula y exponer su contenido en ciertos tipos de *Klebsiellas*.

- **Sideróforos** .- El crecimiento de la bacteria en tejidos del huésped no está limitado solamente por los mecanismos de defensa del huésped, sino también por la disponibilidad del hierro. El hierro es un factor esencial en el crecimiento bacteriano, funcionando como catalizador en el proceso de transporte de oxígeno y electrones.

La provisión de hierro libre disponible para la bacteria en el huésped infectado es extremadamente bajo, encontrándose intracelularmente en proteínas como hemoglobina, ferritina, hemosiderina y mioglobina y en forma extracelular en moléculas de lactoferrina y transferrina, siendo en general el nivel de biodisponibilidad de hierro muy bajo.

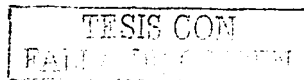
El marcado efecto de la suplementación con hierro en la patogénesis de la infección ha sido ampliamente demostrado para *Klebsiella*. Después de la administración parenteral de hierro a modelos de cerdos de guinea, la susceptibilidad a las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* incremento en forma dramática <sup>(11)</sup> Muchas bacterias aseguran el aporte de hierro en el huésped al secretar moléculas de bajo peso molecular, quelantes de hierro llamados sideróforos, mismas que actúan competitivamente contra proteínas del huésped por el hierro.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Bajo condiciones de deficiencia de hierro como en pacientes con desnutrición las enterobacterias sintetizan una variedad de sideróforos ,mismos que se pueden agrupar en dos tipos en base a su estructura química ,el primero de ellos consiste en el tipo fenolato y el otro tipo corresponde al grupo de hidroxamatos, siendo el primero de ellos el más común, ocasionando una competencia por el poco hierro existente en el individuo <sup>(11,12)</sup>.

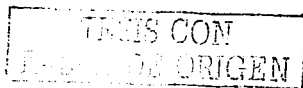
La bacteriemia debida a bacilos gram negativos aeróbicos se reconoció como un problema de salud pública durante los años 50's y 60's, desde entonces, la incidencia de bacteriemias primarias debida a bacilos gram negativos se ha incrementado progresivamente durante las ultimas tres décadas. Las bacteriemias son los procesos infecciosos nosocomiales más comunes en los neonatos de las salas de terapias intensivas independientemente de su grupo de peso al nacimiento<sup>(21)</sup> .Aproxinadamente 1 a 10 recién nacidos por 1000 recién nacidos vivos tendrán un evento de bacteremia nosocomial <sup>(1)</sup> constituyendo un problema de gran importancia clínica, debido a que condiciona mayor morbimortalidad, más días de estancia hospitalaria y mayor gasto de recursos económicos.

Los primeros reportes de infección nosocomial datan de la década de los 50's, a raíz de las infecciones por *Staphylococcus aureus* que ocurrieron en los hospitales de Estados Unidos<sup>(22)</sup>.



Durante los siguientes 15 años, las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* fueron los microorganismos predominantes, sin embargo, en los últimos años la flora nosocomial ha cambiado y han surgido otros agentes como *Candida spp.*, virus y bacilos gram negativos no fermentadores además de cepas bacterianas multirresistentes. De acuerdo con reportes en los Estados Unidos de Norteamérica se estima una tasa de 5 a 7% en hospitales universitarios pediátricos, siendo una de las 10 principales causas de muerte hospitalaria. En nuestro país no es sino hasta la década de los 80's cuando aparecen los primeros reportes en hospitales pediátricos, con proporciones de 2.5 a 8.8 infecciones por 100 egresos<sup>(23)</sup>.

En Estados Unidos, la mortalidad atribuida a infecciones nosocomiales pediátricas se ha estimado en un 11% <sup>(24)</sup>. En México, la letalidad asociada a infecciones nosocomiales en el Hospital Infantil de México se ha encontrado con cifras que van de un 8 a 11% <sup>(25)</sup> en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI con cifras entre 9 al 10% <sup>(26,27)</sup>, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría que abarco de 1988 a 1998 se encontró una tasa ajustada de 9.14 por cada 100 egresos <sup>(28)</sup> Respecto al grupo en etapa neonatal la revisión más grande acerca del patrón epidemiológico es el realizado por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) a través del National Nosocomial Infectious Surveillance System que reportó, durante un período de 1986 a 1994, un total de 13,179 casos de infecciones nosocomiales en las Unidades de Cuidados Intensivos, siendo el sitio más frecuente de infección las bacteriemiás, seguidas de neumonías asociadas a ventilador, diarreas, afección de ojos, oídos nariz y garganta<sup>(29)</sup>.

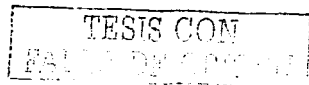


Otro amplio estudio fue reportado por los National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, donde se estudiaron un total de 7,861 pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal tardía en 12 centros participantes; 25% desarrollaron bacteriemias, 73% de estas fueron causadas por bacterias gram positivos de los cuales un 55% fue por Estafilococo coagulasa negativo <sup>(30)</sup>

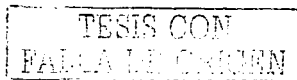
Las tasa reportadas en México fluctúan entre 13 y 71.6 por 100 egresos y representan el 35 a 50% del total de infecciones nosocomiales en hospitales generales<sup>(27)</sup> La bacteriemia primaria y la neumonía son las infecciones nosocomiales más frecuentes en los neonatos, independientemente de su peso.

La bacteriemia representa del 79 al 87% de todas las infecciones intrahospitalarias del recién nacido y en más del 80% de los casos, existe relación con la presencia de catéter venoso central o umbilical. Por otra parte la neumonía es la segunda causa más importante de infecciones nosocomiales, su frecuencia es del 15 al 29% del total de infecciones nosocomiales con mortalidad cruda que oscila de un 20 a un 50% y mortalidad atribuible de un 30% <sup>(31,32)</sup>

En un estudio realizado recientemente en el Hospital Infantil de México se revisaron un total de 484 episodios de infección nosocomial ocurridos entre 1994 y 1998. La tasa promedio fue de 35.8 infecciones por cada 100 egresos (IC 95% 33.3-38.5%).



Los sitios de infección más frecuente fueron las bacteriemias primarias (27.8), las neumonías (20.9%), la sepsis (16.5%) y las infecciones de vías urinarias (8.9%). Se aisló un microorganismo en el 61% de todas las infecciones reportadas (296 / 484). Los principales agentes aislados fueron *Estafilococo coagulasa negativo* (29.7%) y *Klebsiella spp* (18.6%). Respecto al tiempo de adquisición de la infección nosocomial coincidió con otros reportes al encontrarse entre el 7o y el 9o día de internamiento, con una mortalidad del 15.5% (IC 95% 12.4-19.0%)<sup>(27)</sup> Los factores de riesgo para infecciones en el recién nacido pueden ser divididos en intrínsecos y extrínsecos. Los factores intrínsecos incluyen características de los pacientes como antecedentes maternos de infección, nacimiento múltiple, la duración de ruptura de membranas, la edad gestacional, peso al nacimiento, género, severidad de la enfermedad y grado de desarrollo inmunológico, considerándose al recién nacido como un huésped inmunocomprometido, por una inmadurez tanto en la inmunidad inespecífica como en la específica, además de que la piel y membranas mucosas muestran mayor permeabilidad a antígenos exógenos que los niños mayores<sup>(23,33)</sup> Para muchos recién nacidos estos factores no juegan un papel importante en el desarrollo de la infección, en contraste, para los recién nacidos de las terapias intensivas neonatales la presencia de uno o más de estos factores son de gran trascendencia para su susceptibilidad a la infección. Los factores extrínsecos incluyen la intubación endotraqueal, catéteres urinarios, terapia inhalatoria, uso previo de antibióticos por tiempo prolongado, el uso de 2 o más diferentes antibióticos, estancia hospitalaria prolongada, neutropenia, alimentación parenteral, procedimientos quirúrgicos, succión nasogástrica y en general exposición al personal<sup>(1,10,20,27,34)</sup>



Otro factor importante se considera la contaminación de soluciones parenterales ya que son vulnerables a la contaminación microbiana, ya sea durante la elaboración intrínseca o más probablemente durante su preparación y administración en el hospital (extrínseca).

En un estudio realizado en cuatro hospitales pediátricos de nuestro país, se analizaron 446 soluciones parenterales encontrándose 31 de ellas contaminadas (tasa de contaminación global del 6.6%), el rango de contaminación en los diferentes hospitales se situó entre 5.5 y 15.7%.

Los gérmenes de la tribu *Klebsiella* (*Klebsiella*, *Enterobacter* y *Serratia*), fueron los causantes de contaminación en un 87% de los casos <sup>(34)</sup> En cuanto al riesgo por la colocación de catéteres intravasculares se sabe que es uno de los principales factores predisponentes de infecciones en las terapias intensivas, atribuyéndose hasta el 40% del origen de las bacteriemias nosocomiales, mencionándose en diversos estudios que la técnica de inserción es otro factor de riesgo, encontrándose que la técnica por venodisección tiene tres veces más riesgo de infección comparada con el método por punción <sup>(35)</sup> La contaminación de las manos por bacilos gram negativos se puede encontrar en una proporción importante en las unidades neonatales y este microorganismo puede permanecer por horas, siendo resistente al lavado de manos con agua y jabón.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Las superficies inanimadas son contaminadas irregularmente y raramente representan un reservorio importante en la infección por bacilos gram negativos.

Los ventiladores son una vía de infección nosocomial por bacilos gram negativos en pacientes críticamente enfermos, el recambio regular en los circuitos de ventilación reduce este riesgo. El aire no es un factor importante en la adquisición de infecciones por bacilos gram negativos, y la contaminación de soluciones parenterales por bacilos gram negativos y en especial por gérmenes de la tribu *Klebsiellae* es un problema frecuente en nuestros medios hospitalarios.

Otros factores que pueden incrementar la resistencia a antibióticos en los hospitales son :pacientes hospitalizados con enfermedades severas, pacientes inmunocomprometidos, introducción de organismos resistentes de la comunidad, inefectivas medidas de aislamiento para el control de infecciones, uso incrementado de antibióticos "profilácticos" y de tratamientos polimicrobianos empíricos, elevado uso de antibióticos por área geográfica por unidad de tiempo etc <sup>(7,35)</sup> *Klebsiella pneumoniae* es uno de los principales agentes etiológicos causales de bacteriemias intrahospitalarias en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, repercutiendo en aumento de los días de hospitalización, gastos de recursos económicos pero sobre todo con una elevada tasa de morbimortalidad en pacientes que por su propia naturaleza se encuentran con alto riesgo de adquisición de infecciones nosocomiales.

TESIS CON  
FALLA DE QUEEN

En nuestro medio existen pocos estudios sobre la situación epidemiológicas de estas infecciones en recién nacidos, por lo que se realizó este estudio para conocer la magnitud actual del problema así como para detectar los factores de riesgo implicados en las bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* en las unidades neonatales, mismos que nos darán las pautas para establecer programas de prevención y control.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

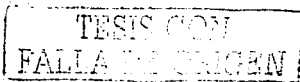
## OBJETIVOS

### 1.- GENERAL

Determinar los principales factores de riesgo para bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* en recién nacidos en una Unidad de Neonatología de Tercer Nivel de la ciudad de México

### 2.- ESPECIFICOS

- a) Describir las características epidemiológicas de las bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* en una UCIN.
- b) Determinar el patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* en nuestra institución.
- c) Establecer la tasa de mortalidad de las bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae*.
- d) Analizar las características generales de los recién nacidos con bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae*



## MATERIAL Y METODOS

### a ) .- Diseño

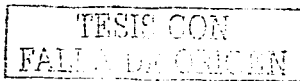
Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de casos y controles para determinar los factores de riesgo para bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* en recién nacidos hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el período comprendido de enero de 1997 diciembre del 2001.

### b).- Población de estudio

Recién nacidos que estuvieron hospitalizados en el Hospital Infantil de México a quienes se les reportó hemocultivos positivos para *Klebsiella pneumoniae* en el periodo de revisión de expedientes que abarco de enero de 1997 a diciembre del 2001.

**Caso :** Todo neonatos hospitalizado en el hospital y que después de 72 hrs. de ingresado presentó datos clínicos de sepsis y hemocultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae*.

**Control :** Pacientes pareados por grupo etáreo , fecha similar de ingreso, estancia hospitalaria, fecha de egreso así como un peso y edad gestacional (2 controles por cada caso).



**c).- Criterios de inclusión**

- 1.- Todos los pacientes en periodo neonatal (1 a 30 días de vida)
- 2.- Que se haya internado en la sala de terapia intensiva neonatal en el período de estudio
- 3.- Todo paciente con bacteriemia causada por *Klebsiella pneumoniae*, independientemente del género al cual pertenezcan.

**d) - Criterios de exclusión**

- 1.- Pacientes provenientes de otra institución con datos de sepsis o falla orgánica múltiple secundaria a un proceso infeccioso a su ingreso
- 2.- Que el aislamiento de la *Klebsiella pneumoniae* haya tenido lugar antes de las 72 hrs de internamiento.

**e) - Criterios de eliminación**

Pacientes con datos incompletos en el expediente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**f). - Definición operacional de variables**

**EDAD**

**Definición :** Tiempo de vida en días cumplidos a la fecha registrada en el expediente.

**Variable :** Cuantitativa, discreta

**Categoría :** Años y meses.

**SEXO**

**Definición :** Fenotipo obtenido por la exploración física.

**Variable :** Cualitativa, nominal.

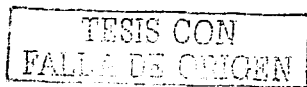
**Categoría :** Masculino o femenino.

**PESO**

**Definición :** Peso corporal obtenido sin ropa, obtenido a través de medición por báscula.

**Variable :** Discreta.

**Categoría :** Gramos (g).



## **FIEBRE**

**Definición:** Elevación de la temperatura axilar por arriba de 38°C

**Variable :** Cuantitativa, continua.

**Categoría :** Grados centígrados.

## **INFECCIÓN BACTERIANA**

**Definición :** Desarrollo y multiplicación de un microorganismo bacteriano en el organismo humano, con o sin datos clínicos

**Variable :** Cualitativa, nominal.

**Categoría :** Presencia o ausencia.

## **BACTERIEMIA**

**Definición :** Presencia de bacterias viables en la circulación sanguínea, confirmada por hemocultivo.

**Variable :** Cualitativa, nominal.

**Categoría :** Presencia o ausencia.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **BACTERIEMIA NOSOCOMIAL PRIMARIA**

**Definición :** Se conoce como la identificación en dos hemocultivos de un microorganismo en pacientes hospitalizados o dentro de las primeras 72 hrs posteriores al ingreso , con manifestaciones clínicas de infección y en quienes no es posible identificar un foco infeccioso que explique los signos y síntomas.

**Variable :** Cualitativa nominal.

**Categoría :** Presencia o ausencia

### **SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA.**

**Definición :** Respuesta a múltiples estímulos que ocasionan daño orgánico y se define por dos o más de los siguientes condiciones :

- Temperatura: > de 38 °C ó <36 °C (rectal)
- Frecuencia cardiaca >p90 para su edad.
- Frecuencia respiratoria >p90 para su edad ó  
PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg.
- Leucocitos: >12,000 / mm<sup>3</sup> ó <4,000 / mm<sup>3</sup>  
ó >10% de bandas.

**Variable :** Cualitativa, nominal.

**Categoría :** Presencia o ausencia.

### **SEPSIS**

**Definición:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica  
secundaria a infección (microorganismo aislado)

**Variable:** Cualitativa, nominal.

**Categoría:** Presencia ó ausencia.

### **CHOQUE SEPTICO**

**Definición:** Sepsis con hipotensión arterial por debajo de la p5  
para la edad gestacional y que responde a volumen.

**Variable :** Cualitativa nominal.

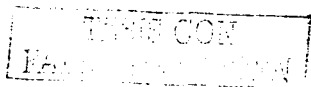
**Categoría :** Presencia o ausencia.

### **FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE**

**Definición :** Cualquier combinación de 2 o más de los siguientes  
criterios :

#### **CARDIOVASCULAR**

- Presión arterial media  $< p5$  para su edad gestacional.
- Tasa respiratoria (HR)  $< 50$  respiraciones por minuto
- Falla cardiaca.
- Necesidad de infusión continua de aminas para soporte hemodinámico.



### **RESPIRATORIO**

- Frecuencia respiratoria > 90 por minuto.
- PaO2 < 40 mmHg ( en ausencia de cardiopatía congénita cianótica).
- PaCO2 > 65 mmHg.
- PaO2 / FiO2 < 250 mmHg.
- Ventilación mecánica ( > 24 hrs si es postoperatoria).
- Intubación endotraqueal por obstrucción de la vía aérea o falla respiratoria aguda.

### **NEUROLÓGICO.**

- Glasgow modificado menor a 5.
- Dilatación pupilar.
- Presión intracraneana > 20 mmHg por más de 20 minutos.

### **HEMATOLÓGICO.**

- Hemoglobina < 5 g /dl.
- Leucocitos < 3,000 cels / mm<sup>3</sup>.
- Plaquetas < 20,000 / mm<sup>3</sup>.
- Coagulación intravascular diseminada ( TP > 20 segs.ó TPT > 60 segs. en presencia de productos fibrinolíticos).

#### **RENAL.**

- **BUN** > 100 mg / dl.
- **Creatinina** > 2 mg / dl.
- **Diálisis aguda.**

#### **GASTROINTESTINAL.**

- **Transfusión sanguínea** > 20 ml / kg en 24 hrs por Hemorragia gastrointestinal.
- **Bilirubinas totales** > 5 mg / dl y TGO, TGP o DHL > 2 Veces su valor normal ( sin evidencia de hemólisis).
- **Encefalopatía hepática.**

**Variable :** Cualitativa, nominal.

**Categoría :** Presencia o ausencia.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.

Utilizando un formato estándar, se colectó la información de las distintas variables de los expedientes de casos y controles, así como una base de datos de computadora. Para la obtención de la información se tomaron los reportes del laboratorio de microbiología; estos son los hemocultivos significativos con crecimiento positivo para *Klebsiella pneumoniae*, en el periodo comprendido entre enero de 1997 a diciembre del 2001. Posteriormente se procedió a evaluar el expediente clínico, determinando género, edad gestacional, peso, diagnósticos de ingreso, estancia hospitalaria, así como factores de riesgo para bacteriemias como son la colocación de catéter venoso central, el uso de intubación orotraqueal, la colocación de sonda nasogástrica o urinaria, uso de nebulizador, el haber utilizado antibióticos previamente y la realización de procedimientos quirúrgicos. Se determinaron las principales alteraciones de laboratorio, principales órganos o sistemas afectados así como la mortalidad atribuible al proceso infeccioso. Se reportó la sensibilidad de las *Klebsiellas pneumoniae* aisladas a los diferentes antibióticos. Cada caso se pareo con 2 controles con similitudes en cuanto a fecha de ingreso, tiempo de hospitalización, edad gestacional y peso.

La susceptibilidad a las cepas de *Klebsiella pneumoniae* se realizó mediante el método de Kirby Bauer con base en las normas y criterios establecidos por el NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standard ).

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó un análisis con cálculos de frecuencia simple y proporciones, se analizaron factores de riesgo de mortalidad entre los dos grupos por medio de la prueba de Chi cuadrada. Se utilizó un paquete estadístico EPI Info versión 6 calculando porcentajes de medidas de tendencia central, asociación entre las diferentes variables a través de razón de momios (OR) y X<sup>2</sup> (Mantel-Haenzel) considerando como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

Se revisaron 144 expedientes de recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de enero de 1997 a diciembre del 2001, de los anteriores 46 se consideraron casos de infección comprobada por *K. pneumoniae* (hemocultivo positivo) se parearon con 96 pacientes controles (2:1), homogenizados lo más cercano posible por edad gestacional, peso al nacimiento, fecha de ingreso y estancia hospitalaria.

Se encontró un predominio de sepsis en el género masculino en el doble respecto al femenino (32 masculinos vs.16 femeninos). Al respecto de la edad gestacional el 70% correspondieron al grupo de prematuros, 25% de ellos con peso muy bajo al nacer (<1500 g).

En cuanto a los diagnósticos de ingreso fueron médicos:quirúrgicos en una proporción 2:1 (casos); sin que el hecho del procedimiento quirúrgico per se tuviera aparentemente mayor riesgo para bacteriemia por *K. pneumoniae* ( $p=0.37$ ). Respecto a la estancia hospitalaria, un 70% de las bacteriemias por *K. pneumoniae* se presentó en pacientes con una estancia intrahospitalaria mayor de 3 semanas. Se encontró una mortalidad del 47.9% de los casos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se encontró significancia estadística en los pacientes a los cuales se les colocó catéter venoso central ( $OR=4.82, p=0.020$ ), sonda urinaria ( $OR=9.84, p=0.00$ ), ventilador mecánico ( $OR=5.46, p=0.004$ ) y aquellos que recibieron nutrición parenteral total ( $OR=3.93, p=0.006$ ). No se encontró significancia estadística en el uso de sonda orogástrica, nebulizador, procedimientos quirúrgicos ni en pacientes que recibieron antibiótico previo al aislamiento de *K. pneumoniae*

La falla hemodinámica fue la principal presentación clínica en el 83% de los pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae*, seguida por la falla respiratoria en el 58% de los pacientes (generalmente neumonía asociada a ventilador), el 56% de los pacientes presentaron alguna alteración de laboratorio de estos el 89% con leucocitosis o leucopenia, 56.2% con trombocitopenia, 45.8% con bandemia, 25% con hiperglucemia y 12.5% con hiperbilirrubinemia, las alteraciones orgánicas menos frecuentes correspondieron a falla neurológica y renal en casi el 30% de los pacientes.

Los diagnósticos de los pacientes con aislamiento en sangre de *K. pneumoniae* correspondieron en 31% de los casos a sepsis severa, 25% sepsis clínica, 18.7% bacteriemia primaria, choque séptico y falla orgánica múltiple con 12.5% de los casos cada uno.

Todos los pacientes recibieron antibióticos previamente, de los diferentes esquemas antibióticos casi un 70% correspondió a ampicilina-amikacina, ampicilina-cefotaxima en el 10%, meropenem-amikacina en el 8% y por último vancomicina-cefotaxima, dicloxacilina-cefotaxima y otros con el 4% cada uno.

Si bien una limitante de este estudio fue el no determinar el porcentaje de las *Klebsiellas pneumoniae* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido, dicho porcentaje se debe encontrar elevado al reportarse una resistencia a cefalosporinas de tercera generación en un 47.7%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN

Las infecciones nosocomiales dentro de las cuales las ocasionadas por gérmenes gram negativos juegan un papel fundamental son actualmente uno de los principales problemas a los que se enfrenta todo médico que trata recién nacidos hospitalizados, sobre todo pacientes en estado crítico. Con cifras tan variables que van de 50.7% (62/1000) en Brasil <sup>(8)</sup> hasta los estudios multicéntricos europeos que reportan entre un 8-10% <sup>(13)</sup> pasando por las series en los Estados Unidos de América entre un 6 a 25% <sup>(14)</sup>. Las bacteriemias ocasionadas por bacilos gram negativos aeróbicos ha tomado gran relevancia en los últimos años, si bien esta es reconocida como un problema de salud pública desde la década de los años 60's es a partir de la década de los 80's al identificarse a *K. pneumoniae* como la primera bacteria capaz de producir betalactamasas de espectro extendido (BLEE) cuando realmente se le ha comenzado a dar mayor peso en su papel como agente de infecciones nosocomiales <sup>(16)</sup>. Durante los 60 meses que comprende el presente estudio se encontraron 46 aislamientos de *K. pneumoniae* en sangre (0.7 casos por mes). Al analizar los resultados de nuestro estudio encontramos un predominio de sepsis en el género masculino en casi el doble respecto al femenino, lo cual ha sido reportado en múltiples estudios <sup>(60)</sup> Según lo reportado por la literatura pareciera no haber diferencias en el género cuando se trata de sepsis neonatal temprana, no así en la tardía en la cual es evidente el predominio en el género masculino.

Incluso reportándose más notable esta diferencia cuando se trata de infecciones por gérmenes gram negativos comparados con gérmenes gram positivos, se desconoce con exactitud el origen de lo anterior sin embargo se han postulado múltiples teorías mismas que principalmente involucran diferencias en la funcionalidad del timo o alteraciones en la producción de inmunoglobulinas<sup>(60)</sup>.

Al respecto de la edad gestacional; casi el 70% de nuestros pacientes correspondieron al grupo de prematuros, lo anterior es considerado como uno de los factores de riesgo más importante para la adquisición de sepsis y neuroinfección en recién nacidos<sup>(60)</sup> Un 25% de los casos nacieron con peso muy bajo al nacer (<1500 g) de los cuales se sabe que presentan una mortalidad hasta de 8 veces la presentada en niños de más de 2000 g al nacimiento en la presencia de algún proceso infeccioso<sup>(61)</sup>

A pesar de que en forma ocasional se encuentran recién nacidos en otras áreas del hospital toda la cohorte (tanto casos como controles) del estudio se hospitalizo en la Terapia Intensiva Neonatal, lo anterior nos permite inferir que los factores de riesgo aquí encontrados son similares cuando se comparan con otras terapias intensivas; uno de los más importantes es la colonización que se lleva a cabo según la flora de cada unidad de terapia intensiva; al respecto según Johanson y cols<sup>(55)</sup> el estado de portador de bacilos gram negativos incluyendo a *Klebsiella* es evidente en pacientes de las terapias intensivas severamente enfermos de un 9 a un 11%.

Otros factores asociados con la colonización de nasofaringe y/o esputo es la intubación endotraqueal, acidosis, niveles de urea en sangre  $> 50$  mg /dl, leucocitos  $> 15,000$  ó  $< 4000$  mm<sup>3</sup>, hipotensión, estado de coma y tratamiento antimicrobiano. Las tasas de portadores en pacientes hospitalizados son del 77% en heces, 19% en faringe y 42% en las manos del paciente.

En cuanto a los diagnósticos de ingreso fueron médicos : quirúrgicos en casi una proporción 2:1 en los casos; sin que el hecho del procedimiento quirúrgico per se tuviera aparentemente mayor riesgo para bacteriemia por *K. pneumoniae* ( $p=0.37$ ). El Hospital Infantil de México Federico Gómez es un Instituto Nacional de Salud y centro de referencia de nivel III de atención que no cuenta con área de maternidad, representando un importante porcentaje de ingresos pacientes prematuros (en este periodo de estudio representaron el 70%) los cuales frecuentemente ya fueron manejados en otras instituciones e ingresan con otros factores de riesgo sobreagregados. Kessner y Lepper observaron que las infecciones por *Klebsiella* se ven principalmente en los hospitales y pocas veces son de origen comunitario, con lo cual se sospecha de la gran colonización de este microorganismo a nivel hospitalario<sup>(51)</sup>. Algo de llamar la atención es que si bien la incidencia de infecciones y brotes nosocomiales por *K. pneumoniae* varía entre los diferentes tipos de hospitales.

Un estudio publicado por Jarvis y cols referente a 25 brotes nosocomiales por *K. pneumoniae* de 1965 a 1982, se refiere que el 96% de los brotes ocurrieron en hospitales escuela, identificándose a los serotipos 21 y 30 en el 50% de los casos<sup>(52)</sup> Otro punto interesante es respecto a la estancia hospitalaria, presentándose casi un 70% de las bacteriemias por *K. pneumoniae* en pacientes con una estancia intrahospitalaria mayor de 3 semanas, lo cual es lógico si tomamos en cuenta que a mayor estancia en una terapia intensiva es mayor la exposición a los múltiples factores de riesgo ya conocidos, además que el hecho de que un paciente debe permanecer durante más de 3 semanas en una terapia intensiva neonatal nos habla de la gravedad de su patología de base.

Se encontró significancia estadística en los pacientes a los cuales se les colocó catéter venoso central ( $OR=4.82, p=0.020$ ). Las infecciones relacionadas a catéter intravenoso se presentan después de que el paciente fue colonizado por *K. pneumoniae* muy probablemente por transmisión de persona a persona, aumentando el riesgo entre mayor manipulación del catéter se realice.

Los catéteres intravasculares son indispensables en la práctica médica actual, sobre todo en las terapias intensivas, las infecciones relacionadas a catéter varían dependiendo del tipo de catéter (se ha encontrado menor número de infecciones en catéteres hechos de teflón, elastómeros de silicón y/o poliuretanos), frecuencia de la manipulación del mismo y factores propios del huésped, como es el peso del paciente.

Al respecto y según los últimos reportes de la NNIS, en pacientes < 1000 g las infecciones relacionadas a catéter umbilical se presentan en 11.3 / 1000 días catéter comparado con los niños con peso > 2500 g en quienes se reporta una incidencia de 4/1000 <sup>(41)</sup> En los reportes publicados por la NNIS los gérmenes gram negativos representan aproximadamente un 15% de las infecciones relacionadas a catéteres en población pediátrica, dentro de los cuales *Klebsiella* representa aproximadamente un 25% <sup>(5)</sup>

Otro de los factores de riesgo que resultó estadísticamente significativo fue en aquellos pacientes que recibieron nutrición parenteral total (**OR=3.93, p=0.006**). Al respecto de esta última, existen múltiples estudios donde se ha encontrado la asociación de administración de lípidos IV con el riesgo incrementado de infecciones nosocomiales, sobre todo en bacteriemias por SCoN e infecciones por *Candida albicans* <sup>(5,60)</sup> además que se debe tomar en cuenta la asociación de nutrición parenteral con el uso de catéteres centrales y su uso en pacientes críticos así como el riesgo de contaminación e infección secundaria <sup>(15)</sup>.

En un estudio de regresión logística llevada a cabo por la Universidad de Washington para valorar factores de riesgo para adquisición de infecciones nosocomiales, se encontró que los procedimientos invasivos, la nutrición parenteral total y la evolución post-operatoria estaban asociados con 2,6 y 1.5 veces un riesgo incrementado de desarrollar infección nosocomial <sup>(9)</sup>

La colocación de sonda urinaria fue otro de los factores identificados como de alto riesgo para la adquisición de infecciones por *K. pneumoniae* (**OR=9.84,p=0.00**), el uso de sondas vesicales, se ha corroborado en estudios previos como un factor de riesgo que se incrementa si existen malformaciones de vías urinarias (siendo los principales la uropatía obstructiva y el reflujo vesicoureteral), al respecto se han asociado principalmente a los serotipos 2,3,22 y 24<sup>(6)</sup>. En el mismo estudio de Jarvis y cols al cual anteriormente hicimos mención se refiere que las infecciones intrahospitalarias por *K. pneumoniae* se presentaron en un 80% como sepsis documentada o bien como infección de vías urinarias. García de la Torre y cols. en un análisis de 100 episodios con bacteriemia por *K. pneumoniae* encontró que el sitio de infección primaria fue predominantemente a nivel de vías urinarias, respiratoria y gastrointestinal y casi en el 30% de los casos no se logró determinar.

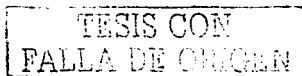
El uso de ventilación mecánica es un factor de riesgo conocido (**OR=5.46,p=0.004**), no solamente para infecciones por *K. pneumoniae*, sino en general para adquisición de bacteriemias y neumonías asociadas a ventilador. Son múltiples los estudios que demuestran su relación como factor de riesgo para adquisición de neumonía en pacientes pediátricos en las diferentes terapias intensivas<sup>(38)</sup> misma que en algunas series como la publicada recientemente por la NNIS representa la segunda infección nosocomial solo después de las bacteriemias, si bien el papel de *Pseudomonas aeruginosa* es fundamental en este tipo de infecciones, otros gram negativos, entre ellos *K. pneumoniae* juegan un papel importante, ocasionando focos primarios en pulmón y posteriormente bacteriemias.

En otros trabajos se han mencionado como probables factores de riesgo en el presente estudio no se encontró significancia estadística en el uso de sonda orogástrica, nebulizador, procedimientos quirúrgicos ni en pacientes que recibieron antibiótico previo al aislamiento de *K. Pneumoniae*. Respecto al sitio de entrada de la infección en recién nacidos, se ha logrado identificar que sitios intravenosos infectados, tracto respiratorio, intestino y a nivel umbilical son las principales vías de acceso para estos gérmenes. Los serotipos de *Klebsiella* descritos en las unidades de cuidados intensivos neonatales incluyen a los serotipos 19, 33 y 26. En un artículo publicado por Eisenach y cols se encontraron además a los serotipos 21, 28, 31, 38 y 39<sup>(53)</sup>. Sin embargo pareciera ser que el serotipo K55 de *Klebsiella* es el más frecuentemente implicado en las infecciones graves del recién nacido. Al respecto Pollack y cols. no encontraron correlación en la colonización por *K. pneumoniae* y la duración de la hospitalización<sup>(54)</sup>, mencionándose en otras fuentes que *Klebsiella* puede estar presente sin asociarse a enfermedad en aproximadamente el 50% de neonatos prematuros. La falla hemodinámica fue la principal presentación clínica en el 83% de los pacientes lo cual es muy frecuente en infecciones graves por bacterias gram negativas por la intensa respuesta inflamatoria que desencadenan con incremento importante de interleucinas (IL-1, IL-6, FNT alfa etc) con la consiguiente evolución a choque de tipo distributivo<sup>(60)</sup>, la falla respiratoria se presentó en el 58% de los pacientes (generalmente neumonía asociada a ventilador). Otras alteraciones orgánicas incluyeron el deterioro neurológico y renal.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En forma similar a lo reportado en la literatura más del 50% de los pacientes presentaron alguna alteración de laboratorio, la gran mayoría (casi el 90%) con cambios en la fórmula blanca (leucocitosis/ leucopenia e incremento de formas jóvenes), otro dato encontrado fue la trombocitopenia en casi el 50% de los pacientes, misma que es ocasionada por activación del FAP y el daño endotelial secundario a la infección sistémica , otras alteraciones de laboratorio concomitantes fueron la hiperglucemia y la hiperbilirrubinemia.

Todos los pacientes recibieron antibióticos previamente, de los diferentes esquemas antibióticos casi un 70% correspondió a ampicilina-amikacina, mismo que es con mucho uno de los esquemas antibióticos de primera línea en el manejo empírico de la sepsis neonatal, otros esquemas incluyeron :ampicilina-cefotaxima en el 10% , meropenem-amikacina en el 8%. Se ha relacionado el uso de antibióticos de amplio espectro como son cefalosporinas de 3ª generación y carbapenem como factor de riesgo para la adquisición de infecciones por gérmenes gram negativos, en un estudio llevado a cabo por Singh y cols. para determinar los factores de riesgo para la adquisición de infecciones por enterobacterias resistentes en un periodo de 3 años (1998-2000) se realizó un estudio de regresión multilogística encontrando que el peso al nacer menor de 1000 g y la exposición prolongada a agentes antimicrobianos de amplio espectro constituían los principales factores de riesgo para infecciones por enterobacterias resistentes <sup>(16)</sup>



Si bien una limitante de este estudio fue el no determinar el porcentaje de *K. pneumoniae* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido, dicho porcentaje se debe encontrar elevado al reportarse una resistencia a cefalosporinas de tercera generación en un 47.7%.

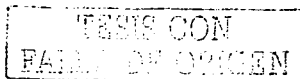
En otro estudio Lautenbach y cols encontraron como factores de riesgo para infecciones por *K. Pneumoniae* y *E. Coli* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido, el uso previo de cefalosporinas de tercera generación, la duración del tratamiento y el tiempo de hospitalización previa a la infección, concluyen que el incremento de bacterias productoras de BLEE puede ser controlado con la restricción de antibióticos asociados a su emergencia, aunque con riesgo de incrementar rápidamente la resistencia a los nuevos antibióticos, llama la atención que no encontraron diferencias en la tasa de mortalidad cuando se compararon pacientes con infección con cepas productoras de BLEE con cepas susceptibles <sup>(56)</sup>. Los antibióticos probablemente permiten que *Klebsiella* colonice el intestino por reemplazo de la flora normal corporal la cual es más susceptible a los antibióticos de uso común, aún sin embargo que se ha observado que la colonización del intestino en neonatos y lactantes puede ocurrir sin tratamientos antibióticos concomitantes, no esta bien claro si el íleo intestinal, procedimientos quirúrgicos o procesos isquémicos puedan favorecer la permanencia de *Klebsiella* a nivel intestinal. Existen informes que reportan que los neonatos y lactantes se colonizan en heces más rápidamente que los adultos.

Durante un brote de infecciones por *Klebsiella* se informó que más del 90% de los neonatos estaban colonizados. Las infecciones nosocomiales causadas por gérmenes gram negativos y en especial *K. pneumoniae* se asocian a una alta morbimortalidad como se pudo constatar en el presente estudio donde se encontró una mortalidad del 47.9%, misma que es compatible con lo descrito en la literatura <sup>(60)</sup> El riesgo de morir como resultado directo de la infección se ha reportado en otros estudios hasta de 2.7 veces más en la etapa neonatal comparada con otros grupos etéreos <sup>(52)</sup>. Esta mortalidad es atribuible muy probablemente al alto porcentaje de choque o sepsis severa con que suelen manifestarse las infecciones por *K. pneumoniae* sin olvidar los diagnósticos de base y factores adyuvantes como la prematuridad, desnutrición etc.

Entre los estudios que se pueden realizar para identificar bacterias que producen betalactamasas de espectro extendido y que pueden realizarse en casi cualquier laboratorio son : el cambio en los puntos de corte de las lecturas de un antibiograma por difusión ( Kirby Bauer) para los discos de cefalosporinas de tercera generación, incrementando los puntos de corte para resistencia, ya que las enzimas BLEE producidas por algunas bacterias pueden en ocasiones no inducir una hidrólisis adecuada de antibióticos como la ceftzidima o la cefotaxima in vitro. Otras pruebas recomendadas son: la de dos discos que buscan la sinergia entre un disco con cefotaxima y otro con amoxicilina- clavulanato, prueba de sinergia con sulbactam,

La prueba E (variante de la prueba de difusión en disco), punto isoelectrico y reaccion de cadena de polimerasa (PCR) <sup>(50) (12)</sup>. En cuanto al manejo antibiotico de pacientes con infecciones por *K. pneumoniae* con betalactamasas de espectro extendido, en el laboratorio las bacterias que producen BLEE tipo TEM o SVH resistentes a la ceftazidima y/o cefotaxima, son por lo general, susceptibles a cefoxitina e imipenem. En la mayor parte de los casos el antibiotico de eleccion es imipenem o meropenem solos o asociados con antibioticos como quinolonas, cuando la bacteria es susceptible. Otra opcion descrita es la administracion de un betalactamico con un inhibidor de las betalactamasas. El uso de cefalosporinas de cuarta generacion como cefepima o ceftiproma aunque pueden tener actividad in vitro han demostrado fallas en su administracion in vivo. Respecto al efecto que pudiera tener la rotacion de antibioticos para prevenir la aparicion de cepas de bacilos gram negativos resistentes, no existen pruebas contundentes que demuestren su eficacia en la poblacion neonatal <sup>(46)</sup>

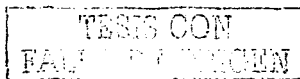
Independientemente de los antibioticos de amplio espectro con los cuales se pueda contar, las medidas preventivas son las de mayor trascendencia, principalmente el estricto lavado de manos, mismo que se ha comprobado que disminuye las infecciones nosocomiales en pacientes de riesgo como son recién nacidos y pacientes post-trasplantados. <sup>(36)</sup>



Se debe disminuir al mínimo la utilización de catéteres y de utilizarse realizar una adecuada antisepsia de la piel, preferentemente con clorhexidina al 0.5%, misma que se ha demostrado que reduce la colonización periférica comparada con yodopovidona (20/418 vs, 34/408  $p = 0.01$ ) <sup>(40)</sup>.

Además de considerar la utilización de las nuevas generaciones de catéteres, como son aquellos con clorhexidina / sulfadiazina de plata en sus superficies, mismos que ha pesar de su relativo mayor costo deben ser considerados en pacientes con múltiples factores de riesgo para adquisición de infecciones relacionadas a catéter como son los recién nacidos prematuros o en cualquier paciente cuyo riesgo de infección sea mayor de 3.3 por 1000 días catéter <sup>(39)</sup>; otra opción la constituyen los catéteres impregnados con rifampicina - minociclina, con la eventualidad de que al menos in vitro se ha reportado un incremento en la resistencia a dichos antibióticos, sobre todo por parte de la familia de los Estafilococos <sup>(39)</sup>

Otra novedad se observa sobre todo en países europeos y recientemente en los EUA donde conociéndose la actividad antimicrobiana de los metales iónicos se han comenzado a utilizar catéteres con una impregnación combinada de platino/plata, no existiendo hasta el momento sin embargo; una base sólida que sustente su uso. Al respecto de la asociación entre el número de días de colocación del catéter y el riesgo de infección.



Las últimas recomendaciones emitidas por la CDC en agosto del 2002, se menciona que no existe una clara relación entre uno y otro, por lo cual no existe una fecha límite para el reemplazo del mismo, siempre y cuando no exista contraindicación de otro tipo<sup>(30)</sup> Otra opción para disminuir las infecciones asociadas a catéter puede llegar a ser la colocación de catéteres con "ferulización" subcutánea, técnica que en adultos esta comprobado que disminuye el grado de colonización y el porcentaje de infecciones, sin embargo en pacientes pediátricos es mínima la información actual de la cual se dispone. <sup>(44)</sup>

## CONCLUSIONES

1.- Las infecciones intrahospitalarias provocadas por *Klebsiella pneumoniae* forman parte de una pandemia de bacterias multirresistentes, mismas infecciones que incrementan de manera importante los costos, el tiempo de estancia así como la morbimortalidad.

2.- Dentro de las características generales de los pacientes con adquisición de *Klebsiella pneumoniae*, en este estudio se encontró que dentro del grupo de recién nacidos, los prematuros masculinos con estancia en la terapia intensiva neonatal mayor de 3 semanas son la población de mayor riesgo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

3.- En nuestro estudio se encontró estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) el uso de ventilación mecánica, catéter venoso central, catéter vesical y administración de nutrición parenteral total por lo que los consideramos los principales factores de riesgo para la adquisición de *Klebsiella pneumoniae* en recién nacidos. No hubo significancia estadística en pacientes sometidos a cirugía, uso de nebulizador ó sonda nasogástrica así como uso de antibiótico previo

4.- Las susceptibilidades encontradas en los aislamientos de *K. Pneumoniae* muestran un alto patrón de resistencias a antibióticos de primera línea e incluso a cefalosporinas de tercera generación. Si bien no se determinaron las *Klebsiellas* productoras de beta lactamasas de espectro extendido, esta alta resistencia de casi un 48% nos hace considerar que tienen una alta prevalencia en nuestra unidad neonatal.

5.- Las infecciones y específicamente las bacteremias ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae* presenta una tasa de mortalidad de un 47.9%

6.- Es necesario la implementación de medidas tendientes a evitar la propagación de infecciones como son un adecuado lavado de manos, evitar en la medida de lo posible los métodos invasivos así como un manejo racional de antibióticos.

7.- Debido a que las opciones terapéuticas son cada vez más limitadas, existe una urgente necesidad de controlar las infecciones nosocomiales y limitar la diseminación de bacterias productoras de BLEE.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANEXOS

**Cuadro 1**

**CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON BACTERIEMIA  
POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* Y SUS CONTROLES**

	CASOS		CONTROLES	
	n= 48	%	n= 96	%
<b>GÉNERO</b>				
MASCULINO	32	66	41	42
FEMENINO	16	34	55	58
<b>EDAD GEST</b>				
< 30 SDG	3	6.2	7	7.2
30-33 SDG	8	16.6	14	14.8
33-36 SDG	23	47.9	42	43.7
36-39 SDG	5	10.5	16	16.6
> 39 SDG	9	18.8	17	17.7
<b>SERVICIO</b>				
U.C.I.N.	48	100	96	100
OTROS	0	0	0	0
<b>DX INGRESO</b>				
MEDICO	31	64.5	75	78.2
QUIRURGICO	17	35.5	21	21.8
<b>EST.HOSPITAL</b>				
< 7 DIAS	7	14.5	9	9.3
8-14 DIAS	3	6.2	15	15.6
15-21 DIAS	3	6.2	10	10.4
22-28 DIAS	4	8.3	8	8.3
29-45 DIAS	5	10.4	17	17.7
46-60 DIAS	10	20.8	13	13.5
> 61 DIAS	16	33.3	24	25.0
<b>PESO / NACER</b>				
< 1500 g	13	27.0	21	21.8
1501-2000 g	6	12.5	11	11.4
2001-2500 g	15	31.2	19	19.7
2501-3000 g	9	18.7	23	23.9
3001-3500 g	3	6.2	13	13.5
> 3501 g	2	4.1	9	9.3
<b>DEFUNCION</b>				
SI	23	47.9	8	8.3
NO	25	52.1	88	91.7

**Cuadro 2****FACTORES DE RIESGO PARA ADQUISICIÓN DE BACTERIEMIAS POR *KLEBSIELLA PNEUMNONIAE***

VARIABLE	CASOS		CONTOLES		OR / IC 95%	p*
	n= 48	%	n= 96	%		
CATÉTER V.C.	47 95.9		78 83		4.82 (.99-31.8)	<b>0.027</b>
SONDA N.G.	44 89.9		75 79.8		2.23 (.72-7.38)	0.120
N. P. T.	44 89.8		65 69.1		3.93 (1.3-12.5)	<b>0.006</b>
S. URINARIA	25 51.0		9 9.6		9.84 (3.7-26.4)	<b>0.000</b>
CIRUGIA	22 44.9		35 37.2		1.37 (.64-2.94)	0.370
VENT. MEC.	44 89.8		58 61.7		5.46 (1.8-17.3)	<b>0.004</b>
NEBULIZADOR	45 91.8		79 84.0		2.14 (.61-8.16)	0.190
AB PREVIO	31 63.3		52 55.3		1.39 (.65-3.01)	0.360

\* p&lt;0.05

**Cuadro 3****EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN EN LOS PACIENTES CON BACTERIEMIA POR *K. PNEUMONIAE***

FALLA ORGÁNICA	CASOS		CONTOLES	
	n= 48	%	n= 96	%
METABÓLICA	9	18.7	7	7.2
NEUROLÓGICA	19	39.5	8	8.3
HEMODYNÁMICA	40	83.3	38	39.5
RESPIRATORIA	28	58.4	24	25.0
RENAL	12	25.0	9	9.3
HEMATOLÓGICA	27	56.2	10	10.4

**Cuadro 4****DIAGNÓSTICOS DE LOS PACIENTES (CASOS) CON  
INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*.**

DIAGNÓSTICOS	CASOS	
	n = 48	%
BACTEREMIA PRIMARIA	9	18.7
SEPSIS CLINICA	12	25.0
SEPSIS SEVERA	15	31.2
CHOQUE SEPTICO	6	12.5
FALLA ORGANICA MULT.	6	12.5

**Cuadro 5****ALTERACIONES DE LABORATORIO EN LOS PACIENTES  
INFECTADOS POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE***

ALT. DE LABORATORIO.	CASOS	
	n = 48	%
LEUCOCITOSIS/LEUCOP.	43	89.5
BANDEMIA	22	45.8
TROMBOCITOPENIA	27	56.2
HIPERGLUCEMIA	12	25.0
HIPERBILIRRUBINEMIA	6	12.5

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Cuadro 6****SITIOS DE AISLAMIENTO DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* EN LOS CASOS**

SITIO DE AISLAMIENTO	CASOS	
	n = 48	%
SANGRE	48	100
ORINA	15	31.2
BRONCOASPIRADO	10	20.8
L.C.R.	5	10.4
OTROS	6	12.5

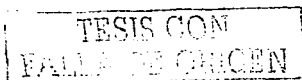
**Cuadro 7****ESQUEMA ANTIBIÓTICO INICIAL UTILIZADO EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE***

ESQUEMA ANTIBIÓTICO	CASOS	
	n = 48	%
AMPICILINA-AMIKACINA	34	70.8
AMPICILINA-CEFOTAXIMA	5	10.4
MEROPENEM-AMIKACINA	4	8.3
VANCOMICINA-CEFOTAX	2	4.1
DICLOXACILINA-CEFOTAX	2	4.1
OTROS	2	4.1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA

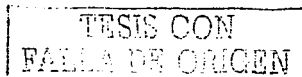
- 1.- Farah MP, William RJ et als : Nosocomial infections in the nursery. Sem in Ped Inf Dis 10 (2) :119-129. 1999.
- 2.- Arredondo-García JL, Solorzano-Santos F. y cols. : Septicemia neonatal: Cambio en los patrones epidemiológicos. Bol Med Hosp Infant Mex 47(2): 215-218. 1990.
- 3.- Harbarth S., Rohnér P. et. als : Impact and pattern of gram negative bacteraemia during 6 y at a large University Hospital. Scand J Inf Dis, 31 :163-168, 1999.
- 4.- Behman: Nelson Textbook of Pediatrics, sixteenth edition. Saunders company. 2000.
- 5.- Nathoo RJ, Mason PR. et als : Severe *Klebsiella* infection as a cause of mortality in neonates in Harare, Zimbabwe: Evidence from postmortem, blood cultures. Pediatr Infect Dis J. 12 : 840-4. 1993.
- 6.- Kaftan H., Kinney J. et als : Early onset neonatal bacterial infections Sem in Perinat. 22: 15-24. 1998.
- 7.- Baltimore RS et als : Neonatal nosocomial infections. Sem in Perinat. 22: 25-32. 1998.
- 8.- Centers for Disease Control :Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia in United States, 1979-1987. MMWR 4: 39-41. 1990.
- 9.- Piettet D., Wenzel RP et als : Nosocomial bloodstream infections: secular trends in rates, mortality and contribution to total hospital deaths. Arch Intern Med 155: 1177-84. 1995.
- 10.- Gerdes HF, Ziegler D, Lode H et als. : Septicemia in 980 patients at a University hospital in Berlin : prospective studies during 4 selected years between 1979 and 1989. Clin Infect Dis 15 :991-1002. 1992.
- 11.- Podschun R., Ullmann U. et als. : *Klebsiella spp.* as nosocomial pathogens. Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factor. Clin Microb Rev. 10. 589-603. 1998.



- 12.- Espinoza Oliva MM.: Factores de riesgo para bacteremias por *Klebsiella pneumoniae* en pacientes pediátricos hospitalizados. Tesis para obtener la subespecialidad de Infectología Pediátrica. UNAM. 1999.
- 13.- Asensio A., Oliver A. et als. : Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an Intensive Care Unit: Antibiotic use a risk - factor colonization and infection. Clin Infect Dis 30; 55-60. 2000.
- 14.- Almunet MA., Baltimore RS. et als. : Molecular typing demonstrating transmission of gram negative rods in neonatal intensive care unit in the absence of recognized epidemic. Clin Infect Dis 32; 220-27.2001.
- 15.- González EA, Morayta AR y cols. Experiencia con imipenem cilastatin en neonatos prematuros con septicemia. Rev Enf Inf en Pediat. 41:11-15. 1997.
- 16.- Rebuck JA, Olsen KM et als. : Characterization of an outbreak due to extended-spectrum B-Lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric intensive care unit transplant population. Clin Infect Dis 31; 1368-72. 2000.
- 17.- Paterson DL, Mulazimoglu L. et als. : Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended- spectrum B-Lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. Clin Infect Dis. 30; 473-8. 2000.
- 18.- Essack SY, Lucinda MC et als : Complexity and diversity of *Klebsiella pneumoniae* strains with extended-spectrum B-Lactamases isolated in- 1994 and 1996 at a teaching Hospital in Durban, South Africa. Antimicrob agen and Chem. 01; 88-95. 2001.
- 19.- Gregersen NG, Nierop WV. et als. *Klebsiella pneumoniae* with extended spectrum beta-lactamase activity associated with a necrotizing enterocolitis outbreak. Pediatr Infect Dis J. 18; 963-67. 1999.
- 20.- Martínez RA., Capetillo MC. y cols. : Caracterización de una variante de *Klebsiella pneumoniae* resistente al suero humano normal, derivada de la cepa sensible. Enf Inf y Micr. 4; 113-120. 1997.
- 21.- Gaynes RP., Edwards JR. et als.: Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. Pediatrics 98; 115-25. 1996.

TESIS CON  
 FASE DE ORIGEN

- 22.- Decker MD, Schaffner W et als: Changing trends in infection control and hospital epidemiology. *Infect Dis Clin North Am.* 3; 671-681. 1989
- 23.- León Ramírez A, Avila Figueroa C. y cols : Infecciones nosocomiales en el Hospital Infantil de México. *Enf Inf y Micr* 16; 219-23. 1996.
- 24.- Stein F., Treviño R y cols : Nosocomial infections in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics Clin North Am.* 41; 1245-1257. 1994.
- 25.- Avila -Figueroa C, Ramirez GL y cols: Infecciones nosocomiales en un hospital pediátrico. *Salud Publica Mex.* 6; 616:622. 1986.
- 26.- Coria Lorenzo JJ, Francisco Revilla NF y cols : Epidemiología de las infecciones nosocomiales neonatales en un hospital de especialidades pediátricas de la ciudad de México. Revisión de 3 años. *Perinatol Repr Hum.* 14: 151-159. 2000
- 27.- Medina -Mejía M., Hernández Ramos I. y cols. Infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Perinatol Repr Hum* 14;143-150. 2000.
- 28.- Coria Lorenzo JJ., Saavedra-Barríos MA y cols. Infecciones nosocomiales en un hospital de tercer nivel de atención pediátrica: revisión de 11 años de vigilancia epidemiológica, 1988-1998. *Perinatol Repr Hum* 14; 78-87. 2000.
- 29.- Baltimore SR et als :Neonatal nosocomial infections. *Seminars in Perinatology* .22; 25-31. 1998.
- 30.- Stoll BJ., Gordon TK. et als. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from de National Institut of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 129; 63-71.1996.
- 31.- Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR et als. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *Pediatrics*;98; 357- 361. 1996.
- 32.- Jarvis WR, Robles B et als, Nosocomial infections in pediatric patient . En Faranoff SC., Hughes WT. *Advances in pediatric Infectious Diseases.* Vol 12. Mosby 1996 : 243-278.



- 33.- Wilson CB, Lewis DB. et als: Immunity in the neonate. Seminars in Pediatric Infectious Diseases, 10(2): 83-90.1999.
- 34.- Hernández Ramos MI, Avila- Figueroa C : Contaminación de soluciones parenterales en pediatría. Enf. Infecc y Microb 18:100-01.1998.
- 35.- Mullet MD, Cook FD, et als. Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. J. of Perinatol 18:112-115.1998.
- 36.- Siota M., Green M. et als. The role of gown and glove isolation and strict handwashing in the reduction of nosocomial infection in children with solid organ transplantation. Crit Care Med 29(2): 405- 411. 2001.
- 37.- Makhoul IR, Polo S. et als. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late -onset sepsis among very low birth weight infants in Israel : A national survey. Pediatrics 109 (1) : 34- 39. 2002.
- 38.- Elward , Warren D., et als. Ventilator- associated pneumonia in Pediatric Intensive Care Unit patients : Risk factors and outcomes. Pediatrics 112 (2): 758-764. 2002.
- 39.- O'Grady N, Alexander M. et als. Guidelines for the prevention of intravascular catheter- related infections. Morbity and Mortality Weekly Report. 51, RR-10. August 9.2002.
- 42.- Nagata E. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: incidence and risk factors. Am J Infect Control. 30 (1), 26-31.2002.
- 43.- Nalini SN, Sprague B et als. Risk assesment and standardized nosocomial infection rate in critically ill children. Crit Care Med 28(6): 2069-75. 2000.
- 44.- Nahum E, Levy I. Et als. Efficacy of subcutaneous tunneling for prevention of bacterial colonization of femoral central venous catheters in critically ill children. Pediatr Infect Dis J. 21:1000-1004. 2002.
- 45.- Karlowitz MG, Buescher S. et als. Fulminant late onset sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit , 1988-1997, and the impact of avoiding empiric Vancomycin therapy. Pediatrics 106 (6): 1387-1391.2000.

- 46.- Toltzis P, Dul MJ. Et als. The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic resistant bacilli in a Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics*, 110(4):707-711.2002.
- 47.- Raymond J, Aujard Y. The European Study Group.Nosocomial infections in pediatrics patients : a European , multicenter prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 21: 260-3. 2000
- 48.- Ferguson JK , Gill A. A risk stratified nosocomial infection surveillance in a Neonatal Intensive Care Unit . Report on 24 months of surveillance. *J Paediatr Child Health*,32: 525-31. 1996.
- 49.- Sohn A., Garrett D. et als. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients : Results from the first national point prevalence survey. *J Pediatr*, 139: 821-7. 2001.
- 50.- Nalini S, Kantlilal MO et als. Risk of resistant infections with enterobacteriaceae in hospitalized neonates. *Pediatr Infect Dis J*,21:1029-33. 2002.
- 51.- Kessner D, Leppeer et als. Epidemiologic studies of gram negative bacilli in the hospital and community. *Am J Epidemiol*; 85: 45-60. 1967.
- 52.- Jarvis W., Munn V. et als. The epidemiology of nosocomial infections caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control*; 6: 68-74. 1985.
- 53.- Montgomery J., et als. Epidemiology of *Klebsiella* and hospital associated infections. *Rev Infect Dis*. 1: 736-753. 1979.
- 54.- Pollack M, Niemann et als. Factors influencing colonization and antibiotic resistance patterns of gram negative bacteria in hospital patients. *Lancet*; 2: 666-671. 1972.
- 55.- Johanson W.,Pierce A. Nosocomial respiratory infections with gram negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med*, 77: 701-706. 1973.
- 56.- Damato J, Eitzman D. Persistence and dissemination in the community of R-factors of nosocomial origin. *J Infect Dis*; 129: 205-209. 1974.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 57.- Adler J., Shulman J. et als. Nosocomial colonization with kanamycin resistant. *Klebsiella pneumoniae*, type 2 and 11, in a premature nursery J Pediatr, 77:376-385. 1970.
- 58.- Lautenbach E, Jean B et als. Epidemiology and control os a outbreak of infections due to *Klebsiella pneumoniae* and E. Coli producing extended spectrum beta-lactamase. Presentado: 36 th. Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America. Denver, Colorado. Nov. 1989.
- 59.- Morfin O., Rodríguez N y cols. Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido. Su importancia como patógenos nosocomiales. Enf Infec y Microbiol. 19: 116-132. 1999.
- 60.- Remington and Klein, en : Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, Fifth Edition.2001.Saunders.pp. 943-998
- 61.- La Gamma EF, Drussin LM y cols. Neonatal infections. Am J Dis Child.137:838. 1983.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN