

FACTORES DE RIESGO PARA BACTEREMIA POR *Klebsiella pneumoniae* PRODUCTORA DE BLEE EN UNA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO NEONATAL EN BOGOTÁ 2004-2005

**RICARDO ARDILA CASTELLANOS
WILSON BRICEÑO CASTELLANOS
CAROLAY CORREDOR GUTIÉRREZ**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTA D.C.**

2009

FACTORES DE RIESGO PARA BACTEREMIA POR *Klebsiella pneumoniae* PRODUCTORA DE BLEE EN UNA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO NEONATAL EN BOGOTÁ 2004-2005

**RICARDO ARDILA CASTELLANOS
WILSON BRICEÑO CASTELLANOS
CAROLAY CORREDOR GUTIÉRREZ**

Trabajo de Tesis para optar al título de:
Especialista en Epidemiología

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTA D.C.
2009**

AUTORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Jorge Alberto Cortes, MD.

Médico internista – Infectólogo, Profesor de Medicina Interna e Infectología
Universidad Nacional de Colombia.

Carlos Álvarez, MD.

Médico internista – Infectólogo, Profesor de Infectología Pontificia Universidad
Javeriana, Universidad Nacional de Colombia.

COINVESTIGADORES

Ricardo Ardila Castellanos, MD.

Fellow Medicina Interna - Neumología Universidad Nacional de Colombia.
Especialización Epidemiología Universidad del Rosario.
Correo electrónico: hrardilac@unal.edu.co

Wilson Briceño Castellanos, MD.

Médico Cirujano Universidad Nacional de Colombia.
Especialización Epidemiología Universidad del Rosario.
Correo electrónico: blueshield80@hotmail.com

Jeimy Carolay Corredor Gutiérrez, Bacterióloga.

Bacterióloga Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.
Especialización Epidemiología Universidad del Rosario.
Correo electrónico: jeimy.corredor14@urosario.edu.co

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

- Universidad Nacional de Colombia
- Universidad del Rosario
- Universidad CES

TABLA DE CONTENIDO

	pág.
AUTORES.....	3
INSTITUCIONES PARTICIPANTES.....	4
RESUMEN.....	9
1. JUSTIFICACIÓN.....	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
2. MARCO TEÓRICO.....	12
2.1 B – LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE).....	13
2.2 INFECCION NOSOCOMIAL EN LA UCI NEONATAL.....	14
2.3 FAMILIA <i>ENTEROBACTERIACEA</i>	16
2.4 GÉNERO <i>KLEBSIELLA SPP.</i>	17
2.4.1 Perfil de resistencia de <i>Klebsiella spp.</i>	18
2.4.2 Factores de riesgo asociados.	20
3 PROPOSITO.....	26
4 OBJETIVOS.....	27
4.3 OBJETIVO GENERAL.....	27
4.4 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	27
5 METODOLOGIA.....	29
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	29
5.2 POBLACION.....	30
5.3 MUESTRA.....	30
5.3.1 Diseño Muestral.....	30

5.2.2	Tamaño Muestral	31
5.4	CRITERIOS DE PARTICIPACIÓN.....	33
5.4.1	Criterios de inclusión.....	33
5.4.2	Criterios de exclusión.....	34
5.5	FUENTES E INSTRUMENTOS	34
5.5.1	Fuentes secundarias.....	34
5.2.2	Instrumentos.....	34
5.6	VARIABLES.....	35
5.6.1	Variables Independientes.....	35
5.6.2	Variables dependientes.....	37
5.7	CALIDAD DEL DATO.....	38
5.8	PLAN DE ANÁLISIS.....	39
5.9	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	40
6.	RESULTADOS.....	41
6.1	ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS	41
6.2	ANÁLISIS UNIVARIADO	43
6.3	ANÁLISIS MULTIVARIADO.....	46
7.	DISCUSION	48
	BIBLIOGRAFIA.....	52
	ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	58

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Revisión bibliográfica de los artículos para la discusión.	22
Tabla 2. Variables Independientes	35
Tabla 3. Variables Dependientes.....	37
Tabla 4. Control de Sesgos	38
Tabla 5. Estadísticos descriptivos peso y edad gestacional.....	41
Tabla 6. Frecuencias de las variables cualitativas y OR por Chi cuadrado de Pearson.....	43
Tabla 7. OR ajustado de la variable Transfusión por las demás variables de interés.....	45

LISTA DE GRÁFICOS

	pág.
Gráfico 1. Distribución de la inclusión de casos y controles en UCIN. Enero 2004 –Diciembre 2005.	31
Gráfica 2. Diagrama de cajas para casos y controles según la variable peso al nacer.	42
Gráfico 3. Diagrama de cajas para casos y controles según la variable edad gestacional.	42

RESUMEN

El incremento en la prevalencia de infecciones intrahospitalarias causadas por especies de *Klebsiella spp.* productora de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) se ha incrementado en la población hospitalizada constituyendo un problema de salud pública, aunque datos locales en infantes y neonatos es limitada. El objetivo de este estudio fue definir los factores de riesgo asociados a la presencia de bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* BLEE en neonatos que ingresan a la unidad de cuidado intensivo neonatal. Se realizó un estudio de casos y controles en una UCIN de Bogotá (Colombia) de Enero de 2004 a Diciembre de 2005. Fueron definidos como caso los neonatos con diagnóstico de bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE nosocomial, y como controles a los neonatos admitidos en el mismo periodo de tiempo sin bacteremia por éste microorganismo. Un total de 72 neonatos fueron analizados (24 casos y 48 controles) encontrando en el análisis multivariado una asociación significativa con la exposición previa a antibióticos (OR: 12.85; IC 95%: 1.08–91.6; $p < 0.001$) y con el uso de ventilación mecánica (OR: 40.2; IC 95%: 5.67–285.94; $p < 0.001$). Resultados que presentan concordancia con otros estudios publicados.

En conclusión la ventilación mecánica y el uso previo de de antibióticos se relacionan con la presencia de bacteremia nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE en neonatos. Esta relación debe ser confirmada con estudios de mayor nivel de evidencia.

Palabras claves: neonatos, Bacteremia, *Klebsiella spp.*, UCIN, resistencia.

1. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones intrahospitalarias constituyen un problema de salud pública de gran impacto clínico y epidemiológico desde el punto de vista de resultados en el paciente, en costos sociales y económicos. Su control y manejo se ha convertido en un verdadero reto para las instituciones y el personal responsable de la atención de dichos pacientes.

En la práctica diaria se ha observado un incremento en la presencia de infecciones causadas por *Klebsiella spp.* resistente a antibióticos en población hospitalizada, cobrando vital importancia en grupos susceptibles como lo son los neonatos, en donde se ha encontrado un aumento en las tasa de morbilidad y mortalidad, con mayores costos en tratamiento y aumento en el tiempo de estadía en la unidad de cuidado intensivo. Según el reporte del sistema NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) entre las UCIs participantes, la resistencia a ceftazidime de *Klebsiella pneumoniae* presentó un incremento del 2% en 1989 al 12% en 1998 (1); y en su reporte del año 2002, el incremento fue hasta del 15% (2).

La presente investigación se realizó con el fin de identificar factores de riesgo en población de recién nacidos en una UCI neonatal (UCIN) en un hospital universitario de Bogotá, analizando variables inherentes al paciente, así como asociados a la gestación, y al entorno durante su estadía en la UCIN.

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación en neonatos hospitalizados en la UCIN de un hospital de Bogotá?

2. MARCO TEÓRICO

A nivel mundial se ha evaluado el real impacto de la infección por gérmenes resistentes a los antibióticos, sin embargo aun los estudios no son concluyentes ya que no han podido dilucidar los efectos en la población general, pues el enfoque clínico, se ha destinado al estudio individual de cada paciente (3). No obstante se ha observado que los costos en los pacientes hospitalizados con infección por gérmenes resistentes aumentan entre 6000-30000 dólares en comparación a los pacientes infectados con gérmenes susceptibles al antibiótico, diferencias en costos que se aumentan si se compara con personas hospitalizadas sin infección (4).

Adicionalmente se ha encontrado que el tiempo de estadía, la mortalidad y la morbilidad se aumentan en los pacientes con infección nosocomial. Estos factores adversos se han relacionado con la demora en la administración del antibiótico adecuado, así como la disminución en la efectividad del tratamiento, el aumento en los efectos tóxicos del antibiótico y el requerimiento de procedimientos quirúrgicos más complicados. Todo esto lleva a la importancia del estudio de los factores de riesgo para desarrollar infección nosocomial resistente, pues esto ayuda a crear políticas capaces de disminuir las tasas de infección hospitalaria (4).

Las infecciones intrahospitalarias tiene una amplia distribución encontrándose con mayor frecuencia en hospitales con alto índice docente y asistencial, con limitaciones presupuestales y locativas, y en servicios de alto riesgo, como unidades de cuidado intensivo, salas de partos, prematuros, neonatos y quemados (5).

2.1 β – LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)

Las β Lactamasas de espectro extendido son un grupo de enzimas bacterianas mediadas por plásmidos que confiere resistencia por hidrólisis a una amplia variedad de penicilinas y cefalosporinas. Descienden de mutaciones genéticas en otras β lactamasas nativas encontradas previamente en bacterias gram negativas, especialmente en *Escherichia coli* y especies de *Klebsiella*, aunque también han sido encontradas en otras especies bacterianas como *Salmonella entérica*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens* (6).

Dentro del grupo de β lactamasas de la *Klebsiella pneumoniae* encontramos miembros de la familia SHV, la cual le confiere altos niveles de resistencia contra ampicilina, y miembros de la familia TEM; los cuales a pesar de su perfil de resistencia siguen siendo susceptibles a inhibidores de β lactamasa. Otras clases de enzimas que han sido identificadas en el género *Klebsiella* son las β lactamasas que hidrolizan cefotaxime CTX-M y la tipo AmpC, esta últimas resistentes a los inhibidores de β lactamasas (7).

Debido a que las cepas productoras de BLEE a menudo aumentan su incidencia en forma de brotes, su prevalencia puede variar de un lugar a otro, y aún en diferentes momentos dentro del mismo lugar. Por lo anterior, la toma de decisiones respecto al manejo de estos brotes se debe hacer basado en cifras y estudios locales y no en la epidemiología global. Las infecciones causadas por microorganismos productores de BLEE complican usualmente la terapia y limitan las opciones terapéuticas (7).

Varios estudios retrospectivos en países industrializados sugieren que la infección con microorganismos BLEE se asocian con mayor morbilidad y mortalidad con respecto a las cepas no productoras de BLEE, sin embargo

registros clínicos de neonatos infectados con gram negativos productores de BLEE son escasos (8–10).

En un estudio realizado para evaluar la prevalencia de gram negativos productores de BLEE encontraron que de 346 hemocultivos positivos el 67.7% correspondía a bacterias gram negativas y de éstas la más frecuente aislada fue *Klebsiella spp.* (24.6 %), seguida de *Enterobacter spp.* (22.9 %), *Escherichia coli* (14.0 %), *Pseudomonas spp.* (2.9 %), *Citrobacter spp.* (1.7%) y *Acinetobacter spp.* (1.7 %).de las cuales se detectó prevalencia de BLEE en 86.6% de las cepas de *Klebsiella spp.*, 73.4% de *Enterobacter spp.* y 63.6% de *Escherichia coli*, de estas 74.4–80.9% fueron resistentes a cefotaxime y 47.6–59.5% a ceftazidime. Algunas de estas cepas productoras BLEE (36.3–61.5%) se encontraron susceptibles a las dos cefalosporinas, de lo anterior se concluye que es uso indiscriminado de cefalosporinas de tercera generación puede ser la causa para la selección de las cepas multirresistentes en las UCIN. La tasa de mortalidad global en neonatos con septicemia en el estudio de Jain fue de 38.0 % en la UCIN, siendo más alta en los casos de septicemia por gram negativos y en los que se aisló cepas productoras de BLEE (11).

2.2 INFECCION NOSOCOMIAL EN LA UCI NEONATAL

En los hospitales y en particular en las unidades de cuidado intensivo, el uso de antibióticos de amplio espectro, el uso de procedimientos y dispositivos de monitoreo invasivo, las características clínicas de los pacientes y las estancias prolongadas de los mismos, hacen que se observen mayores tasas de

resistencia antibiótica en los aislamientos microbiológicos provenientes de éstas áreas. La infección nosocomial en la UCIN ocurre con una incidencia de 15 al 20% en promedio en niños con peso al nacer menor a 1500 gr, y aumenta hasta un 40% en niños menores de 1000 gr o menos de 28 semanas de gestación (12). Dentro de los factores de riesgo documentados para infección nosocomial en éste grupo etáreo se encuentra bajo peso al nacer, baja edad gestacional, uso de nutrición parenteral por más de 2 semanas, uso de dispositivos intravasculares y estancia en la UCIN mayor a 2 semanas.

Las bacterias más comunes en la unidad de cuidado intensivo neonatal son los gérmenes gram positivos como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y especies de *Enterococcus*; los bacilos entéricos gram negativos como especies de *Klebsiella* y *Pseudomonas*, y especies de *Cándida* (12)

En Bogotá, el estudio realizado por Álvarez y colaboradores de los perfiles de resistencia antibiótica en las unidades de cuidado intensivo (no solo pediátricas) entre el 2001 y 2003, los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN), *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*; igualmente, se documentó mayores tasas de resistencia comparado con Estados Unidos, Europa y algunos países de América latina, reportando una prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* resistente a Cefalosporinas de tercera generación superior al 30% y encontrando un posible fenotipo BLEE en un 19.5% de las cepas de *K. pneumoniae* (13).

En cuanto al género *Klebsiella* específicamente en la UCIN, se considera que responde por una significativa proporción de infecciones nosocomiales, dentro de las que encontramos bacteremias, infección del tracto urinario, neumonías e infección de tejidos blandos (1). Los principales reservorios identificados para éste germen son las manos de los trabajadores de la salud y el tracto

gastrointestinal de los niños colonizados, los cuales son responsables de múltiples brotes con el consecuente costo en vidas y a el nivel económico (12).

La prevención, a través de los programas de educación acerca de un adecuado lavado de manos y manipulación de dispositivos, así como el uso adecuado de antibióticos como las cefalosporinas de tercera generación, son las medidas más importantes para disminuir la prevalencia de colonización y el control de los brotes por éste microorganismo.

2.3 FAMILIA *Enterobacteriaceae*

Desde el descubrimiento de los bacilos entéricos gram negativos productores de β -lactamasa de espectro extendido en Europa a mediados de la década de los 80, se ha demostrado un incremento en la prevalencia de estas cepas de microorganismos multiresistentes a nivel mundial, principalmente en pacientes hospitalizados (14).

Los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* son bacterias gram negativas, anaerobios facultativos; que suelen denominarse “entéricos”, pues su hábitat principal es el tracto gastrointestinal. Dentro de esta familia encontramos el género *Klebsiella* y sus especies *K. alvei*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *K. granulomatis* (15). Múltiples especies enterobacterianas colonizan con rapidez la orofaringe de numerosos pacientes hospitalizados, independiente de que reciban o no antimicrobianos.

2.4 GÉNERO *Klebsiella* spp.

El género *Klebsiella* de la familia de las enterobacterias es un patógeno oportunista asociada a enfermedades severas como sepsis, neumonía, ITU e infección de tejidos blandos, es común encontrarla en infecciones hospitalarias principalmente en sujetos inmunocomprometidos. Las infecciones con *Klebsiella* ocupan el segundo lugar en las causas de bacteremia por gram negativos después de *Escherichia coli*. La especie causante de la mayoría de infecciones nosocomiales (8%) en Estados Unidos y en Europa es *Klebsiella pneumoniae*, ocupando un lugar muy importante entre los patógenos nosocomiales. Se ha visto incrementado el número de casos reportados en sala de pediatría al afectar principalmente a prematuros y recién nacidos que ingresan a la unidad de cuidado intensivo (UCI) causando septicemia y meningitis (10).

Klebsiella pneumoniae es un patógeno importante, capaz de causar infección del tracto urinario (ITU) y neumonía en personas por lo demás sanas; sin embargo, casi todas las infecciones causadas por *K. pneumoniae* se adquieren en el hospital u ocurren en personas debilitadas por alguna enfermedad subyacente (16). Aparte de neumonía e ITU, las infecciones nosocomiales por *Klebsiella* spp. comprenden infección de heridas, infección de dispositivos intravasculares y otros dispositivos invasivos, infección biliar, peritonitis y meningitis.

Las bacterias pertenecientes al género *Klebsiella* se puede encontrar en el medio ambiente (agua, plantas) y en mucosas de mamíferos, en el hombre *K. pneumoniae* se encuentra en la nasofaringe y el tracto intestinal, por esto las infecciones nosocomiales más frecuentes incluyen tracto urinario y respiratorio. La tasa de portadores puede variar de 5% a 38%, en el ambiente hospitalario

ésta tasa se incrementa drásticamente, se han reportado 77% en el inodoro, 19% en faringe y 42% en las manos de los pacientes (10). Como es reportado en el estudio de Richards y colaboradores, sólo el 64% de los trabajadores de la UCIN se lavaban las manos antes de entrar en contacto con los neonatos y el 76% lo hacían después (17).

Se ha relacionado el aumento de la colonización de *Klebsiella spp.* con el uso de antibióticos, especialmente en quienes reciben antibióticos de amplio espectro o múltiples antibióticos; adicional a esto se induce a formación de cepas multirresistentes en los hospitales. El principal reservorio de *Klebsiella* a nivel hospitalario es el tracto gastrointestinal de los pacientes y las manos del personal seguido de instrumentos médicos. Ha sido frecuentemente aislada de neonatos un mismo clon de *Klebsiella* multirresistente que expresa el serotipo K55. Se cree que factores de riesgo para adquirir este tipo de cepas son el tiempo de estadía en el hospital y la calidad de procedimientos invasivos (10).

2.4.1 Perfil de resistencia de *Klebsiella spp.*

Las cefalosporinas de tercera generación inicialmente se desarrollaron como β -lactámicos capaces de sobrepasar la resistencia ofrecida por las β -lactamasas usuales. Sin embargo, a los pocos años de su introducción, *Klebsiella pneumoniae* y otros bacilos nosocomiales gram negativos comenzaron a mostrar β -lactamasas resistentes a cefalosporinas de tercera generación y al monobactámico aztreonam (18).

Todas las cepas de *K. pneumoniae* son resistentes a ampicilina, debido a la presencia de un gen codificador de β -lactamasa específica de penicilina (8). De acuerdo al CDC (Center for Disease Control and Prevention), *Klebsiella spp.* es causante del 8% de infecciones nosocomiales y del 3% de brotes epidémicos.

Las infecciones nosocomiales de especial cuidado son causadas por cepas resistentes. En la década de 1970 las cepas de *Klebsiella* eran resistentes a aminoglicósidos, y desde 1982 producen β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) que les confiere resistencia a cefalosporinas de amplio espectro.

La incidencia de cepas de *Klebsiella* productoras de BLEE en Estados Unidos se ha reportado en 5%, en Europa de 14% en Francia y 16% en Inglaterra y otras regiones se ha identificado hasta 40% (9,10); Aproximadamente 20% de las infecciones causadas por *K. pneumoniae* en la unidad de cuidado intensivo en los Estados Unidos son por cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación (18). La mayoría de estos estudios han sido realizados en población adulta, y solo algunos artículos han valorado los factores de riesgo para la aparición de enterobacterias multiresistentes en pediatría (11,17,19-22).

Muchas de las BLEE representan enzimas que han evolucionado de β -lactamasas tipo A (TEM.1, TEM-2, SHV-1), las cuales se expresan frecuentemente en gram negativos, y confieren resistencia a ampicilina, amoxicilina y otras penicilinas, así como a cefalosporinas de primera y segunda generación (18). Estas enzimas usualmente no son activas contra cefamicinas (cefotetan, cefoxitin) o carbapenémicos, y son inhibidas por inhibidores de β -lactamasas como clavulanato, sulbactam o tazobactam.

Otras enzimas expresadas por *Klebsiella pneumoniae* y no relacionadas a TEM o SHV, son CTX-M y OXA, las cuales se distinguen de otras β -lactamasas capaces de hidrolizar cefalosporinas de espectro extendido, las cuales incluyen AmpC (resistente a inhibidores de β -lactamasas) y carbapenemasas.

La importancia de la identificación de dichas enzimas en la práctica clínica radica en el manejo y pronóstico de los pacientes con infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, en donde en pacientes con bacteremia por

éste germen se encontró que 54% de los pacientes con cepas sensibles a cefalosporinas de amplio espectro *in vitro*, experimentaron falla clínica (23). Estos resultados son consistentes con otros estudios observacionales que mostraron falla clínica del >90%, 67% y <30% para cepas con reporte de MIC de 8, 4 y ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente.

2.4.2 Factores de riesgo asociados.

En la revisión hecha por Saiman, se mencionan algunos de los factores intrínsecos del neonato hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo neonatal para adquirir infecciones intrahospitalarias como: el sistema inmune del neonato, el bajo peso al nacer, las deficiencias en los mecanismos de barrera y la severidad de la enfermedad; al igual que factores extrínsecos como: el uso de catéter intravenoso, nutrición parenteral y antibioticoterapia (24).

En un estudio de casos y controles, se encontró que la exposición a antibióticos de amplio espectro, sexo femenino y uso previo de esteroides, eran factores de riesgo para la aparición de cepas de *Klebsiella* multirresistente (19). En otro estudio de pacientes en UCI, se encontró que la duración de la estancia en la unidad, la duración de la ventilación mecánica, la exposición a procedimientos quirúrgicos, el uso prolongado de cefalosporinas de tercera generación y el uso previo de colistina, fueron factores de riesgo en el análisis univariado; y en el análisis multivariado, solo el uso de colistina fue significativo (20).

En un amplio estudio realizado en India, fueron evaluados los siguientes factores de riesgo para infección por cepas productoras de BLEE: infección materna, ruptura prematura de membrana prolongada (>24h), infección vaginal previa a la admisión, ventilación mecánica, cateterización umbilical, dificultad en

el nacimiento (aplicación de fórceps/ventosa); en éste, encontraron de 765 casos por septicemia con gram negativos, 46 recién nacidos (61.3%) fueron infectados por cepas productoras de BLEE, y a su vez, fue asociada a prematuridad ($p=0.03$), ruptura prolongada de membranas ($p=0.01$) y administración previa de antibióticos al infante ($p=0.002$). Los neonatos con sepsis por cepas productoras de BLEE fueron más probables en manifestar inestabilidad térmica persistente ($p=0.04$), así como el tiempo promedio de estadía en servicio de UCIN ($p=0.02$) y la mortalidad ($p=0.07$) también fueron mayores en éste grupo (21).

El tratamiento antibiótico inicial en pacientes con bacteriemia por cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE se considera el principal factor de riesgo para aumento en mortalidad, comparado con pacientes a los que se inició un tratamiento adecuado con antibiótico con actividad para éste tipo de cepa.

A continuación se relacionan los artículos relevantes tenidos en cuenta para la realización de éste trabajo. Tabla 1.

Tabla 1. Revisión bibliográfica de los artículos para la discusión.

Estudio (autor)	Diseño	Tamaño de la muestra	Resultados	Observaciones
Richards C (17)	4 estudios: 1) casos y controles para evaluar factores de riesgo de <i>K p.</i> en hemocultivos. 2) Evaluar prevalencia de <i>K. pneumoniae</i> . 3) Cohorte materna, para determinar colonización por <i>K p.</i> en neonatos. 4) Observacional de las conductas en la práctica de los trabajadores de la salud.	102 neonatos 10 Casos 92 Controles	Casos: bajo peso, menor edad gestacional, mayor tiempo de estadía, transfusiones, inyecciones intravenosas, nutrición parenteral, ventilación mecánica, catéter.	1) OR transfusión 3.1 (1.4-9.7) * Debido a una confusión en la deficiente asepsia. OR inyección 1.4 (1.0-1.5) 2) Tasa prevalencia <i>K pneumoniae</i> . 9.5% 3) 7% con cultivo rectal positivo para <i>K pneumoniae</i> . 4) 64% de los trabajadores lavaban las manos antes del contacto con los neonatos y 76% lo hacen después.
Zaoutis T (25)	Casos y Controles anidado en un estudio de Cohortes. Mayo 1 de 1999 a Sept 30 de 2003.	35 Casos 105 Controles Relación 3:1	18% Prevalencia <i>Klebsiella</i> productora de BLEE Univariado: Ventilación Mecánica, Nutrición parenteral, Cáncer hematológico, trasplante previo, uso de esteroides y tiempo de estancia. Multivariado: Uso de Cefalosporinas 3ª generación, sexo femenino y uso de esteroides 30 días previo.	Uso Cefalosporina OR 5.82 (1.92–17.68) IC 95% - P: 0.002 Sexo femenino OR 4.49 (1.49–13.51) IC 95% - P: 0.008 Uso de esteroides OR 4.04 (1.30–12.50) IC 95% - P: 0.016 Mortalidad Casos 36% vs. 13% Controles (p=0.180)
Auriti C (26)	Cohorte	280 Pacientes 55 pacientes con infección intrahospitalaria 90 infecciones intrahospitalarias	- Tendencia mayor mortalidad pacientes con infección (7/55, 12,55%) vs no infección (13/255, 5,8%) p=0,1 - Análisis univariado: bajo peso al nacer (<1501 g), edad gestacional <32, apgar <5 al minuto, necesidad de tubo endotraqueal al nacer, uso de catéter venoso central.	Edad gestacional <32 semanas R.R 3,58 Catéter venoso central RR 3,61

Tabla 1. Revisión bibliográfica de los artículos para la discusión. (continuación)

Estudio (autor)	Diseño	Tamaño de la muestra	Resultados	Observaciones
Crivaro V (27)	Casos y controles	100 BLLE 67 NO BLEE	Univariado: Bajo peso al nacer, edad gestacional, duración estancia en UCIN, uso catéter central, uso ampicilina - gentamicina, uso tubo endotraqueal.	Total días estadía UCIN OR 1,069 (1.026-1,113) p =0,001 Días uso ampicilina - gentamicina OR 1.316 (1.021-1.695) p= 0,034
Cassettari V (28)	Cross sectional	120 neonatos	22,5 % colonizados tracto gastrointestinal Tipo de parto, peso al nacer, previo uso de antibiótico, duración estadía y previa admisión a UCIN.	Uso previo de antibióticos 12.3 (95% CI: 3.66 -41.2; P < 0.001). Lactancia materna 0.22 (95% CI: 0.47- 0.99; P = 0.049).
Behar P (29)	4 estudios paralelos 1. pacientes con <i>Klebsiella spp.</i> resistente vs no infectados. 2. pacientes con <i>Klebsiella</i> resistente vs <i>K. p.</i> no resistente 3. Todos los pacientes con <i>Klebsiella</i> vs no infectados 4. <i>Klebsiella</i> no resistente vs no infectados	372 pacientes 186 pacientes con <i>Klebsiella</i> : 114 <i>Klebsiella</i> resistente Relación 1:1 estudio 3	Estudio 1 Estadía prolongada en UCIN, uso previo cefalosporinas, uso de catéter Estudio 2 Estadía prolongada Estudio 3 Estadía prolongada, uso previo de cefalosporinas, uso de catéter venoso Estudio 4 Inmunosupresión	Estadía hospitalaria prolongada estudio 1: OR 5,74 IC 2,26-14,59 (p<0,001); estudio 2: OR 3,52 (1,47-8,43) (p<0,001) estudio 3: 2,68 (1,57-4,58) (p<0,001) Catéter venoso estudio 1 : OR 5,31 (1,67-16,82) (p=0,005), estudio 3: 2,1 (1,04-4,27) (p=0,04) Uso cefalosporinas estudio 1 : 5,64 (1,90-16,72) (p=0,002), estudio 3: 4,60 (2,09-10,13)(p<0,001)
Cordery R (30)	Casos y controles	Controles 39 Casos 16	No se encontraron factores de riesgo para la adquisición de organismos con betalactamasas de espectro extendido Se observo demora en el inicio tratamiento adecuado Mayor mortalidad temprana (<25 días) en pacientes con infección betalactamasas espectro extendido.	Mortalidad OR: 3,93 (1.05-14.63) Demora en el tratamiento OR: 9,17 (2.00-42.00 p=0.0005)

Tabla 1. Revisión bibliográfica de los artículos para la discusión. (continuación)

Estudio (autor)	Diseño	Tamaño de la muestra	Resultados	Observaciones
Rojas M (31)	Descriptivo	1504 pacientes	127 infecciones fueron reportados en 80 pacientes	Tasa densidad de incidencia: 6,2 por 1000 Gram negativo predominio sobre gran positivos 55 vs 38% Patógenos mas comunes <i>Staphylococcus epidermidis</i> (26%) y <i>Klebsiella pneumoniae</i> (12%)
Efird M (32)	Casos y controles	1504 pacientes	127 infecciones fueron reportados en 80 pacientes	Uso esteroides postnatales + anti-h2 OR: 26 (6,9-96,9) Nutrición con sonda enteral 4,9 (1.6-15.3) Esteroides 4,1 (1,3-13,1) Bloqueadores H2 3,0 (1.1-7.7).
Kawagoe J (33)	Estudio Cohorte	1544 pacientes	Univariado: Edad gestacional, anomalía congénita, RPM, enfermedad materna, peso al nacer, ventilación mecánica, catéter venosa central, nutrición parenteral total, catéter periférico, duración estadía en UCIN.	RPM HR: 1,51 (1.15-1.99), Enfermedad materna 1.57 (1.18-2.07), Ventilación mecánica 2.43 (1.67-3.53), Catéter venoso central 1.70 (1.21-2.41), Nutrición parenteral total 4.04 (2.61-6.25)
Jeong IS (34)	Casos y controles	489 neonatos	Tasa incidencia acumulada 30,3 de 100 admisiones Factores asociados fueron: menor de 1500 g al nacer, menos de 32 semanas de edad gestacional, y apgar menor de 8	Peso al nacer: 1001-1500 OR 2.36 (1.29-4.32) p= 0.005 <1000g 6.29 (2.55-15.53) p <0.0001 Apgar: 4-7 OR 2.09 (1.26-3.47) p=0.004 <4 3.63 (2.00-6.60) p<0.0001 Edad gestacional: 28-31 OR 3.05 (1.63-5.71) p <0.0001 <27 6.29 (2.55-15.53) p<0.0001.

Tabla 1. Revisión bibliográfica de los artículos para la discusión. (continuación)

Estudio (autor)	Diseño	Tamaño de la muestra	Resultados	Observaciones
Cifuentes Y (35)	Descriptivo	1097 cultivos positivos de 3710	64,3 % gram positivos, 30,6% gram negativos 4,9% Cándida. En hemocultivos por Gram negativos se aisló <i>Klebsiella spp.</i> en 45.8%.	Sensibilidad gram negativos fue 98,1%(89,9-99.9) a imipenem, 78,1 (64.9-88.2) a gentamicina y 46,6 (28.3-65.7) a amikacina
Urrea M (36)	Descriptivo	268 pacientes	Incidencia 1.6 por 100 pacientes día Gram positivo mas comúnmente aislado (76.4%)	Factores intrínsecos fueron bajo peso al nacer, catéter venoso central, catéter urinario (p<0,001) No hay OR
Tseng YC (37)	Descriptivo	2487 pacientes	137 episodios bacteremia – promedio 5,4% En menores 1000 gr 36,6% incidencia	Microorganismos más comunes: <i>Staphylococcus aureus</i> 18,5% <i>Acinetobacter baumannii</i> 16,3% <i>Klebsiella pneumoniae</i> 11,9% <i>Escherichia coli</i> 9,6% <i>Pseudomona aeruginosa</i> 8,1%
Molina-Cabrillana (38)	Descriptivo	1.236 neonatos en UCIN	76.7% de infecciones nosocomiales. Localización más frecuente bacteremia (56.3%). Prematuros con < 1.500 g <i>Klebsiella spp.</i> 3.72% de los casos.	Recomienda evaluar el uso del catéter central, para sustituirlo por catéter de inserción periférica cuando sea posible.

3 PROPOSITO

- El propósito esperado con este estudio es generar conocimiento en lo que se refiere a los factores de riesgo para desarrollar infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de β -Lactamasas de espectro extendido en neonatos que ingresan a unidad de cuidado intensivo neonatal, así como disminuir los costos en salud al identificar los factores susceptibles de ser modificados para el control de infecciones nosocomiales en éste grupo de pacientes.
- Las medidas y recomendaciones derivadas de éste estudio servirán para el desarrollo de guías y protocolos institucionales en el control de infecciones adquiridas en el hospital, al igual que servirán como guía basada en la evidencia para el entrenamiento del personal asistencial y los estudiantes de pregrado y posgrado que se desempeñan en unidades de cuidado neonatal.
- Con los resultados obtenidos se pretende generar acciones preventivas y correctivas por parte de los comités de infecciones de las instituciones a las que pueda llegar esta información.

4 OBJETIVOS

4.3 OBJETIVO GENERAL

Determinar factores de riesgo para bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de β -Lactamasas de espectro extendido (BLEE) en neonatos admitidos a una unidad de cuidado intensivo neonatal de Bogotá.

4.4 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Caracterizar la población que se encuentra en riesgo de infección por cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE en una unidad de cuidado intensivo neonatal.
- Establecer la asociación de las variables antropométricas en el desarrollo de bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* productora de β -Lactamasas de espectro extendido en neonatos admitidos a la UCIN.
- Determinar asociación entre la intervención realizada en los neonatos y la aparición de bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE.

- Establecer asociación entre las variables prenatales y perinatales con infección por *Klebsiella pneumoniae* productora de β -Lactamasas de espectro extendido en neonatos.
- Determinar cuáles factores de riesgo pueden ser modificables.

5 METODOLOGIA

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se propuso un estudio de Casos y Controles basado en los casos, a partir de datos obtenidos de historias clínicas de niños(as) hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo neonatal de un Hospital Universitario de la ciudad de Bogotá en el periodo comprendido entre Enero de 2004 y Diciembre de 2005.

Fue definido como Caso los neonatos admitidos a la UCIN a quienes se les hizo diagnóstico microbiológico de bacteremia por *K. pneumoniae* productora de β -Lactamasas de espectro extendido (BLEE) por lo menos 48 horas después del ingreso, según los criterios vigentes de definición de infección nosocomial de los CDC (39) y basado en los registros obtenidos en el laboratorio de microbiología del hospital, y como controles a los neonatos admitidos en la UCIN que no presentaron hemocultivos positivos para *K. pneumoniae* durante la estadía y escogidos por número aleatorio asignado a cada carpeta de historia clínica en el archivo del hospital de los neonatos admitidos en el mismo periodo de los casos.

Se revisó la historia clínica de cada individuo que ingresó al estudio, tomando información de variables antropométricas de los neonatos, las diferentes intervenciones realizadas durante su hospitalización, y datos del embarazo y parto. Los datos fueron recolectados con un formulario prediseñado, donde se buscaba consignar todas las variables de interés para el estudio, basado en la bibliografía disponible a la fecha (Anexo 1).

5.2 POBLACION

Los casos y los controles fueron tomados de una población base de tipo primario (40); los pacientes eran niños(as) hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo neonatal de un hospital universitario de la ciudad de Bogotá. Todos los casos y controles fueron identificados retrospectivamente a través de registros de Historias clínicas.

No se tuvo en cuenta el estrato socioeconómico, ni el régimen de seguridad social de las madres para la selección de los neonatos.

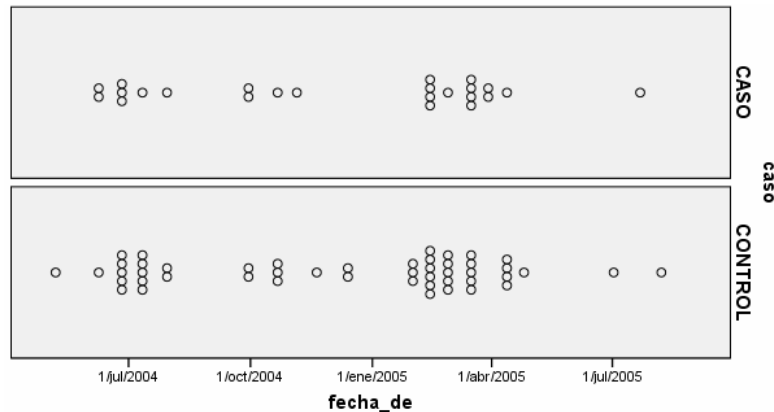
5.3 MUESTRA

5.3.1 Diseño Muestral.

Se realizó muestreo por densidad de incidencia (40) al seleccionar los controles a partir de los individuos en riesgo (tanto los casos como los controles se encontraban expuestos a los mismos factores de riesgo al ingresar a la UCIN) cuando los casos fueron identificados durante el periodo de tiempo en el que se hizo el seguimiento (Enero 2004 a Diciembre de 2005).

En cada año se encontraron 12 casos y 24 controles, los casos fueron tomados en el momento de su detección y los controles fueron tomados de forma aleatoria entre las historias de los pacientes que se encontraban en la unidad en un lapso de tiempo de 2 meses alrededor de cada caso. Ver gráfico 1.

Gráfico 1. Distribución de la inclusión de casos y controles en UCIN. Enero 2004 a Diciembre 2005.



5.2.2 Tamaño Muestral.

Basado en los estudios de Behar y colaboradores (29), tomando como referencia el grupo 1 donde se comparó pacientes con *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE contra pacientes sin el germen (el estudio más parecido a este), se encontró un OR de 5,74 para estancia hospitalaria prolongada, 5,31 para catéter venoso y 5,64 para uso de cefalosporinas; se decide tomar un OR de 5,31 para el cálculo del tamaño de muestra debido a que es una de las variables de este estudio y que ha sido reportado como factor de riesgo en otros estudios.

Para la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación, se tomo en cuenta el artículo de revisión de Paterson (18) en donde reportaba una prevalencia de 20% de infección por *Klebsiella pneumoniae* en las unidades de cuidado intensivo.

Con base en lo anterior, y en la siguiente fórmula para el cálculo del tamaño de muestra (41). ecuación 1:

$$n = \left[z_{\alpha} \sqrt{(1+1/c)\bar{p}'\bar{q}'} + z_{\beta} \sqrt{(p1q1) + p0q0/c} \right]^2 / (p1 - p0)^2$$

Donde:

$$\bar{p}' = (p1 + cp0) / (1 + c)$$

$$\bar{q}' = 1 - \bar{p}'$$

$$p1 = p0R / [1 + p0(R - 1)]$$

$$q1 = 1 - p1$$

$$q0 = 1 - p0$$

Con una razón de 2:1 (controles : casos) se calculó un tamaño de muestra de **48 controles : 24 casos.**

Ante el aparente bajo número de casos y pequeño tamaño de muestra, las variables que resultaron significativas al final del análisis multivariado, fueron sometidas a un análisis Post Hoc para determinar el poder de cada una de acuerdo a los resultados de sus OR. El cálculo del poder se obtuvo con la siguiente fórmula (41). *ecuación 2:*

Estudio del poder con relación desigual casos-controles:

$$\hat{z}_{\beta} = \left[\sqrt{n(p1 - p0)^2} - z_{\alpha} \sqrt{(1+1/c)\bar{p}'\bar{q}'} \right] / \sqrt{p1q1 + p0q0/c}$$

Donde:

$$\bar{p}' = (p1 + cp0) / (1 + c)$$

$$\bar{q}' = 1 - \bar{p}'$$

$$p1 = p0R / [1 + p0(R - 1)]$$

$$q1 = 1 - p1$$

$$q0 = 1 - p0$$

n = Número de casos.

nc = Número de controles.

p_0 = Frecuencia relativa de exposición entre los controles.

R = Riesgo relativo calculado asociado con la exposición.

Z_α = Valor teórico en la distribución normal que excede la probabilidad de α .

Z_β = Valor teórico en la distribución normal que excede la probabilidad de β .

α = Probabilidad de encontrar asociación con la exposición cuando en realidad no la hay.

β = Probabilidad de no encontrar asociación con la exposición cuando en realidad si la hay.

Poder = $1 - \beta$

El poder se determina a partir de las tablas de distribución normal hallando la probabilidad de encontrar un valor de Z menor o igual al valor calculado de Z_β .
ecuación 3:

$$\text{Poder} = P(Z \leq z_\beta)$$

5.4 CRITERIOS DE PARTICIPACIÓN

5.4.1 Criterios de inclusión.

Recién nacidos hospitalizados en la UCIN con reporte de hemocultivo positivo para *K. pneumoniae* productora de β -Lactamasa de espectro extendido después de 48 horas de hospitalización para los casos y recién nacidos hospitalizados en la misma unidad con o sin cultivos positivos para cualquier

microorganismo diferente a *K. pneumoniae* productora de β -Lactamasa de espectro extendido para los controles, durante el mismo periodo de estudio.

5.4.2 Criterios de exclusión.

- Historias clínicas incompletas en más de una de las variables de interés de tipo demográfico o las tomadas durante la hospitalización en la UCIN.
- Neonatos con diagnóstico de inmunosupresión.

5.5 FUENTES E INSTRUMENTOS

5.5.1 Fuentes secundarias.

Historias clínicas y registros de laboratorio de pacientes que ingresan al servicio de la unidad de cuidado intensivo neonatal de un Hospital Universitario de la ciudad de Bogotá.

5.2.2 Instrumentos.

El instrumento de recolección de los datos fue diseñado por el grupo de investigadores y se anexa al final de éste reporte (Anexo 1).

5.6 VARIABLES

5.6.1 Variables Independientes.

Las variables independientes medidas en este estudio se encuentran en la siguiente tabla:

Tabla 2. Variables Independientes

Variable	Definición	Naturaleza	Tipo	Escala	Código
Antropométricas recién nacido					
Peso al nacer	Peso en gramos al momento del nacimiento.	Cuantitativa	Continua	Razón	
Edad Gestacional	Número de semanas de gestación hasta el momento del nacimiento.	Cuantitativa	Continua	Razón	
Intervención Realizada					
Uso de antibióticos	Uso de Antibióticos previo al ingreso a UCIN por 1 dosis o más.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	1= Si 0= No
Carbapenémicos	Uso de Antibióticos Carbapenémicos por 1 dosis o más.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	1= Si 0= No
Antimicóticos	Uso de Antimicóticos por 1 dosis o más.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	1= Si 0= No

Tabla 2. Variables Independientes (continuación).

Variable	Definición	Naturaleza	Tipo	Escala	Código
Uso de catéter central	Uso de dispositivos intravasculares en vena central o umbilical.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	1= Si 0= No
Ventilación mecánica	Soporte ventilatorio mecánico.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	1= Si 0= No
Transfusiones	Transfusión de sangre total o hemoderivados.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	1= Si 0= No
Nutrición parenteral	Uso de nutrición por vía IV.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	1= Si 0= No
Más de 1 cama	Uso de más de una cama durante su estancia en UCIN.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	1= Si 0= No
Prenatales y Perinatales					
Control prenatal	Control del embarazo por personal de salud al menos 1 vez.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	1= Si 0= No 9= Sin dato
Infección prenatal	Infección del tracto genitourinario diagnosticada por personal de salud durante el embarazo.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	1= Si 0= No 9= Sin dato
Cesárea	Parto por operación cesárea por cualquier causa.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	1= Si 0= No 9= Sin dato
Parto instrumentado	Parto vaginal instrumental con Fórceps, espátulas o ventosa.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	1= Si 0= No 9= Sin dato

Tabla 2. Variables Independientes (continuación).

Variable	Definición	Naturaleza	Tipo	Escala	Código
Ruptura prematura de membranas	Ruptura de las membranas fetales antes del inicio del trabajo de parto.	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	1= Si 0= No 9= Sin dato

5.6.2 Variables dependientes.

La variable dependiente a medir en este estudio se encuentra en la siguiente tabla:

Tabla 3. Variables Dependientes

Variable	Definición	Naturaleza	Tipo	Escala	Código
Bacteriemia por <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de BLEE	Crecimiento de bacterias viables en cultivo de sangre (<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de BLEE).	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	1=Sí 0=No

5.7 CALIDAD DEL DATO

Para controlar los posibles sesgos que puedan surgir durante el desarrollo de este estudio se consideran las estrategias enunciadas en la siguiente tabla:

Tabla 4. Control de Sesgos

Sesgo	Estrategia
Selección	Estudio de casos y controles basados en los casos, se realizó selección de los controles en el mismo hospital y UCIN de la que se tomaron los casos, considerando que ambos grupos (casos y controles) tienen la misma probabilidad de ser expuestos a los factores de riesgo conocidos (población base primaria). (40) Correcta definición y aplicación de los criterios de inclusión. Correcta definición y aplicación de los criterios de exclusión.
Clasificación	Para la clasificación de los pacientes como caso o control, se usó el estándar de oro disponible para el diagnóstico de bacteriemia como lo es el resultado del hemocultivo. Correcta aplicación de las definiciones de las variables.
Variables de Confusión	Estratificación y ajuste en el análisis: De acuerdo a la literatura disponible se identificaron posibles variables de confusión. Los OR crudos de éstas variables fueron comparados con los OR ajustados de Mantel-Haenszel para definir su ingreso al modelo de regresión logística. Análisis multivariado.

5.8 PLAN DE ANÁLISIS

A las variables cuantitativas se le realizó pruebas de normalidad por test de Kolmogorov-Smirnov (tamaño de muestra $n > 50$) (42), y según el resultado se reportan los estadísticos descriptivos como promedios y desviación estándar para variables cuantitativas con distribución normal y las variables con distribución no normal se reportaron como medianas y percentiles. Las variables cualitativas se reportaron como frecuencias.

Inicialmente se realizó una estimación cruda de la asociación calculando el OR con IC 95% en tablas de contingencia de 2x2 realizando prueba de Chi cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher si alguno de los valores esperados es menor a 5. Posteriormente los resultados fueron corroborados por análisis multivariado, ajustado por variables de confusión (40,41,43). Las variables con algún valor de cero en las tablas de contingencia fueron eliminadas del análisis multivariado al tener un OR con tendencia al infinito y crear resultados inadecuados (44).

En el análisis multivariado las variables cuantitativas fueron recategorizadas por rangos de acuerdo a la literatura disponible. En el análisis inicial, por la naturaleza de las variables, se realiza prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshov para validación del modelo (45), y R^2 de Nagelkerke para probar la determinación del modelo. Con lo anterior se obtiene el modelo de regresión logística binaria por el método Wald y se determina el OR estimado (46).

Todas las variables con un valor de $p < 0.20$ en el análisis univariado fueron consideradas para su inclusión en el modelo multivariado. A todos los valores obtenidos se les calculó un intervalo de confianza del 95% y valor de p .

Todos los cálculos estadísticos fueron realizados usando el paquete estadístico SPSS versión 16.0 con licencia institucional de la Universidad del Rosario.

5.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación fue llevada a cabo por profesionales de la salud especializados en el área a estudio y siempre bajo la supervisión del investigador principal. En la valoración de riesgo fue calificado como investigación sin riesgo, al no realizarse intervención sobre los pacientes, y por ser de naturaleza retrospectiva a través de revisión de historias clínicas (47). Por tratarse de una investigación sin riesgo y sin violación a la intimidad e identidad de los involucrados, no requiere consentimiento informado por parte del paciente o sus familias. El presente estudio busca aumentar la probabilidad de supervivencia de los recién nacidos y también obtener conocimientos generalizables que no pueden ser obtenidos de otro modo (47).

Se solicitó consentimiento para la revisión de las historias clínicas a la coordinación científica del Hospital Universitario.

Todo lo anterior, bajo las normas publicadas en la declaración de Helsinki para la investigación médica en seres humanos (48).

6. RESULTADOS

6. 1 ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS

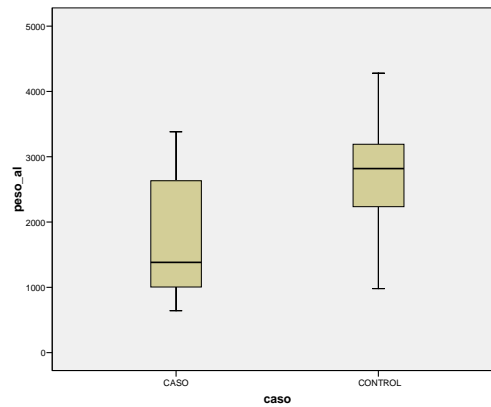
Al análisis descriptivo se encontró que la variable peso presenta distribución normal ($p=0.196$); por el contrario la variable edad gestacional no la presenta ($p=0.001$).

Tabla 5. Estadísticos descriptivos peso y edad gestacional.

Variable	Media	D.E.	Mediana	Percentiles
Peso al nacer (g)	2373.65	884	-	-
Edad gestacional (sem)	-	-	38	P 25 : 34 P 75 : 39

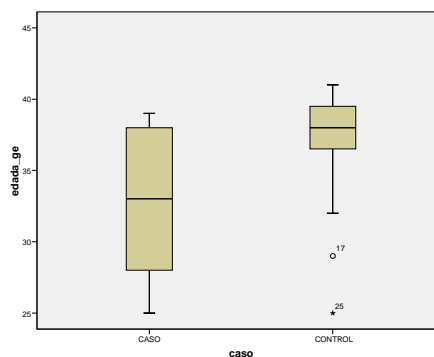
Se hizo comparación de los resultados obtenidos entre el grupo de casos y de controles, encontrando un promedio de peso al nacer de 1748,33 g en los casos (D.E. \pm 895,374) y de 2686,31 g en los controles (D.E. \pm 699,103); ésta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$, prueba t). Gráfico 2.

Gráfica 2. Diagrama de cajas para casos y controles según la variable peso al nacer.



Para edad gestacional se aplicó comparación de medianas encontrando que los casos tienen una edad mediana de 33 semanas y los controles de 38 semanas; ésta diferencia también fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$, Wilcoxon-Mann Whitney). Ver gráfico 3.

Gráfico 3. Diagrama de cajas para casos y controles según la variable edad gestacional.



6.2 ANÁLISIS UNIVARIADO

Tabla 5. Análisis univariado. Factores de riesgo para bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE en una unidad de cuidado intensivo neonatal.

Variable		Caso (%)	Control (%)	OR (IC 95%)	Valor p
Uso de antibiótico	Si	22 (91.7)	10 (20.8)	41.8 (8.38-208.37)	<0.001
	No	2 (8.3)	38 (79.2)		
Antimicóticos	Si	6 (25)	1 (2.1)	15.66 (1.76-139.37)	0.005*
	No	18 (75)	47 (97.9)		
Catéter venoso central	Si	21 (91.3)	5 (10.4)	90. (16.15-504.70)	<0.001
	No	2 (8.7)	43 (89.6)		
Ventilación mecánica	Si	19 (79.2)	2 (4.2)	87.4 (15.57-490.40)	<0.001
	No	5 (20.8)	42 (95.8)		
Transfusión	Si	20 (83.3)	2 (4.2)	115.0 (19.45-679.69)	<0.001
	No	4 (16.7)	46 (95.8)		
NPT	Si	20 (83.3)	3 (6.3)	75.0 (15.34-366.64)	<0.001
	No	4 (16.7)	45 (93.8)		
Cesárea	Si	16 (66.7)	20 (41.7)	2.8 (1.01-7.80)	0.046
	No	8 (33.3)	28 (58.3)		
Parto instrumentado	Si	1 (4.2)	3 (6.3)	0.65 (0.06-6.62)	1.000*
	No	23 (95.8)	45 (93.7)		
RPM	Si	3 (12.5)	5 (10.4)	1.22 (0.26-5.63)	1.000*
	No	21 (87.5)	43 (89.6)		

Tabla 5. Análisis univariado. Factores de riesgo para bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE en una unidad de cuidado intensivo neonatal. (continuación)

Variable		Caso (%)	Control (%)	OR (IC 95%)	Valor p
Control prenatal	Si	20 (95.2)	42 (87.5)	2.85 (0.32-25.35)	0.427*
	No	1 (4.8)	6 (12.5)		
Infección materna	Si	13 (65)	20 (41.7)	2.60 (0.88-7.68)	0.079
	No	7 (35)	28 (58.3)		

* Valor de p obtenido por la prueba exacta de Fisher. NPT: nutrición parenteral; RPM: ruptura prematura de membranas.

De acuerdo a los resultados obtenidos de los OR crudos en el análisis de tablas de 2x2, las variables con un valor p <0.2 fueron incluidas en el análisis multivariado.

La variable TRANSFUSION fue sometida a pruebas de ajuste, al ser considerada una variable que presenta confusión con las otras variables incluidas en el modelo. Lo anterior por el alto OR encontrado en el análisis univariado (OR 115 IC 95%19,45- 679.69) en una variable que no ha sido reportada como factor de riesgo para infección por gérmenes resistentes según lo encontrado en la literatura (25-37); y por considerarse que la asociación con transfusión más que una asociación real representa una falsa relación ya que los pacientes más comprometidos y expuestos a otras intervenciones fueron a los que más se les realizó este procedimiento. Lo anterior se valoró por medio de la comparación de los OR para la asociación entre las variables transfusión-caso, estratificado por las demás variables significativas que serían ingresadas al modelo:

Tabla 7. OR ajustado de la variable Transfusión* por las demás variables de interés.

Ajustado por	OR Si (IC 95%)	OR No (IC 95%)	OR MH (IC 95%)	valor p
Uso Antibiótico	25.33 (3.53-181.78)	39 (5.63-269.94)	30.40 (4.61-200.22)	<0.001
Uso catéter central	24.0 (1.95-295.06)	42 (1.39-1268.85)	26.90 (3.17-227.89)	0.001
Ventilación Mecánica	5.33 (0.25-110.79)	180 (9.38-3454.33)	26.41 (3.95-176.40)	<0.001
Nutrición parenteral	4.5 (0.27-74.74)	23.5 (6.05-91.20)	15.06 (1.99-113.82)	0.004

* OR crudo transfusión: 115 (IC 95% 19.45-679.69).

Estas diferencias marcadas en los OR de cada uno de los estratos nos indican la presencia de confusión entre la variable transfusión y las demás, lo cual lleva a una fuerte asociación estadística entre transfusión y presencia de bacteriemia, lo que desde el punto de vista clínico solo se presentaría si hay una contaminación directa por *K. pneumoniae* de los productos sanguíneos a transfundir.

Se calculó el grado de confusión teniendo en cuenta que un resultado mayor a 1 representa confusión positiva y sobreestimación de la asociación.

Relación OR crudo/ OR ajustado MH*

- Estratificado para variable Uso de Antibiótico 3.78
- Estratificado para variable Catéter central 4.27
- Estratificado para variable Ventilación mecánica 4.35
- Estratificado para variable Nutrición parenteral 7.63

Ante esto, a pesar de que la variable es estadísticamente significativa en el modelo univariado, decidimos no ingresarla al modelo multivariado teniendo en cuenta que los controles microbiológicos disponibles a los productos sanguíneos hacen lo anterior poco probable. Esta conclusión también la encontramos en el estudio de Richards (17), donde a pesar de encontrar la variable Transfusión como significativa desde el punto de vista estadístico, se interpretó como confusión al considerarla como resultado de una deficiente asepsia en el momento de realizar la venopunción.

Uso de carbapenémicos fue excluido del análisis ya que su asociación con los casos es debida a que estos antibióticos son el tratamiento de elección en infección por Gram negativos productores de BLEE y no son en sí mismos un factor de riesgo.

6.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO

Con las variables definidas anteriormente se realiza validación del modelo con prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, obteniendo un valor de $p=0.998$, indicando un buen ajuste del mismo.

Las variables resultantes que explican el 72,4% de los casos de bacteriemia nosocomial por *K. pneumoniae* productora de BLEE en la UCIN fueron Ventilación mecánica OR 40.2 (IC 95% 5.67-285.94; $p<0,001$) y Uso de antibióticos OR 12.85 (IC 95% 1.08-91.60; $p<0,001$).

Por último, basados en la Ecuación 2 presentada anteriormente, se calcula el poder de las variables Uso de antibióticos y Ventilación mecánica *post Hoc* usando los resultados obtenidos de cada uno de sus OR en el análisis multivariado, encontrando:

- Poder para Uso de antibióticos 0.99, y
- Poder para Ventilación mecánica >0.99.

7. DISCUSION

Las infecciones intrahospitalarias representan complicaciones debidas a múltiples factores de riesgo, algunos de los cuales son susceptibles de modificarse, mientras otros son inherentes a la terapia o al estado del paciente en sí. Es necesario tener presente, que el riesgo de morir por una infección que no era el motivo de ingreso a la institución, está estrechamente ligado a la política de calidad de cada institución, convirtiéndose en uno de los más importantes indicadores de calidad en la actualidad para las instituciones prestadoras de servicios de salud (5).

Desde el año 2000 en Bogotá, se ha manejado un índice global de infección intrahospitalaria de 2,5 por cada 100 egresos, con algunas diferencias de acuerdo a la institución que reporta. En cuanto a los perfiles de resistencia reportados se encuentra que la resistencia de *K. pneumoniae* fue del 28,8%, encontrando como principales factores de riesgo para gérmenes resistentes el antecedente de procedimiento quirúrgico, el uso de catéter y el uso de sonda vesical (5). Esta prevalencia de *Klebsiella spp.* resistente no es reportada para neonatos en Colombia, por lo tanto es necesario recurrir a estadísticas internacionales.

Durante la investigación se encontró la presencia de factores de riesgo endógenos (inherentes al paciente o a procedimientos invasivos o terapéuticos) y modo de transmisión por contacto directo e indirecto a través del personal asistencial y de objetos contaminados, respectivamente.

Los factores de riesgo encontrados fueron el uso previo de antibióticos y el uso de ventilación mecánica invasiva, para lo cuales fueron descritos sus OR anteriormente. Estos resultados se explican por la presión de selección del uso inadecuado o indiscriminado de antibióticos sobre la flora usual hospitalaria y propia de cada paciente, y por otro lado, por el resultado de inadecuadas prácticas de cuidado de la salud por parte del personal que asiste a éstos pacientes en el caso de la asociación a ventilación mecánica (lavado de manos).

Estos resultados son similares a los encontrados por Crivaro (27) y Cassetari (28), quienes reportaron asociación con uso previo de antibióticos, y con el estudio de Kawagoe (33) quien encontró relación con ventilación mecánica. Sin embargo, los resultados obtenidos difieren de los resultados de otros estudios (25-67, 29-32, 34-38) en donde reportan asociación con prematuridad, bajo peso al nacer y uso de dispositivos intravasculares.

Los hallazgos son similares a los reportados por Seghal y colaboradores (21), en India, en el que la infección por cepas de Gram Negativas productoras de Beta-Lactamasa de espectro extendido en UCIN se encontró asociada a la administración previa de antibióticos ($p=0.002$), pero difiere en la asociación con otras variables como: parto pretérmino ($p=0.03$) y ruptura prematura de membranas ($p=0.01$), en las que ellos si encontraron diferencias.

En el análisis inicial se reportó diferencias entre las variables peso al nacer, edad gestacional y cesárea entre los casos y los controles, sin embargo, estas diferencias no fueron de importancia al momento de relacionarlas con las demás variables en el modelo multivariado, por lo tanto, no se evidenció una asociación entre las variables antropométricas ni de las variables perinatales y prenatales tenidas en cuenta en el estudio como factores de riesgo para infección por *K. pneumoniae* productora de BLEE, al contrario de lo reportado

en otros estudios (26,34,36). Otro punto a tener en cuenta como lo refiere Rojas (31), es la variación en la práctica clínica debido a los requerimientos de los pacientes o debida a la elección del personal que lo atiende como un contribuyente importante en la variación del riesgo entre las diversas instituciones.

Las cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE tiene fuerte impacto en el patrón de morbi-mortalidad y en los costos en la UCIN; por lo tanto, es necesario una estricta implementación de medidas como la aplicación del protocolo de lavado de manos, técnicas de asepsia y antisepsia en el manejo de dispositivos médicos, cambio cíclico de antibióticos de acuerdo a los protocolos de cada institución y realización de procedimientos cada vez menos invasivos (21). La prevención de infección nosocomial por *K. pneumoniae* también incluye medidas como aislamiento de pacientes colonizados e infectados, fortalecer las normas y precauciones de contacto paciente a paciente, adecuada desinfección de fuentes y vehículos ambientales contaminados, identificación y erradicación de reservorios, entre otras (1).

Dentro de las limitaciones del estudio encontramos el uso de estadísticas internacionales para la prevalencia de infección por *K. pneumoniae* resistente en neonatos, al igual que el uso de medidas de asociación (ORs) basados en los mismos estudios, lo cual influye el cálculo del tamaño de muestra y esto a su vez en la fuerza de asociación de los factores de riesgo con el desenlace en nuestro medio. Otra limitación es la naturaleza retrospectiva del estudio, lo cual disminuye su capacidad para determinar causalidad de los presuntos factores de riesgo con la presencia de bacteriemia nosocomial por éste germen. Esta misma naturaleza retrospectiva también impide la evaluación de los protocolos de control de infecciones, como son la adherencia a los protocolos de lavado de manos, uso de aislamiento y control de brotes. Se considera que el tamaño de la muestra no permite hallar diferencias estadísticamente significativas con

respecto a variables como la edad gestacional y el peso al nacer como factores de riesgo para la infección con *K. pneumoniae*, como si se ha encontrado en el estudio de Richards (17) en Cali (Colombia) y Sánchez (22) en Santo Domingo. Por último, el estudio se realizó en una única unidad de cuidado intensivo neonatal, lo que impide una adecuada inferencia de los resultados a la población de neonatos en otras regiones del país y a nivel internacional.

Dentro de las fortalezas del estudio se encuentran el adecuado manejo de las variables basados en la revisión de la literatura disponible y en el análisis estadístico efectuado a las mismas. Igualmente, el control del sesgo de selección, al obtener una relación temporal entre los casos y los controles y de ésta forma asegurar similar exposición a los factores de riesgo en estudio.

En conclusión, encontramos una asociación significativa entre el uso previo de antibióticos y el uso de Ventilación mecánica invasiva, con la presencia de bacteriemia nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE. Esta asociación se explica por la selección de resistencia de los microorganismos hospitalarios y por la inadecuada adherencia a los programas de control de infecciones, respectivamente. Las limitaciones del estudio hacen que estas asociaciones deban ser confirmadas con estudios de mayor nivel de evidencia de carácter prospectivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Gupta A. Hospital-acquired Infections in the Neonatal Intensive Care Unit- *Klebsiella pneumoniae*. *Seminars in Perinatology*, Vol 26, No 5 2002: 340-345.
2. National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2001, Atlanta, Georgia. *Am J Infect Control* 2000;29: 404-21.
3. Cosgrove SE, Carmeli Y. The Impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic Outcomes. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36:1433–7.
4. Cosgrove SE. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:S82–9.
5. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá D.C. Dirección de Salud Pública. Política de prevención, control y vigilancia epidemiológica de infecciones intrahospitalarias. Bogotá: 2007.
6. Pfaller M, Segreti J. Overview of the Epidemiological Profile and Laboratory Detection of Extended-Spectrum β -Lactamases. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:S153–63.
7. Ramphal R, Ambrose P. Extended-Spectrum β -Lactamases and Clinical Outcomes: Current Data. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:S164–72.
8. Livrelli V, De Champs C, Di Martino P. Adhesive properties and antibiotic resistance of *Klebsiella*, *Enterobacter* and *Serratia* clinical isolates involved in nosocomial infections. *Journal Clin Microbiol* 1996;34: 1963-1969.

9. Diekema P, Jones R. Survey of bloodstream infections due gram negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada and Latin America for the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 1999;29: 595-607.
10. Podschun R, y Ullmann U. *Klebsiella spp.* as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. *Clinical microbiology reviews*, Oct. 1998; Vol. 11, No. 4: 589–603.
11. Jain A, Roy I, Gupta MK, Kumar M, y Agarwal SK. Prevalence of extended-spectrum β -lactamase producing Gram-negative bacteria in septicaemic neonates in a tertiary care hospital. *Journal of Medical Microbiology*. 2003; 52: 421–425.
12. Hudome SM, Fisher MC. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2001, 14:303-7.
13. Álvarez C, Cortes J, Arango A, Correa C, leal A. GREBO. Resistencia Antimicrobiana en Unidades de Cuidado Intensivo de Bogotá, Colombia, 2001-2003. *Rev Salud Pública* 2006; Sup 8 (1): 86-101.
14. Fridkin G. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med* 1999; 20: 303-316.
15. Mandell, Bennett, Dolin. Principles and practice of Infectious Diseases. Sexta edición. Cap 215, pág 2567 “Enterobacteriaceae”.
16. Jarvis W, Munn V, Highsmith A. The epidemiology of nosocomial infections caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control* 1985; 6: 68-74.
17. Richards C, Alonso-Echanove J, Caicedo Y, Jarvis W. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections among neonates in a high-risk nursery in Cali, Colombia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:221-225.
18. Paterson D. Resistance in Gram-Negative Bacteria: Enterobacteriaceae. *The American Journal of Medicine* 2006; 119: S20–S28.
19. Theoklis E, Monika G, Jaclyn H. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended spectrum lactamase producing

- Escherichia coli and Klebsiella species in children. Pediatrics 2005; 115: 942-949.
20. Dimitrios M, Argyris M, Petros I. Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant Gram-negative bacteria: A matched case-control study. Crit Care Med 2008; 36:807-811.
 21. Sehgal R, Gaiind R, Chellani H Y Agarwal P. Extended-spectrum β lactamase-producing gram-negative bacteria: clinical profile and outcome in a neonatal intensive care unit. Annals of Tropical Paediatrics. 2007; 27: 45–54.
 22. Sánchez J, Feris-Iglesias J, Fernández J, Pérez-Then E, Ramírez S, ortega G y Jiménez L. Aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* productora de Beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) en recién nacidos en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral de Santo Domingo, República Dominicana. Rev Panam Infectol 2005; 7(4):15-20.
 23. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. J Clin Microbiol. 2001; 39: 2206–2212
 24. Saiman L. Risk factors for hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. Seminars in Perynatology 2002; 26(5): 315-321.
 25. Zaoutis T, Goyal M, Chu J, et Al. Risk Factors for and Outcomes of Bloodstream Infection Caused by Klebsiella and Escherichia coli Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing Species in Children. Pediatrics 2005; 115: 942-949.
 26. Auriti C, Maccallini A, el Al. Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive-care unit. Journal of Hospital Infection 2003; 53: 25-30.
 27. Crivaro V, Bagattini M, et Al. Risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* acquisition in a neonatal intensive care unit. Journal of Hospital Infection 2007; 67, 135-141.

28. Cassettari V, da Silveira I, et Al. Risk factors for colonisation of newborn infants during an outbreak of extended-spectrum b-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an intermediate-risk neonatal unit. *Journal of Hospital Infection* 2009; 71, 340-347.
29. Behar P, Teixeira P, Fachel J, Kalil A. The effect of control group selection in the analysis of risk factors for extended spectrum b-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. A prospective controlled study. *Journal of Hospital Infection* 2008; 68: 123-129.
30. Cordery R, Roberts C, Cooper S, Bellinghan G, Shetty N. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum b-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *Journal of Hospital Infection* 2008; 68: 108-115.
31. Rojas M, Efird M, et Al. Risk Factors for Nosocomial Infections in Selected Neonatal Intensive Care Units in Colombia, South America. *Journal of Perinatology* 2005; 25: 537–541.
32. Efird M, Rojas M, et Al. Epidemiology of Nosocomial Infections in Selected Neonatal Intensive Care Units in Colombia, South America. *Journal of Perinatology* 2005; 25: 531–536.
33. Kawagoe J, Segre C, et Al. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: A 5-year prospective cohort study. *Am J Infect Control* 2001; 29: 109-14.
34. Jeong IS, Jeong JS, Choi EO. Nosocomial infection in a newborn intensive care unit (NICU), South Korea. *BMC Infectious Diseases* 2006, 6:103.
35. Cifuentes Y, Ruiz A, Leal A, Muñoz L, et Al. Perfil Microbiológico de Aislamientos en Unidades Neonatales en un Hospital de Tercer Nivel de Bogotá, Colombia. *Rev. Salud pública*. 2005; 7(2):191-200.
36. Urrea M, Iriando M, et Al. A prospective incidence study of nosocomial infections in a neonatal care unit. *Am J Infect Control* 2003; 31: 505-7.

37. Tseng YC, Chiu YC, et Al. Nosocomial bloodstream infection in a neonatal intensive care unit of a medical center: a three-year review. *J Microbiol Immunol infect* 2002; 35: 168-172.
38. Molina-Cabrillana J, Santana-Reyes C, Hernández J, López I y Dorta E. Incidencia de infecciones en unidad de cuidados intensivos neonatales: estudio de vigilancia de 6 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24 (5): 307-312.
39. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC Definitions of Nosocomial Infections. *AmJ Infect Control* 1988; 16:28-40
40. Szklo M, Nieto J. *Epidemiología intermedia, Conceptos y aplicaciones*. Ediciones Diaz de Santos. Madrid, España: 2003.
41. Schlesselman J. *Case-Control studies Design, Conduct, Analysis*. Oxford University Press 1982.
42. Shapiro S, Wilk M. an analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 1965; 52 (3-4): 591-611.
43. Rothman K. *Epidemiología Moderna*. Ediciones Diaz de Santos. Madrid, España: 1987.
44. Irala J, Fernández-Crehuet Navajas R, Serrano del Castillo A. Intervalos de confianza anormalmente amplios en regresión logística: interpretación de resultados de programas estadísticos. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 1997; 1(3): 230-234.
45. Hosmer D, Taber S, Lemeshow S. The Importance of Assessing the Fit of Logistic Regression Models: A Case Study. *American Journal of Public Health* December 1991; 81(12): 1630-1635.
46. Siegel S, Castellan NJ. *Estadística No Paramétrica- Aplicada a las ciencias de la conducta*. Editorial Trillas.
47. Ministerio de salud. Republica de Colombia. Resolución número 8430 de 1993.

48. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA, 2000; 284: 3043 - 3045.

ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Infecciones por <i>Klebsiella</i> spp. en neonatos HUSI, 2004-2005			
No _____			
HC _____			
Fecha nacimiento	___/___/___	Caso []	Control []
Fecha aislamiento	___/___/___		
Factores del bebe			
1. Peso al nacer	_____g		
2. Edad gestacional	_____ semanas		
3. Dx hospitalización			
4. Uso de antibióticos previo	Si []	No []	
5. Uso de carbapenémico	Si []	No []	
6. Uso de antimicótico	Si []	No []	
7. Uso de catéter central	Si []	No []	
8. Ventilación mecánica	Si []	No []	Duración ____ días
9. Transfusión	Si []	No []	
10. Nutrición parenteral	Si []	No []	
11. Cama (del dx)			
12. Más de una cama	Si []	No []	
13. Estancia	UCIN []	UCI im []	
14. Pediatra primera evaluación			
Desenlace			
15. Fallece	Si []	No []	
16. Fecha fallecimiento	___/___/___		
17. Fecha egreso	___/___/___		
Datos de la madre:			
18. Cesárea	Si []	No []	NS/ND []
19. Instrumentado	Si []	No []	NS/ND []
20. RPM	Si []	No []	NS/ND []
21. Control prenatal	Si []	No []	NS/ND []
22. Infección en el embarazo	Si []	No []	NS/ND []
23. Dx. Infección en hosp.	Si []	No []	NS/ND []
24. Tratamiento AB en el embarazo	Si []	No []	NS/ND []
25. Hospitalización previa	Si []	No []	NS/ND []
26. Ginecobotetra			