



HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO
MORONES PRIETO

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

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de
Pediatría

**Impacto de estrategias implementadas para el control de
Infecciones asociadas a la atención de la salud por *Klebsiella
pneumoniae* en el servicio de Neonatología del Hospital Central Dr.
Ignacio Morones Prieto”**
Juan Pablo Moctezuma Tovar

Director Clínico y Metodológico

Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón

No. de CVU del CONACYT: 299763; Identificador de ORCID: 0000-0001-9065-9244.

Co - investigador

Ana Ruth Mejía Elizondo

No. De CVU del CONACYT: 249761; Identificador de ORCID:0000-0002-9889-5687

Enero de 2024



Impacto de estrategias implementadas para el control de infecciones asociadas a la atención de la salud por *Klebsiella pneumoniae* en el servicio de Neonatología del "Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto". © 2024 Por Juan Pablo Moctezuma Tovar. Se distribuye bajo [Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO
MORONES PRIETO

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

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de
Pediatria

**Impacto de estrategias implementadas para el control de
Infecciones asociadas a la atención de la salud por *Klebsiella
pneumoniae* en el servicio de Neonatología del Hospital Central Dr.
Ignacio Morones Prieto”**

Juan Pablo Moctezuma Tovar

Director Clínico y Metodológico
Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón
Doctor en educación

Co - investigador
Ana Ruth Mejía Elizondo
Maestría en educación: MEAEC

Sinodales

Presidente: Ma. Cristina González Amaro

Sinodal: Abel Salazar Martínez

Sinodal: Luis Fernando Pérez González

Suplente: María Susana Juárez Tobías

RESUMEN.

En las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, la morbilidad y mortalidad está influida en forma directa por los procesos infecciosos, especialmente en el grupo de recién nacidos pretérmino. El objetivo fue evaluar el cambio en la frecuencia de IAAS por *Klebsiella pneumoniae* antes y después de la implementación de un conjunto de estrategias de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de IAAS, en el servicio de Neonatología del HCIMP. Se realizó un estudio retrospectivo de expedientes de pacientes recién nacidos documentados con infección por *Klebsiella pneumoniae*, comparando la frecuencia antes (2009-2016) y después (2017-2022) de la implementación de: reuniones en comités, campañas de lavado de manos, clínica de catéteres, reporte oportuno de gérmenes aislados de los cultivos, detección y aislamiento de contactos y un programa de optimización de antibióticos. Se recolectaron los datos de acuerdo con los criterios de selección. Se analizó estadística descriptiva, inferencial y multivariable de regresión logística con SPSS v21. Se analizaron 158 expedientes de recién nacidos con diagnóstico de IAAS por *Klebsiella pneumoniae*. La edad gestacional fue de 33.4 ± 3.3 semanas y el peso al nacer con mediana de 2230 g, RIQ 565, rango (1690-3790 g). Se logró reducir en 55% las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* BLEE+, la bacteremia en 70% y la neumonía asociada a ventilación en 62% ($p < 0.05$). En el análisis multivariable resultó significativa la estrategia para la prevención de infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, con un OR (Exp B) 0.33 (IC 95 % 0.119-0.921), con p de 0.034, lo que significa una reducción del 67% de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae*. La implementación del conjunto de estrategias logró disminuir la frecuencia de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* en la UCIN del Hospital Central Dr. IMP de San Luis Potosí.

Palabras clave: Unidad de cuidados neonatales, Infecciones asociadas a la atención de la salud, *Klebsiella pneumoniae*. Estrategias de prevención.

ÍNDICE

	Página
Resumen	4
Índice	5
Lista de cuadros.....	6
Lista de figuras.....	7
Lista de abreviaturas.....	8
Antecedentes.....	10
Justificación.....	14
Hipótesis.....	15
Objetivos.....	15
Sujetos y métodos.....	16
Análisis estadístico	19
Ética	19
Resultados.....	20
Discusión	32
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.....	34
Conclusiones.....	34
Bibliografía.....	35
Anexo 1	38
Anexo 2.....	39

Lista de cuadros

Página

Cuadro 1 Variables.....	17
Cuadro 2 Características clínicas y perinatales.....	20
Cuadro 3 Factores de riesgo para IAAS	22
Cuadro 4 Factores de riesgo para catéteres	25
Cuadro 5 Factores de riesgo asociados a la nutrición parenteral y enteral.....	25
Cuadro 6 IAAS por <i>Klebsiella pneumoniae</i> antes y después de estrategia.....	26
Cuadro 7 Factores de riesgo para IAAS, por <i>Klebsiella</i> BLEE negativa/ BLEE positiva	26
Cuadro 8 Factores demográficos del recién nacido y EPIKB.....	28
Cuadro 9 Implementación de estrategias para control de infecciones por <i>Klebsiella p...</i>	30
Cuadro 10 Regresión logística	30
Cuadro 11 Tasa de infección por <i>Klebsiella pneumoniae</i> por 100 ingreso a la UCIN del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.....	31

Lista de figuras

Paginas

Figura 1 Distribución por sexo	21
Figura 2 Vía de nacimiento	21
Figura 3 Días de ventilación mecánica.....	23
Figura 4 Días de hospitalización.....	24
Figura 5 Días de oxígeno	24
Figura 6 Distribución de infecciones por <i>Klebsiella</i> de acuerdo a edad gestacional	29
Figura 7 Distribución de infecciones por <i>Klebsiella</i> de acuerdo a peso al nacimiento	29
Figura 8 Frecuencia de infección por <i>Klebsiella</i> antes y después de implementar conjunto de estrategias... ..	31
Figura 9. Tasa de infecciones por <i>Klebsiella</i> p x 100 ingresos UCIN HCIMP	32

Lista de abreviaturas y símbolos

UCIN Unidad de cuidados intensivos neonatales

RNP Recién nacido pretérmino

SN Sepsis neonatal

SGB *Streptococcus* del grupo B

IAAS Infección asociada a la atención de la salud

UVEPCIAAS Unidad de vigilancia de espacios públicos y comité de infecciones asociadas a la atención de la salud

BGM Bacilos Gram negativos

ECN Enterocolitis necrotizante

BLEE β -lactamasas de espectro extendido

1. Antecedentes

En las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), la morbimortalidad está influenciada por los procesos infecciosos, especialmente en el grupo de recién nacidos pretérmino (RNP). El desarrollo de las diferentes áreas de la tecnología médica impacta en forma importante en la supervivencia de los RNP de muy bajo peso, que a menudo dependen de intervenciones terapéuticas invasivas, las cuales en muchas ocasiones se acompañan de complicaciones infecciosas (1).

La sepsis neonatal se define como un trastorno multisistémico con hemocultivo positivo durante el primer mes de vida. Es una de las causas más comunes de muerte neonatal en todo el mundo. Los estudios realizados en hospitales sugieren una incidencia de 30 por 1000 nacidos vivos, donde casi el 20% fallece en el hospital; que puede aumentar hasta el 50% con cultivo positivo. No solo presentan un aumento de la mortalidad, sino que también tienen estancias hospitalarias más prolongadas, consumen más recursos y también aumenta el riesgo de complicaciones del desarrollo neurológico a largo plazo.

En las UCIN en los países desarrollados donde los organismos grampositivos siguen siendo los patógenos más frecuentes tanto en la sepsis temprana como en la tardía, en contraste los patógenos en los países en desarrollo es completamente diferente. En un reciente estudio de cohorte multicéntrico de la India, la mezcla de patógenos en la sepsis de inicio temprano no difirió de la sepsis de inicio tardío, con patógenos gramnegativos que aportaron casi dos tercios de los aislamientos. (2, 5)

La sepsis neonatal (SN) se define como conjunto de signos, síntomas clínicos y datos de laboratorio que tienen lugar dentro de las primeras 4 semanas de vida como resultado de una infección, ya sea sospechada o demostrada microbiológicamente. Los microorganismos más frecuentemente asociados a esta son *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.

La sepsis neonatal se clasifica en dos categorías: sepsis temprana, la cual usualmente se presenta con dificultad respiratoria y neumonía dentro de las primeras 72 h de vida y sepsis tardía, la cual se presenta principalmente como septicemia y neumonía después de las 72 h de vida. (3)

La sepsis neonatal temprana es una Infección sistémica, adquirida por la vía vertical; las bacterias ascienden por el tracto genital, por vía hematológica o transplacentaria después de una bacteriemia materna, o a través del canal del parto al momento del nacimiento. Se conoce también como SN de adquisición *in útero*, o congénita y se presenta durante las primeras 72 h de vida. (3, 4)

Existen condiciones maternas perinatales que aumentan el riesgo para desarrollar SN: ruptura prematura de membranas de más de 18 horas, fiebre materna, infección materna de hasta dos semanas previas al nacimiento, trabajo de parto de más de 12 horas, más de tres tactos vaginales durante el trabajo de parto, corioamnionitis, funisitis, líquido amniótico turbio y/o fétido, recién nacido pretérmino y/o de bajo peso, puntaje de Apgar menor de 4 al minuto de edad, antecedente de infecciones previas por *Streptococcus del grupo B*, con lo cual el riesgo de presentar una infección por este microorganismo es cinco veces mayor (6,7).

La incidencia de SN temprana varía ampliamente en los diferentes hospitales, se reportan 4 a 27 casos por cada 1000 nacidos vivos, de igual manera la mortalidad es muy variable: de 4 hasta 50 %. En países desarrollados, se estima que el 1.9% de RNP extremos, presentan SN temprana y el 26% de ellos fallecen (8).

La SN tardía se define como una infección sistémica que generalmente se presenta después de 72 h de edad, generalmente se presenta posterior a 48 h del ingreso hospitalario, la fuente de infección es nosocomial, por lo cual se conoce también como SN Nosocomial o de adquisición intrahospitalaria o infección asociada a atención a la salud (IAAS), la vía de transmisión es horizontal.

Se asocia a la prematurez, empleo de instrumentación, estancia hospitalaria prolongada, soporte de nutrición parenteral, medidas invasivas y soporte ventilatorio. El riesgo de desarrollar SN es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer. (9,10)

La SN tardía está relacionada a bacterias que colonizan los catéteres, las heridas quirúrgicas y los circuitos del ventilador o la cánula endotraqueal, pero, los avances tecnológicos para el cuidado de los RNP de muy bajo peso y el uso no regulado de antibióticos de amplio espectro, provocan cambios en el espectro de microorganismos causales.

Las bacterias Gram positivas originan el 83% de las infecciones sistémicas, de estos el más frecuentemente aislado es el *Staphylococcus epidermidis* o coagulasa negativo, seguido por el *Staphylococcus aureus* y algunos Gram negativos como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y algunas especies de *Enterobacter*, de *Acinetobacter* y de hongos como la *Candida*. (11,12)

Los factores de riesgo para SN tardía o infecciones asociadas a la atención en la salud (IAAS), se pueden dividir en intrínsecos y extrínsecos. (13, 14)

Los intrínsecos incluyen: la inmunodeficiencia relativa del recién nacido, compromiso de la "puerta de entrada" de patógenos potenciales, como función inmadura de la piel y del tracto gastrointestinal, la microbiota endógena o colonización de los neonatos, que se traduce a un reservorio más grande de patógenos que potencialmente pueden ser transmitidos de paciente a paciente, la gran mayoría de las veces por el personal, el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, inicio de alimentación enteral tardía y estancia hospitalaria prolongada.

Los extrínsecos incluyen: procedimientos invasivos como accesos vasculares centrales, especialmente cuando su duración es prolongada, nutrición parenteral de alta densidad calórica, intubación endotraqueal y soporte ventilatorio, procedimientos quirúrgicos, en especial aquellos que requieren sistemas de drenaje (16, 17).

Otros factores ambientales que aumentan el riesgo de infecciones en las salas de UCIN, son: el hacinamiento en las cunas y en especial las manos del personal como el vehículo más importante para transportar los microorganismos que participan en la génesis de una infección nosocomial (18). Además de estos factores que aumentan el riesgo de infecciones en recién nacidos, la literatura médica es consistente en señalar dos situaciones como las más importantes en el neonato: el bajo peso al nacer y la corta edad gestacional (19).

Entre los microorganismos comúnmente involucrados en la sepsis nosocomial se encuentran los bacilos gram-negativos de la familia *Enterobacteriaceae*, especialmente especies del género *Klebsiella* (20). Muchos de los brotes de infección nosocomial en las salas de UCIN son provocados por la diseminación de cepas resistentes a β -lactámicos, resistencia mediada por enzimas productoras de β -lactamasas de espectro extendido

(BLEE) que son transportadas en plásmidos (21). La gravedad de estas infecciones se incrementa si las cepas implicadas son multi-resistentes a antimicrobianos. (14)

La exposición a los antibióticos de amplio espectro puede estar relacionada con cambios en la ecología microbiana y la susceptibilidad a las infecciones, lo que puede conducir a consecuencias adversas no deseadas en los pacientes tanto en su pronóstico como en su evolución.

El tratamiento con antibióticos empíricos por un tiempo considerable se ha asociado a un aumento en la frecuencia de enterocolitis necrotizante (ECN) y muerte en recién nacidos de peso extremadamente bajo. Los neonatos con bacteriemia por BGN multiresistentes son más propensos a recibir un tratamiento antibiótico inicial inadecuado y tienen una probabilidad más alta de complicaciones infecciosas y muerte.

Por lo anterior surge una necesidad crítica para la promoción de la administración antimicrobiana adecuada y la reducción del uso innecesario de antibióticos de amplio espectro en la población de las salas de UCIN. (15)

Klebsiella pneumoniae es un patógeno conocido que afecta primordialmente a individuos inmunosuprimidos y en particular a recién nacidos hospitalizados en las unidades neonatales. Las infecciones causadas por este microorganismo se encuentran principalmente la bacteremia, neumonía, infección urinaria, de herida quirúrgica y tejidos blandos, enterocolitis, meningitis, conjuntivitis, absceso renal, endocarditis y bacteremia asociada a catéter, entre otras. (22, 23, 24)

La frecuencia de la SN tardía se relaciona inversamente con la edad gestacional, se reporta hasta 54% en menores de 25 semanas de gestación y disminuye hasta 10% entre 29 y 32 semanas de gestación, en general se encuentra en más del 39% en todos los recién nacidos ingresados a la UCIN, por lo que se reporta un aumento en el número de días de estancia hospitalaria, costo hospitalario, riesgo de secuelas neurológicas y mortalidad.

En neonatos con peso <1000 g, la frecuencia de SN es de 4.4 a 6.4 por cada 1000 días catéter y el promedio de episodios de SN tardía por paciente es de 2.5 a 13.9 por cada 1000 días de estancia hospitalaria (25).

En relación a la mortalidad, es muy variable en los diferentes hospitales, en general se reporta de 2 a 50%. (26,27). La mortalidad global en países en desarrollo es de 1.6 millones de neonatos por año (28).

La SN temprana y la tardía todavía representan complicaciones graves las UCIN con alta morbilidad, mortalidad e importantes consecuencias a largo plazo para el resultado del desarrollo neurológico de los neonatos afectados (29)

En el servicio de Neonatología el problema de SN se encuentra dentro de las primeras 5 causas de egreso y mortalidad. La *Klebsiella pneumoniae* se ha identificado como una de las causas más frecuente de IAAS en las unidades de cuidados intensivos neonatales (30). En la UCIN del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, también se han presentado episodios de IAAS por *Klebsiella pneumoniae*, en los años 2013, 2015 y 2016, principalmente neumonías y bacteriemias AAS y entre el 80 y 100% son BLEE +.

En los últimos 10 años, la Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de IAAS, lleva un control de las IAAS por *Klebsiella pneumoniae* en el servicio de neonatología y se han implementado estrategias como: reuniones en comités, campañas de lavado de manos, clínica de catéteres, reporte oportuno de gérmenes aislados de los cultivos, detección, aislamiento de contactos y, a partir del año 2017 se instituyó un sistema de registro prospectivo de la utilización de antibióticos en la UCIN del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto y posteriormente el programa de optimización de antibióticos (31), El Programa de Optimización de Antibióticos se instituyó en el año 2018 para uniformar criterios respecto a: indicación, tipo y duración de tratamiento en recién nacidos con sospecha de sepsis neonatal, implementando las siguientes recomendaciones para la administración de antimicrobianos en la UCIN del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de San Luis Potosí:

- 1.- Tratamiento empírico inicial sepsis neonatal temprana: ampicilina + aminoglicosido.
- 2.- Restricción de cefalosporinas de 3a generación (Solo en indicaciones específicas).
- 3.- Riesgo de sepsis: corioamnioitis o RPM > 18 hrs en pacientes sin datos clínicos de sepsis:
 - > 35 SDG. No utilizar antibióticos. Hemocultivo. Vigilancia 48 hrs.
 - < 35 SDG. Iniciar antibióticos. Hemocultivo. Si hemocultivo (+), continuar; si hemocultivo (-), suspender antibióticos.

4.- Pacientes con diagnóstico “descartar sepsis”: suspender antibiótico a las 48 hrs si no hay datos clínicos y hemocultivo negativo.

5.- Descontinuar antibióticos a los 5 días en pacientes con diagnóstico de sepsis con cultivo negativo y buena respuesta clínica.

6.- Descontinuar antibióticos a los 5 días de tratamiento de neumonía con buena evolución.

7.- Descontinuar antibióticos a las 24 h en profilaxis perioperatoria.

8.- Pacientes con diagnóstico de sepsis con hemocultivo (+): Tratamiento 7 días.

Excepciones: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cándida ssp.*, paciente con meningitis.

La implementación de un programa de optimización de antibióticos se asoció a una reducción en la utilización de antibióticos en la UCIN, particularmente en el grupo de antibióticos de vigilancia. Esto pudiera resultar a una reducción en el riesgo de desarrollo de infecciones por organismos multirresistentes

2. Justificación

La infección asociada a atención en la salud (IAAS) representa un reto creciente en las unidades de neonatología, con ingreso de pacientes de menor edad gestacional, con un sistema inmunológico inmaduro y que requiere de múltiples procedimientos invasivos y uso de antibióticos de amplio espectro, lo cual favorece la aparición de cepas resistentes, siendo ello causa importante de la alta frecuencia de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). La sepsis y las complicaciones asociadas a las mismas es un problema cotidiano en nuestra unidad de Neonatología y en los últimos años se han presentado brotes de IAAS por *Klebsiella pneumoniae*, por lo que en forma conjunta el servicio de Neonatología y la Unidad de Vigilancia Epidemiológica y de Control de las IAAS han establecido un conjunto de estrategias para el control de estas infecciones, en las que se incluyen: reuniones en comités, campañas de lavado de manos, clínica de catéteres, reporte oportuno de gérmenes aislados de los cultivos, detección y aislamiento de contactos y a partir de 2017 un programa de medición y optimización del uso de antibióticos en la unidad de neonatología. El objetivo de este protocolo es ver cómo han incidido estas medidas en el control de IAAS por *Klebsiella pneumoniae*.

3. Pregunta de investigación

¿La implementación de un conjunto de estrategias en el servicio de Neonatología del HCIMP para el control de IAAS por *Klebsiella pneumoniae* disminuirá su frecuencia?

4. Hipótesis de trabajo

Las estrategias implementadas en la Unidad de Neonatología del HCIMP para el control de IAAS por *Klebsiella pneumoniae* disminuirán su frecuencia.

5. Objetivos

5.1 Objetivo Primario

- Evaluar el cambio en la frecuencia de IAAS por *Klebsiella pneumoniae* antes y después de las estrategias implementadas en su conjunto en la unidad de Neonatología del HCIMP para su control.

5.2 Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de IAAS por *Klebsiella pneumoniae* en la Unidad de Neonatología del HCIMP antes de la implementación de estrategias preventivas en el servicio de Neonatología del HCIMP
- Determinar la frecuencia de IAAS por *Klebsiella pneumoniae* en la Unidad de Neonatología del HCIMP después de la implementación de estrategias preventivas en el servicio de Neonatología del HCIMP
- Determinar si existe diferencia significativa antes y después de dichas medidas, ajustando por edad gestacional, sexo y peso

6. Sujetos y métodos

Se realizó un estudio de intervención no aleatorizada, (antes y después) retrospectivo.

6.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN.

EXPERIMENTAL _
CUASI EXPERIMENTAL _x
OBSERVACIONAL _

6.2. TIPOS DE DISEÑOS

EXPERIMENTO O ENSAYO CLINICO
ESTUDIO DE COHORTE __x_
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES
ESTUDIO TRANSVERSAL _

6.3. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

ANALÍTICO	_x	DESCRIPTIVO
LONGITUDINAL	x	TRANSVERSAL
PROSPECTIVO	___	RETROSPECTIVO _x_

6.4 Lugar:

Servicio de Neonatología y UVEPCIAAS del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

6.5 Universo del Estudio

Registros clínicos de recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2020, con diagnóstico de IAAS por *Klebsiella pneumoniae*.

6.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Inclusión

- Registros clínicos de todos los recién nacidos que ingresaron al servicio de neonatología con diagnóstico clínico de IAAS por *Klebsiella pneumoniae*, durante el período de 2009 a 2022.

Exclusión

- Registros clínicos incompletos o no disponibles.

6.7 VARIABLES EN EL ESTUDIO

Cuadro 1. VARIABLES DE ESTUDIO				
CÓDIGO	NOMBRE	SIGNIFICADO	ESCALA DE MEDICION	VALOR
IAASKBP	Infección asociada a la atención en la salud por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Infección confirmada microbiológicamente (bacteriemia o neumonía, otras) por <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Dicotómica	0 = No 1 = Si

ECIAASKBP	Estrategias para el control de IAAS por <i>Klebsiella pneumoniae</i> en UCIN	<p>Conjunto de estrategias implementadas por la UVEPCIAAS en la UCIN para control de IAAS por <i>Klebsiella pneumoniae</i>.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reuniones comité 2. Lavado de manos. 3. Clínica de catéteres 4. Aislamiento de pacientes 5. Programa de medición y optimización de antibióticos (2017-2018) 	Dicotómica	0 = No 1 = Si
FRIAASKBP	Factores de riesgo para IAAS por <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Factores de riesgo asociados a IAAS por <i>Klebsiella pneumoniae</i> : uso de antibióticos, días de estancia hospitalaria, ventilación mecánica, nutrición parenteral, catéteres.	Dicotómica	0=No 1=Sí
SDG	Semanas de gestación	Edad al momento de la concepción desde el inicio de la fertilización.	Continua	Semanas
PESO	Peso al nacimiento	Masa de un individuo en gramos.	Continua	Gramos
SEXO	Sexo biológico	Fenotipo masculino o femenino.	Dicotómica	M = masculino F= femenino

6.8 Tipo de muestreo.

No probabilístico, por conveniencia, consecutivo y definido de acuerdo a los criterios de selección.

6.9 Cálculo de la muestra

Todos los registros de pacientes recién nacidos con diagnóstico de IAAS por *Klebsiella pneumoniae* en el período de estudio.

7. Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó de acuerdo al tipo de variable: las continuas se expresan como promedio \pm desviación estándar y las categóricas como proporciones. Se realizaron pruebas de normalidad (Shapiro Wilk) y de homogeneidad de varianza (Levene). Cuando se cumplan los requisitos de homogeneidad de varianza se realizó t de Student o análisis de varianza. En el caso contrario, se llevó a cabo un análisis no paramétrico utilizando la prueba de U de Mann Whitney. Para las variables categóricas se utilizó chi cuadrado.

Se realizó análisis de regresión logística de la frecuencia de IAAS por *Klebsiella pneumoniae* tomando como variables predictoras la intervención no aleatorizada, peso, edad gestacional y sexo. Además, se realizará análisis de series temporales. Un valor de $p \leq 0.05$ se consideró significativo. Se utilizó el programa estadístico SPSS v 21.

8. Ética

La investigación se llevó a cabo tomando en cuenta las normas establecidas para investigaciones de seres humanos marcadas por la NOM de investigación.

Es una investigación sin riesgo ya que por ser retrospectivo se revisaron expedientes, se solicitó autorización al director del Hospital para la revisión de los mismos (Anexo1), y los investigadores se comprometen a guardar la confidencialidad de los datos mediante la firma de carta compromiso.

Con los datos obtenidos se elaboró la base de datos para el análisis de los mismos.

Se solicitó la revisión y dictamen por los Comités de Ética.

en Investigación e Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

9. RESULTADOS.

Se analizaron 158 expedientes de recién nacidos con diagnóstico de IAAS por *Klebsiella pneumoniae*. La edad gestacional de los recién nacidos 33.4 ± 3.3 semanas. El peso al nacer mediana de 2230 g, RIQ 565, rango (1690-3790 g). El 67.7% (107) fueron del sexo femenino (figura 1). La edad materna con mediana de 24 años, RIQ 10 rango (14 - 43), con una mediana de 2 embarazos, RIQ de 1 y rango de 1 - 4 (cuadro 2), y el 88% (139) nacieron por vía abdominal (figura 2).

Cuadro 2. Características clínicas y perinatales	
	N 158
Edad materna	
Media \pm DE	25.18 \pm 6.2
Mediana, RIQ (rango)	24, 10 (14-43)
Género n (%)	
Femenino	107 (67.7)
Masculino	151(32.3)
Edad gestacional (semanas)	
	33.4 \pm 3.3
	33.2, 4.3 (27-41)
Peso al nacimiento (g)	
Media \pm DE	2365 \pm 473
Mediana, RIQ (rango)	2230, 565 (1690-3790)
Vía de nacimiento n (%)	
Vaginal	19 (12)
Abdominal	139 (88)
Número de gesta	
Media \pm DE	1.76 \pm 0.8
Mediana, RIQ (rango)	2, 1, (1-4)

Días de estancia hospitalaria	
Media \pm DE	158 \pm 70
Mediana, RIQ (rango)	148, 99 (52-432)

DE: Desviación estándar; RIQ: rango intercuartílico

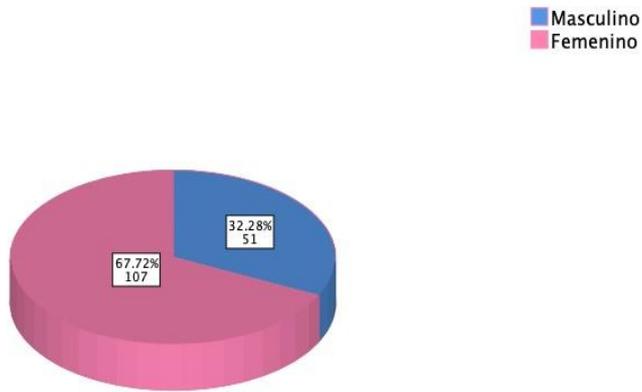


Figura 1. Distribución por sexo.

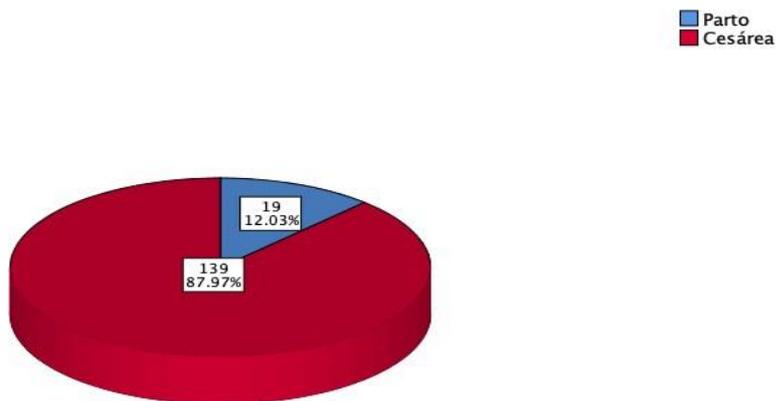


Figura 2. Vía de nacimiento.

Al analizar los factores de riesgo para IAAAS por *Klebsiella pneumoniae*, antes y después de establecer la estrategia para su prevención se encontró como significativo la ventilación mecánica, los días de ventilación, días de uso de oxígeno y días de estancia hospitalaria que fueron mayores, después de implementar la estrategia. (cuadro 3, figuras 3, 4, 5 y 6).

Cuadro 3. Factores de riesgo para IAAS			
	Antes EPIKB, (n116)	Después EPIKB (n 42)	p
Infección vías urinarias n(%)			
Sí	4 (3.4)	4 (9.5)	0.20*
No.	112 (96.6)	38 (90.5)	
Corioamnionitis			
Sí	12 (10.3)	2 (4.8)	0.36*
No	104 (89.7)	40 (95.2)	
P. nasales inicial n (%)			
Sí	101 (87.1)	37 (88)	0.86 **
No	15 (12.9)	5 (11.9)	

CPAP inicial n (%)			
Sí	84 (72.4)	36 (85.7)	0.08 **
No	32 (27.6)	6 (14.3)	
VPP inicial n (%)			
Sí	10 (8.6)	1 (2.4)	0.29 *
No	106 (91.4)	41 (97.6)	
INSURE n (%)			
Sí	2 (1.7)	0 (0)	1.0 *
No	114 (98.3)	42 (100)	
P. nasales n (%)			
Sí	116 (100)	42 (100)	
No			
CPAP n (%)			
Sí	106 (91.4)	38 (90.5)	1.0 *
No	10 (8.6)	4 (9.5)	
Ventilación n (%)			
Sí	104 (89.7)	32 (76.2)	0.03 **
No	12 (10.3)	10 (23.8)	
VAFO n (%)			
Sí	4 (3.4)	1 (2.4)	1.0 *
No	112 (96.6)	41 (97.6)	
Días de oxígeno			
Media ±DE	92.5 ±35	140 ±62	0.00
Mediana, RIQ (rango)	89.5, 28 (13-194)	125.5, 83, (47-321)	***
Días de ventilación			
Media ±DE	57 ±28.3	79 ±36.2	0.001 [§]
Mediana, RIQ (rango)	56, 39 (0-132)	77, 45 (0-178)	
Días de estancia hospitalaria			
Media ±DE	138.6 ±54	211.4 ±81	0.000
Mediana, RIQ (rango)	133, 75 (52-289)	198, 94 (78-432)	***

*Prueba exacta de Fisher; ** Chi cuadrada; ***U de Mann-Whitney; § t de Student

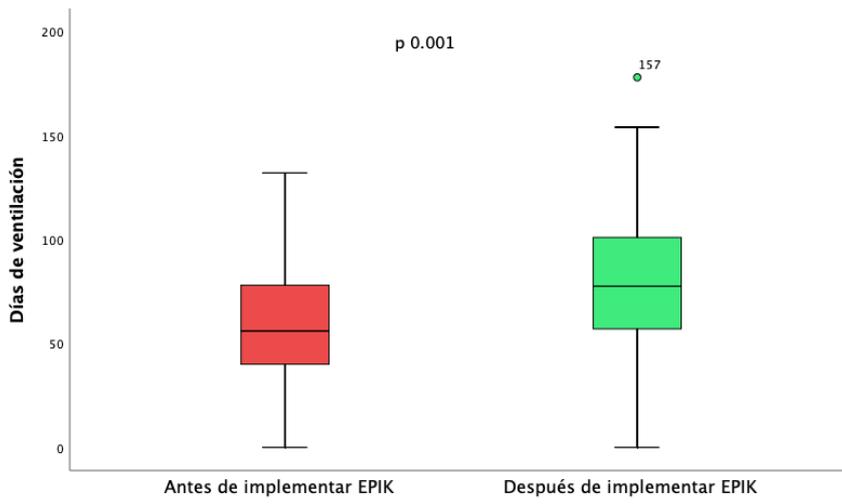


Figura 3. Días de ventilación mecánica.

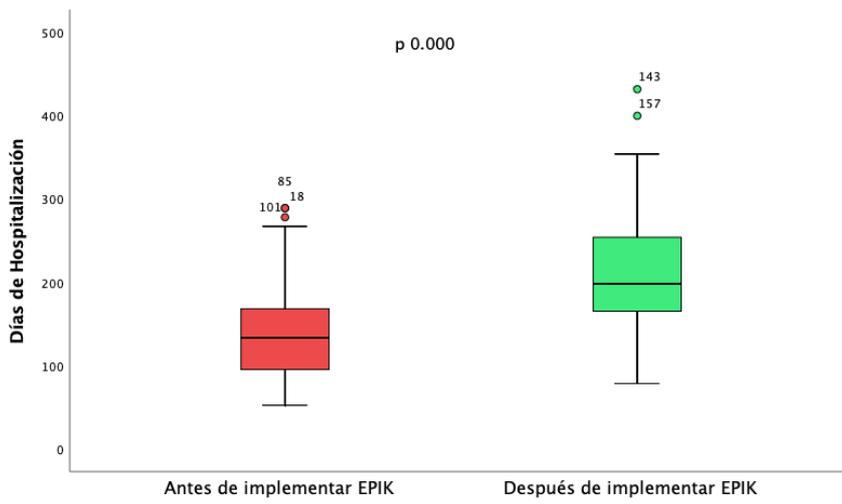


Figura 4. Días de hospitalización.

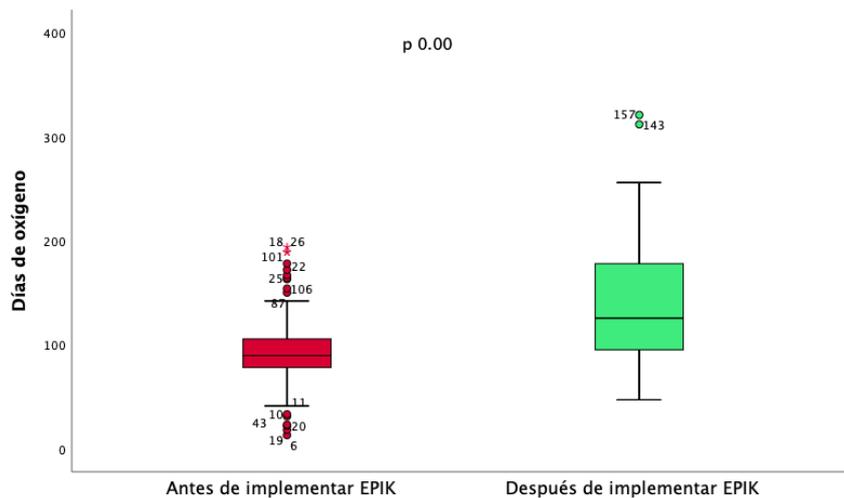


Figura 5. Días de oxígeno

No se encontraron diferencias significativas en el uso de catéteres de acceso venoso antes y después de la implementación de las estrategias para la prevención de infecciones por *Klebsiella* p ($p > 0.05$). Cuadro 4.

Cuadro 4. Factores de riesgo relacionado a catéteres.			
	Antes EPIKB (n 116)	Después EPIKB (n 42)	p
Catéter umbilical arterial n (%)			
Sí	109 (94)	42 (100)	0.19 *
No	7 (6)	0 (0)	
Catéter umbilical venoso n (%)			
Sí	109 (94)	42 (100)	0.19 *
No	7 (6)	0 (0)	
*Prueba exacta de Fisher			

No se encontró diferencia en relación al uso de NPT antes y después de la implementación de las estrategias para la prevención de infecciones por *Klebsiella* p ($p > 0.05$). Con la

nutrición enteral si hay diferencias significativas, en relación con la alimentación con leche humana y mixta ($p < 0.05$). Cuadro 5.

Cuadro 5. Factores de riesgo asociados a la nutrición parenteral y enteral.			
	Antes EPIKB (n 116)	Después EPIKB (n 42)	p
Nutrición parenteral n (%)			
Sí	114 (98.3)	40 (95.2)	0.28 *
No	2 (1.7)	4 (4.8)	
Tipo de alimentación enteral.			
Fórmula	3 (2.6)	0 (0)	0.00**
Leche humana	50 (43.1)	0 (0)	
Mixta	63 (54.3)	42 (100)	
*Prueba exacta de Fisher; ** Chi cuadrada			

Después de la implementación de las estrategias para la reducción de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, las infecciones disminuyeron en el 64% (116 a 42); las BLEE positivas en el 55% (82 a 37) y las BLEE negativas en 85% (34 a 5), con significancia estadística ($p 0.02$); el tipo de infección también: bacteriemia 70% (de 50 a 15), neumonía 14% (14 a 12), neumonía asociada a ventilación 62% (31 a 12) y otras 86% (21 a 3), con significancia estadística ($p 0.04$). Cuadro 6.

Cuadro 6. IAAS por <i>Klebsiella pneumoniae</i> antes y después de estrategia.			
	Antes EPIKB n 116	Después EPIKB n 42	P
Klebsiella			
BLEE positiva	82 (70.7)	37(88.1)	0.025**
BLEE negativa	34 (29.3)	5 (11.9)	

Tipo de infección N (%)			
Bacteriemia	50 (43.1)	15 (35.7)	0.046 **
Neumonía	14 (12.1)	12 (28.6)	
NAV	31 (26.7)	12 (28.6)	
Otro	21 (18.1)	3 (7.1)	
Total	116(100)	42 (100)	

** Chi cuadrada.

En el análisis bivariado al comparar factores de riesgo como infección urinaria, corioamnionitis y apoyo ventilatorio, no se encontró diferencia entre las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* BLEE positiva y negativa, $p > 0.05$ (cuadro 7)

Cuadro 7. Factores de riesgo para IAAS, por <i>Klebsiella</i> BLEE negativa/ BLEE positiva			
	<i>Klebsiella</i> BLEE neg n 39	<i>Klebsiella</i> BLEE pos N 119	p
Infección vías urinarias n(%)			
Sí	0(0)	8 (6.7)	0.20*
No.	39 (100)	111 (93,3)	
Corioamnionitis			
Sí	1 (2.6)	13 (10.9)	0.19*
No	38 (97.4)	106(89.1)	
P. nasales inicial n(%)			
Sí	36 (92.3)	102 (85.7)	0.40*
No	3 7.7)	17 (14.3)	
CPAP inicial n(%)			
Sí	30 (76.9)	90 (75.6)	0.87 **
No	9 (23.1)	29 (24.4)	
VPP inicial n(%)			
Sí	2 (5.1)	9 (7.6)	1.0 *
No	37 (94.9)	110 (92.4)	

INSURE n(%)			
Sí	0 (0)	2 (1.7)	1.0 *
No	39 (100)	117 (98.3)	
P. nasales n(%)			
Sí	116 (100)	42 (100)	
No			
CPAP n(%)			
Sí	37 (94.9)	107 (89.9)	0.52*
No	2 (5.1)	12 (10.1)	
Ventilación n(%)			
Sí	33 (84.6)	103 (86.6.)	0.76 *
No	6 (15.4)	16(13.4)	
VAFO n(%)			
Sí	2 (5.1)	3 (2.5)	0.059*
No	37 (94.9)	116 (97.5)	
Días de oxígeno			
Media ±DE	108 ±62	104 ±43	0.93***
Mediana, RIQ (rango)	96, 41(13-321)	94, 42, (18-256)	
Días de ventilación			
Media ±DE	61 ±35.5	62 ±30.9	0.75***
Mediana, RIQ (rango)	67, 33 (0-178)	77, 39 (0-142)	

*Prueba exacta de Fisher; ** Chi cuadrada; ***U de Mann-Whitney; & t de Student

En cuanto a factores demográficos del recién nacido: sexo, edad gestacional y peso al nacimiento, no se encontraron diferencias significativas en relación a las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* tanto BLEE positivas con negativas, $p > 0.05$ (cuadro 8. Figuras 6 y 7)

Cuadro 8. Factores demográficos del recién nacido y EPIKB			
	<i>Klebsiella</i> BLEE neg n 39	<i>Klebsiella</i> BLEE pos n 119	p

Sexo			
Femenino	26 (66.7)	81 (68.1)	0.87 **
Masculino	13 (33.3)	38 (31.9)	
Edad gestacional			
Media \pm DE	33.6 \pm 2.7	33.3 \pm 3.5	0.50 &
Mediana, RIQ (rango)	33.6, 3.3 (29-41)	33.1, 4.4 (27-41)	
Peso al nacimiento			
Media \pm DE	2299 \pm 432	2387 \pm 486	0.35 ***
Mediana, RIQ (rango)	2190, 500 (1800-3680)	2250, 580 (1690-3790)	

** Chi cuadrada; ***U de Mann-Whitney; & t de Student

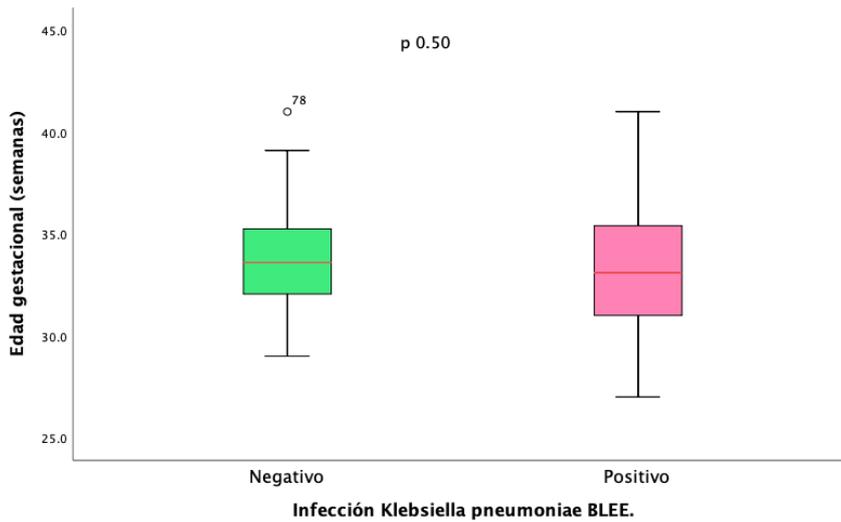


Figura 6. Distribución de infecciones por Klebsiella, de acuerdo con la edad gestacional al nacimiento.

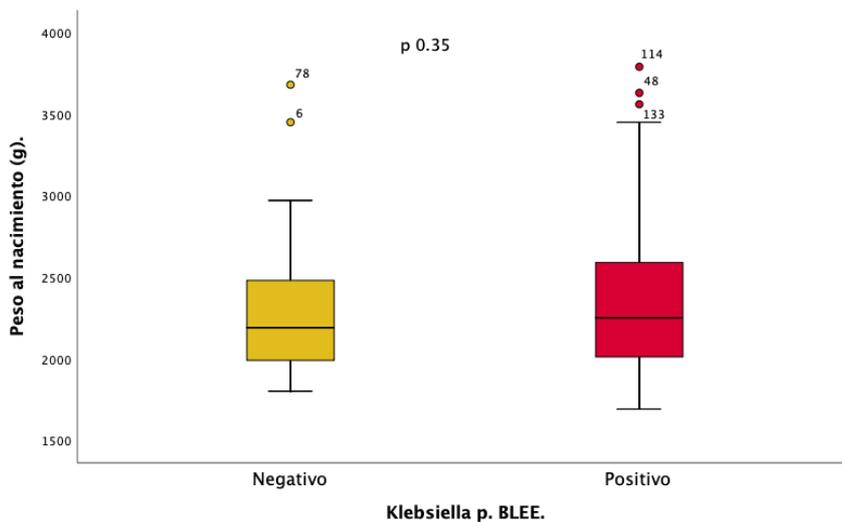


Figura 7. Distribución de Infecciones por *Klebsiella pneumoniae* en relación con peso al nacimiento.

Con la implementación de la estrategia las infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, las BLEE positivas se redujeron en 55% (82 a 37) y las BLEE negativas en 85% (34 a 5), con significancia estadística (p 0.025). Cuadro 9.

Cuadro 9. Implementación de estrategias para control de infecciones por <i>Klebsiella p.</i>			
	<i>Klebsiella</i> BLEE neg n 39	<i>Klebsiella</i> BLEE pos N 119	p
Estrategia EPIKB			
Antes	34 (87.2)	82 (68.9)	0.025**
Después	5 (12.8)	37 (31.1)	

**Chi cuadrada

Antes de implementar la estrategia, el riesgo de infección por *Klebsiella pneumoniae* es 3 veces superior con (OR 3 IC 95% 1.11 a 8.47), y después de la implementación se observa además reducción de un 20% (OR 0.80 IC 95% 0.68-0.94) en las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivas, con significancia estadística, p 0.025.

Las variables significativas y de interés se metieron al modelo de regresión logística (cuadro 10) solo resultando significativa la estrategia para la prevención de infecciones por

Klebsiella pneumoniae, con un OR (Exp B) 0.33 (IC 95 % 0.119-0.921), con p de 0.034, lo que significa una reducción del 67% de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae*. Cuadro 10.

Cuadro 10. Regresión logística (variables en la ecuación)								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% CI Inferior	95% CI Superior
Implementación de las estrategias para infección por <i>Klebsiella</i>	-1.104	.521	4.481	1	0.034	0.332	.119	.921
Sexo	.042	.400	.011	1	.917	1.043	.476	2.284
Edad gestacional	-.016	.058	.081	1	.776	.984	.879	1.101
Constante	2.468	2.106	1.373	1	.241	11.799		

En la figura 8 se observa la reducción temporal de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, después de la establecer el conjunto de estrategias para su prevención.

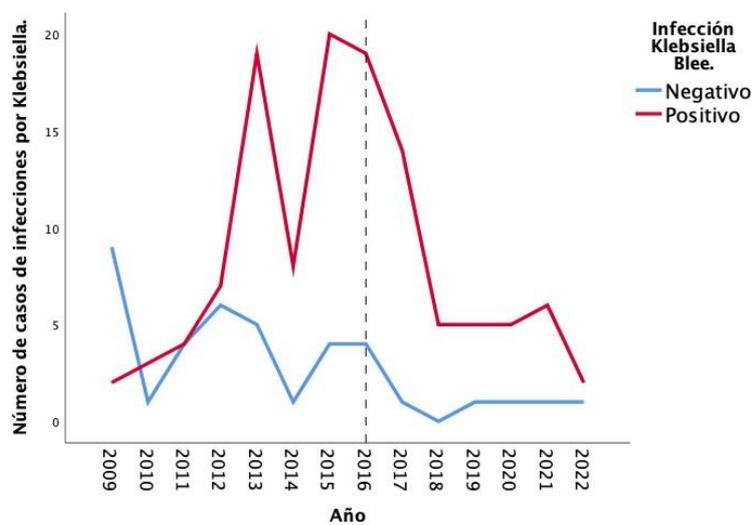
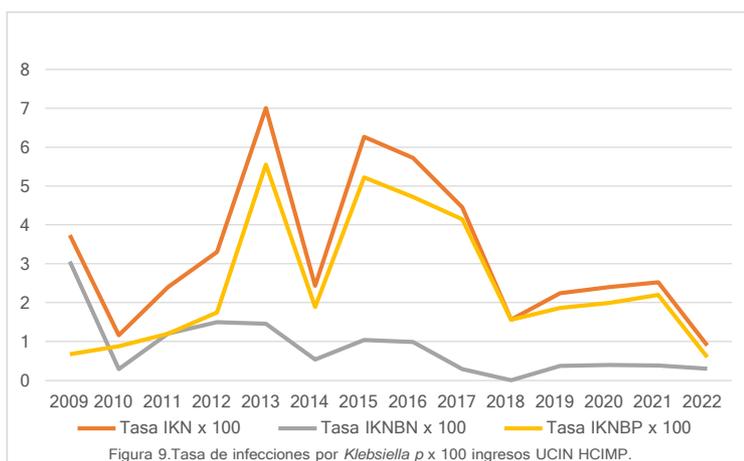


Figura 8. Frecuencia de infecciones por *Klebsiella* antes y después de implementar conjunto de estrategias.

Al analizar las tasas de infección por *Klebsiella pneumoniae* por 100 ingresos a la UCIN, se observa un incremento paulatino, desde el 2009 hasta el 2016, en que ya se estable en forma completa el conjunto (bundle) de estrategias y a partir de la implementación se observa una reducción paulatina. Llama la atención que en el 2013 encontramos la tasa más alta de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* y sobre todo a expensas de BLEE positivas, y en el 2014 hay un descenso importante y posteriormete el descenso en más lento pero en forma paulatina y con la tasa más baja en el 2022. Cuadro 10 y Figura 9

Año	Tasa IKN x 100	Tasa IKNBN x 100	Tasa IKNBP x 100
2009	3.74	3.06	0.68
2010	1.16	0.29	0.88
2011	2.4	1.2	1.2
2012	3.3	1.5	1.75
2013	7	1.46	5.55
2014	2.43	0.54	1.89
2015	6.26	1.04	5.22
2016	5.72	0.99	4.72
2017	4.45	0.29	4.15
2018	1.56	0	1.56
2019	2.24	0.37	1.87
2020	2.4	0.4	2
2021	2.52	0.38	2.2
2022	0.9	0.3	0.6

IKN: Infecciones *Klebsiella neumoniae*; IKNBN: Infecciones *Klebsiella neumoniae* BLEE -; IKNBP: Infecciones *Klebsiella neumoniae* BLEE +



10. Discusión

Las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) son entornos asistenciales complejos, frecuentemente complicados por la resistencia a los antimicrobianos, debido al uso generalizado de los mismos, en pacientes con sistema inmunológico inmaduro, críticamente enfermos y expuestos a dispositivos y procedimientos invasivos.

Klebsiella pneumoniae, bacilo gram negativo, encapsulada, no móvil, fermenta lactosa, anaerobio facultativo. Pertence a la familia de enterobacterias y es responsable de infecciones asociadas a la atención a la salud (IAAS) graves, dentro de las que se destacan neumonías y bacteremias (32,33). En nuestro hospital se presentaron en 2013, 2015 y 2016 tres brotes de infección por *Klebsiella pneumoniae*, asociados principalmente a neumonía AAS y bacteremia; con multiresistencia (BLEE positivo) entre 80 y 100%; como han descrito Fabbri y cols. (34).

De acuerdo a la evidencia científica, casi el 50% de los brotes por *Klebsiella pneumoniae* se presentan en la UCIN y se controlan mediante la implementación de una combinación de diferentes estrategias de control de infecciones, incluyendo uso racional de antibióticos, limitar los procedimientos invasivos, lavado correcto de manos antes y después del tratamiento de los recién nacidos y precauciones de aislamiento (34). En el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto, en la Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de IAAS, en los últimos 10 años y más estricto a partir de 1996, se lleva un control de las IAAS por *Klebsiella pneumoniae* en el servicio de neonatología y se han implementado estrategias (reuniones en comités, campañas de lavado de manos, clínica de catéteres, reporte oportuno de gérmenes aislados de los cultivos, detección y aislamiento de contactos y programa de optimización de antibióticos), con objetivo de bajar la frecuencia de IAAS por este germen que contribuye en forma importante en la morbimortalidad de los recién nacidos.

El objetivo del estudio es evaluar el impacto en la frecuencia de IAAS por *Klebsiella pneumoniae* comparando los datos período anterior (2009-2016) y después (2017-2022), de implementar el conjunto de estrategias para el control de las IAAS por *Klebsiella pneumoniae* en el servicio de neonatología del HCIM. Como lo reportado por Saporito (37) Al analizar los factores de riesgo para IAAS por *Klebsiella pneumoniae*, antes y después de establecer la estrategia para su prevención, en el análisis bivariado se encontró como

significativo la ventilación mecánica, los días de ventilación, días de uso de oxígeno y días de estancia hospitalaria, como ha descrito Orsi y cols. (35).

No se observaron diferencias significativas en los factores demográficos como sexo, edad gestacional y peso al nacimiento; el uso de catéteres de acceso venoso (94% vs 100%), ni en la administración de nutrición parenteral total (98.3% vs 95.2%), antes y después de la implementación de la estrategia ($p > 0.05$), a diferencia de lo reportado por Auriti y cols, en análisis multivariado los principales factores asociados fueron menor edad gestacional y la presencia de catéteres vasculares (36).

Con relación a la alimentación con leche humana se utilizó en forma exclusiva más en el periodo previo a la implementación de la estrategia y en forma mixta fue mayor (54.3% vs 100%) después ($p < 0.05$), Cassettari y cols (38) reporta un posible factor protector de la lactancia materna contra la colonización de *Klebsiella* BLEE en recién nacidos, datos no encontrados en lo reportado por Saporito (37). En nuestro estudio no se puede afirmar el papel protector, ya que la alimentación fue principalmente mixta.

Después de la implementación de las estrategias para la reducción de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, las infecciones disminuyeron en el 64% (116 a 42); las BLEE positivas en el 55% (82 a 37) y las BLEE negativas en 85% (34 a 3), con significancia estadística ($p 0.02$). Saporito y cols (37) reporta una disminución de la prevalencia de portadores de *Klebsiella* BLEE (del 42% al 2%). El tipo de infección también: bacteriemia 70% (de 50 a 15), neumonía 14% (14 a 12), neumonía asociada a ventilación 62% (31 a 12), con significancia estadística ($p 0.04$). Como lo reportado por Smulders y cols (39).

Antes de implementar la estrategia, el riesgo de infección por *Klebsiella pneumoniae* es 3 veces superior con (OR 3 IC 95% 1.11 a 8.47), y después de la implementación se observa reducción de un 20% (OR 0.80 IC 95% 0.68-0.94) en las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivas, con significancia estadística, $p 0.025$.

Las variables significativas y de interés se metieron al modelo de regresión logística solo resultando significativa la estrategia para la prevención de infecciones por *Klebsiella pneumoniae*, con un OR (Exp B) 0.33 (IC 95 % 0.119-0.921), con p de 0.034, lo que significa una reducción del 67% de las infecciones por *Klebsiella pneumoniae*. Al igual que el análisis multivariado reportado por Sapotito y cols, en donde se confirma el papel importante de la introducción de medidas de intervención coordinadas para reducir la circulación bacteriana, independientemente de las características y procedimientos del paciente (37).

Al analizar el comportamiento temporal de las infecciones por *Klebsiella* en la UCIN del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, después de la implementación de la estrategia, se observa una reducción de la tasa por 100 ingresos de 7 a 0.9 y de *Klebsiella* BLEE de

5.5 a 0.6. Efecto que también se observa, pero de menor medida, de un 20.2% a 8.1% en un estudio realizado de 2015 a 2018 en hospitales en China por el estudio de REING EPIC Study Group en 2019 (40)

11. Limitaciones y perspectivas

El estudio se encuentra limitado por las características de los estudios retrospectivos, así como no tener un grupo control con características similares a los pacientes estudiados. Con los resultados de este estudio se sientan los precedentes para realizar estudios prospectivos que lo corroboren.

12. Conclusiones

En neonatología, *Klebsiella pneumoniae* es responsable de infecciones asociadas a la atención a la salud (IAAS) graves, dentro de las que destacan neumonías y bacteremias.

Este estudio muestra el impacto en la reducción del 67% en las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* después de la implementación del conjunto de estrategias establecidas.

Se pudo observar una reducción de la tasa de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* BLEE + de 5.5 a 0.6 por 100 ingresos en el servicio de Neonatología. del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

La implementación de estrategias en las salas de Terapia intensiva neonatal permite mejorar la calidad de atención y la morbimortalidad asociada a procesos infecciosos por bacterias multiresistentes en recién nacidos.

13. Bibliografía

1. Sohn AH, Garret DO, Sinkowitz-Cochran RL, Lebin GL, Stover BH, Siegel JD, Jarvis WR and Pediatric Prevention Network. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. J Pediatr 2001; 139:821-827.

2. Bandyopadhyay T¹, Kumar A¹, Saili A¹, Randhawa VS². Distribution, antimicrobial resistance and predictors of mortality in neonatal sepsis. *J Neonatal Perinatal Med.* 2018;11(2):145-153
3. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 261-266.
4. Schrag S, Phil D, Schuchat. A Prevention of neonatal Sepsis. *Clin Perinatol* 2005; 32:601-615.
5. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DH, Papile LA y Poole WK Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very low birth weight infants. *N Engl J Med* 2002;347:240-247.
6. Mehr SS, Sadowsky JL, Doyle LW, Carr J. Sepsis in neonatal intensive care in the late 1990s. *J Pediatr Child Health.* 2002; 38:246-251.
7. Shrag SJ, Zell ER, Lynfield R. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neoantes. *N Engl J Med* 2002;347:233-239
8. Stoll BJ, Grodon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Baure CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehernkranz RA, Papile LA, Verter J y Wright LL. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the national institute of child helath and human development neonatal research network. *J Pediatr* 1996; 129:72-80
9. Stoll BJ Hansen N, Fanaroff AA, Carlo WA, Ehrenkrans RA, Lemons A, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Papile LA y Poole K late onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2002; 110:285-291.
10. Chapman RL, Faix RG. Persistent bacteremia and outcome in late onset infection among infants in an neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:17-21.
11. Garland JS, Alex CP, Mueller CD, Otten D, Shivpuri C, Harris MC, Naples M, Pellegrini J, Buck RK, McAuliffe TL, Goldmann DA y Maki DG A Randomized Trial Comparing Povidone-Iodine to a Chlorhexidine Gluconate-Impregnated Dressing for Prevention of Central Venous Catheter Infections in Neonates. *Pediatrics* 2001; 107:1431-1436.
12. Benjamin DK, Miller W, Garges H, Benjamin DK, McKinnery RE, Cotton M, Fisher RG y Alesander KA Bacteremia Central Catheters and neonates: When to pull the line. *Pediatrics* 2001; 107:1272-1276.

13. Kristóf K, Kocsis E, Nagy K. Clinical microbiology of early-onset and late onset neonatal sepsis, particularly among preterm babies. *Acta Microbiol et Immunol Hung* 2009; 56:21-51.
14. Orfali J. Sepsis neonatal. Nuevas estrategias terapéuticas. *Rev Ped Elect* 2004; 1 (1): 25-31.
15. Patel SJ, Green N, Clock SA, et al. Gram-Negative Bacilli in Infants Hospitalized in The Neonatal Intensive Care Unit *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Sep; 6(3): 227-230
16. Ciñientes Y, Ruiz A, Leal A, Muñoz L, Herrera M, Jiménez L. Perfil microbiológico de aislamientos en unidades neonatales en un hospital de tercer nivel de Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública* 2005; 72 (2): 191-200
17. Silva N, Oliveira M, Bandeira A, Brites C. Risk factors for infection by extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Salvador. *J Infect Dis* 2006; 6(3): 191-3
18. Vergnano S, Shaland M, Kazembe P, Musambo C, Heath P. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004; 90: 220-4.
19. Osrin D, Vernagno S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 217-24
20. Blomberg B, Jureen R, Manji K P, Tamim B S, Mwakegilc D S, Urassa W K, et al. High rate of fatal cases of pediatric septicemia caused by gram-negative bacteria with extended- spectrum (β -lactamase) in Dar es Salaam Tanzania. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (2): 745-9
21. Navon-Vernagno S, Leavitt A, Ben-Ami R, Aharonov Y, Schwartz M, Schwartz D, et al. Evaluation of an accelerated protocol for detection of extended- spectrum (β -lactamase-producing gram negative bacilli from positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (1): 439-41
22. Gupta A. Hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit-*Klebsiella pneumoniae*. *Seminars in Perinatology* 2002; 26(5):340-345.
23. Gruber W, Fisher R, Boyce T. *Klebsiella*. En: Feigin R, Demmler G, Cherry J, Kaplan S, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5ta ed. Philadelphia: Saunders; 2004.p:1449-1453.
24. Gregersen N, Van Nierop W, Von Gottberg A, Duse A, Davies VF, Cooper PF. *Klebsiella pneumoniae* with extended spectrum β -lactamase activity associated with a necrotizing enterocolitis outbreak. *Ped Inf Dis J* 1999;18(11):963-967.
25. Garland JS y Uhing MR. Strategies to prevent bacterial and fungal infection in the neonatal intensive care unit. *Clin. Perinatol* 2009:361-13.

26. Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, Danielsen B, Schmitt SK, Phibbs RH. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2007; 356:2165-2175.
27. Orsi GB, d'Éttorre G, Panero A, Charini F, Vullo V, Venditti M. Hospital-acquired infection surveillance in neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2009;37:201-203
28. Vergnano S, Sharland M, Kazenbe P, Mwansambo C, Health PT. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal Ed* 2005; 90:F220-224.
29. Jana E, Litz, Sybelle G., Chistoph Hartel, et al, Management of early- and late-onset sepsis: results from a survey in 80 German NICUs Published online *Infection*. 2019 Jan 3. doi: 10.1007/s15010-018-1263-9.
30. Rastogi, V.; Nirwan, P.S.; Jain, S.; Kapil, A. Nosocomial outbreak of septicaemia in neonatal intensive care unit due to extended spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* showing multiple mechanisms of drug resistance. *Indian J. Med. Microbiol.* 2010, 28, 380-384.
31. Delgado Valdez KN, Escalante Padrón FJ, Roque Sánchez RH, Pérez González LF, Noyola Cherpitel DN. Evaluación de la reducción en uso de antibióticos en la sala de neonatología posterior a la implementación de un programa de optimización de uso de antibióticos. Tesis de especialidad de pediatría: San Luis Potosí; 2019. 42 p
32. Gastmeier, P.; Loui, A.; Stamm-Balderjahn, S.; Hansen, S.; Zuschneid, I.; Sohr, D.; Behnke, M.; Obladen, M.; Vonberg, R.P.; Rüden, H. Outbreaks in neonatal intensive care units—They are not like others. *Am. J. Infect. Contr.* 2007, 35, 172-176.
33. Casolari, C.; Pecorari, M.; Fabio, G.; Cattani, S.; Venturelli, C.; Piccinini, L.; Tamassia, M.G.; Gennari, W.; Sabbatini, A.M.; Leporati, G.; et al. A simultaneous outbreak of *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *J. Hosp. Infect.* 2005, 61, 312-320.
34. Fabbri G, Panico M, Dallolio L, Suzzi R, Ciccio M, Sandri F, Farruggia P. Outbreak of ampicillin/piperacillin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit (NICU): investigation and control measures. *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Feb 26;10(3):808-15. doi: 10.3390/ijerph10030808. PMID: 23442560; PMCID: PMC370928
35. Orsi GB, d'Éttorre G, Panero A, Chiarini F, Vullo V, Venditti M. Hospital-acquired infection surveillance in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2009 Apr;37(3):201-3. doi: 10.1016/j.ajic.2008.05.009. Epub 2008 Dec 6. PMID: 19059676.
36. Auriti C, Maccallini A, Di Liso G, Di Ciommo V, Ronchetti MP, Orzalesi M. Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive-care unit. *J Hosp Infect*. 2003 Jan;53(1):25-30. doi: 10.1053/jhin.2002.1341. PMID: 12495682.

37. Saporito L, Graziano G, Mescolo F, Amodio E, Insinga V, Rinaudo G, Aleo A, Bonura C, Vitaliti M, Corsello G, Vitale F, Maida CM, Giuffrè M. Efficacy of a coordinated strategy for containment of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriage in a Neonatal Intensive Care Unit in the context of an active surveillance program. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Feb 4;10(1):30. doi: 10.1186/s13756-021-00902-1. PMID: 33541419; PMCID: PMC7863509
38. Cassettari VC, da Silveira IR, Dropa M, Lincopan N, Mamizuka EM, Matté MH, et al. Factores de riesgo para la colonización de recién nacidos durante un brote de *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido en una unidad neonatal de riesgo intermedio. *J Hosp Infectar*. 2009; **71** (4): 340-347
39. Smulders CA, van Gestel JP, Bos AP. Are central line bundles and ventilator bundles effective in critically ill neonates and children? *Intensive Care Med*. 2013 Aug;39(8):1352-8. doi: 10.1007/s00134-013-2927-7. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23615702.
40. Jiang S, Hong L, Gai J, Shi J, Yang Y, Lee SK, Cao Y; REIN-EPIQ Study Group. Early-onset Sepsis Among Preterm Neonates in China, 2015 to 2018. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Dec;38(12):1236-1241. doi: 10.1097/INF.0000000000002492. PMID: 31738341.

14. Anexos

ANEXO 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS GENERALES

Nombre: _____ Fecha de nacimiento: _____ Registro: _____

Hora: _____

DATOS MATERNOS

Edad materna: _____

No. gesta: _____ Partos _____ Cesáreas: _____ Abortos _____
IVUS: Si No

Datos de corioamnionitis: Si No

DATOS DEL PACIENTE

Edad gestacional: _____SDG Género: M F

Nacimiento; Parto Cesárea

Peso al nacer: _____ Talla: _____ PC: _____

Soporte ventilatorio inicial: PN CPAP Intubación y VPP INSURE

Apoyo ventilatorio: PN CPAP VMC VAF0 DíasO₂: _____DíasVent _____

Nutrición parenteral total

Alimentación: Leche humana exclusiva Mixta Fórmula

IAASKP: Bacteremia _____Neumonía _____Neumona AVM Otro

Catéteres: No CUV CUA Percutáneo Central

Dx ingreso UCIN: SDR NIU NAAS NAVM SepT CAHs

Motivo egreso: Mejoría Traslado otro servicio Defunción

Días es estancia hospitalaria: _____

