

Características clínicas, epidemiológicas y de susceptibilidad a los antibióticos en casos de bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* en neonatos

Clinical, epidemiological and antimicrobial susceptibility features in cases of bacteremia by *Klebsiella pneumoniae* in newborns

ALVARO HOYOS-ORREGO¹, OLGA RIVERA-RIVERA², CLAUDIA HOYOS-POSADA³,
CLARA MESA-RESTREPO⁴ JUAN MANUEL ALFARO-VELASQUEZ⁵

Forma de citar: Hoyos-Orrego A, Rivera-Rivera O, Hoyos-Posada C, Mesa-Restrepo C, Alfaro-Velasquez JM. Características clínicas, epidemiológicas y de susceptibilidad a los antibióticos en casos de bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* en neonatos. Rev CES Med 2007; 21 (2): 31-39

RESUMEN

Objetivo: Describir los posibles factores de riesgo asociados a la bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae*; reconocer las características clínicas y; describir el perfil de susceptibilidad a los antibióticos.

Métodos: Estudio descriptivo de una serie de casos. Se incluyeron los neonatos que presentaron un hemocultivo positivo para *K. pneumoniae* entre junio de 2004 a diciembre de 2005 y su información demográfica, clínica, epidemiológica y de susceptibilidad a los antibióticos.

Resultados: Se identificaron 30 pacientes con igual distribución por género. Veinticinco (83,3%) neonatos presentaron un aislamiento multirresistente y 5 (16,6 %) multisensible. De las carac-

¹ Residente de pediatría Universidad CES. Grupo de investigación pediatría. E-mail: alvaromicro@hotmail.com

² Residente de pediatría Universidad CES.

³ Pediatra Hospital General de Medellín.

⁴ MSc epidemiología. Profesora Universidad CES.

⁵ Pediatra endocrinólogo. Profesor Universidad CES.

Recibido: 1 junio / 2007. Revisado: 10 agosto / 2007. Aceptado: 12 septiembre / 2007

terísticas al nacimiento predominaron los recién nacidos pretermino con un peso inferior a 2000 gr. y con riesgo séptico. Los posibles factores de riesgo presentes previos a la bacteriemia no variaron entre el grupo multirresistente y el multisensible, con la excepción del uso de antibióticos (100 % vs. 60 %). Los diagnósticos asociados más frecuentes al momento de la bacteriemia fueron la trombocitopenia (17/25 vs. 3/5) y la bacteriemia asociada a catéter (5/25 vs. 1/5).

Conclusiones: los factores de riesgo asociados a la bacteriemia por *K. pneumoniae* no difieren mucho de los descritos para la infección por este agente. La presencia de *K. pneumoniae* BLEE positiva sin el uso previo de cefalosporinas de 3ra generación sugiere que existe una flora seleccionada que coloniza de forma rápida a los pacientes. Estos resultados permiten hacer una aproximación inicial al problema de la bacteriemia y sientan las bases para estudios de casos y controles.

PALABRAS CLAVE

Klebsiella pneumoniae

Bacteriemia

Factores de riesgo

β -lactamasas de espectro extendido

SUMMARY

Objective: to describe the possible risk factors associated to bacteremia caused by *Klebsiella pneumoniae*, recognizing the clinic characteristics and describing the antimicrobial susceptibility.

Methods: descriptive study from a case series. There were included newborns that had positive blood cultures by *K. pneumoniae* between June 2004 and December 2005, with their demographic, clinic and epidemiological information and the antimicrobial susceptibility.

Results: there were identified 30 patients with an equal distribution by gender. Twenty five (83,3 %) newborns

presented a multiresistant isolation and 5 (16,6 %), a multisensitive isolation. Of the characteristics to birth prevailed the preterm newborns with an inferior weight to 2000 gr, and with a septic risk. The possible risk factors that the patients had before the development of the bacteremia did not changed between the multiresistant and multisensitive group, except for the use of antibiotics (100 % vs. 60 %). The diagnosis more frequently associated to the development of bacteremia were thrombocytopenia (17/25 vs. 3/5) and associated catheter bacteremia (5/25 vs. 1/5).

Conclusions: the risk factors associated to bacteremia by *Klebsiella pneumoniae* did not changed compared to the previously described for the infection caused by this bacteria. The presence of positive ESBL *K. pneumoniae* not associated with the previous use of third generation cephalosporins suggests that there exists a selectionated flora that colonizes rapidly the patients. This results let us have an initial approximation to the problem of the bacteremia and are the base for future case and control studies.

KEY WORDS

Klebsiella pneumoniae

Bacteriemia

Risk factors

Extended-spectrum β -lactamase

INTRODUCCIÓN

Klebsiella pneumoniae es un conocido patógeno que afecta primordialmente a individuos inmunosuprimidos y en particular a los recién nacidos hospitalizados en unidades neonatales. Dentro de las infecciones causadas por este agente están la bacteriemia o infección del torrente sanguíneo, neumonía, infección urinaria, de herida quirúrgica y de tejidos blandos, enterocolitis, me-

ningitis, conjuntivitis, absceso renal, endocarditis y bacteriemia asociada a catéter, entre otras (1-4).

La frecuencia de bacteriemia, como una de las principales causas de sepsis neonatal, varía entre 1.7 a 33 casos por cada 1000 recién nacidos, siendo África y Asia los lugares que reportan cifras más elevadas (5-7). Estas frecuencias son 3 a 30 veces más altas que los promedios que varían entre 1 y 5 por cada 1000 recién nacidos reportados en países industrializados. Casi la mitad de las bacteriemias de inicio temprano son causadas por *K. pneumoniae*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp. *K. pneumoniae* es el mayor patógeno reportado en 16-28 % de las sepsis confirmadas por cultivo en diferentes regiones del mundo, incluyendo América Latina (5,6).

En Colombia son pocos los estudios que informan sobre la etiología de la sepsis neonatal (8,9) y son aun más escasos los que abordan el tema de la bacteriemia por *K. pneumoniae* y sus factores de riesgo (10). Debido a lo anterior se realizó un estudio en un grupo de neonatos con bacteriemia por *K. pneumoniae* cuyos objetivos fueron: i) describir los posibles factores de riesgo; ii) reconocer las características clínicas y iii) describir el perfil de susceptibilidad a los antibióticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de una serie de casos. Se desarrolló de manera retrospectiva en los casos que se presentaron entre junio a diciembre de 2004 y de forma prospectiva entre enero a diciembre de 2005.

El estudio se realizó en un hospital público universitario de tercer nivel de complejidad (Hospital General de Medellín "Luz Castro de Gutiérrez"). Dicha institución cuenta con una unidad de neonatología de 70 camas conformada por tres salas de hospitalización separadas físicamente la una de la otra. En la sala #1 se hospitalizan

los neonatos que por su(s) diagnóstico(s) y peso < de 2000 gr. al nacimiento no ameriten estar en la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN); en la sala #2 se hospitalizan los neonatos que por su(s) diagnóstico(s) y peso $\geq$ 2000 gr. no ameriten estar en la UCIN; la sala #3 corresponde a la UCIN donde se hospitalizan los neonatos que por su(s) diagnóstico(s) ameriten manejo, monitoreo y vigilancia de cuidado crítico. El estudio contó con la aprobación de los comités de investigación y ética de la institución y de la universidad a la cual pertenecen los investigadores y los asesores.

Criterio de inclusión y criterios de exclusión.

Se incluyeron todos los neonatos hospitalizados en cualquiera de las tres salas mencionadas y que presentaron un primer cultivo de sangre positivo para *K. pneumoniae*, tomado a través de una vena periférica y/o catéter venoso central (CVC). Se excluyeron los neonatos que presentaron un cultivo diferente al de la sangre positivo para *K. pneumoniae* y cuyos hemocultivos fueron negativos.

Una vez identificado un hemocultivo positivo para *K. pneumoniae* perteneciente a un neonato, se procedió a la investigación del caso. Por parte exclusivamente de uno de los investigadores se tuvo acceso a la historia clínica, laboratorio de microbiología y al pediatra responsable de la sala para obtener la información necesaria. Este último se desarrolló en 4 secciones iniciando por los datos demográficos y características clínicas al nacimiento, información microbiológica, factores de riesgo previos a la bacteriemia, por último, diagnósticos asociados al momento de la bacteriemia.

Definiciones operativas.

El diagnóstico de bacteriemia asociada a catéter se definió cuando el microorganismo aislado y su antibiograma fueron iguales en ambos hemocultivos (central y periférico), además del criterio de tiempo diferencial según las recomen-

daciones publicadas en la literatura (11,12). Trombocitopenia se definió como el recuento de plaquetas inferior a 100.000/ μ . Los demás diagnósticos se tomaron de la historia clínica con base en el criterio individual del médico tratante.

Microbiología.

Los hemocultivos fueron llevados al laboratorio de microbiología y se procesaron utilizando el equipo BacT/Alert® 240 (bioMérieux, Durham, North Carolina, USA). Este sistema registra el número de horas entre el inicio de la incubación del hemocultivo y el momento en que éste fue positivo. Lo anterior permitió calcular el tiempo diferencial en los casos en que se tomaron de manera simultánea un hemocultivo a través de catéter central y uno por vena periférica. La identificación de la bacteria, las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos y la presencia de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) se realizaron utilizando el equipo automatizado Vitek® 60 (bioMérieux, St. Louis, Missouri, USA). Este sistema permite confirmar la presencia de BLEE en un aislamiento positivo.

Análisis estadístico.

En el análisis univariado se utilizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión. Para las variables cuantitativas se utilizaron promedios y desviación estándar (DE). Para las cualitativas, distribución de frecuencias. La base de datos y el análisis estadístico se realizaron utilizando los programas Epi Info 6.04 y SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago IL).

RESULTADOS

Se identificaron 30 casos de un primer episodio de bacteriemia por *K. pneumoniae*. La relación por género fue de 1:1 (15 hombres vs. 15 mujeres), predominando los recién nacidos pretérmino (RNPT) con un peso adecuado para la edad ges-

tacional (PAEG). Los diagnósticos más frecuentes al momento del nacimiento fueron: riesgo séptico, riesgo metabólico y riesgo respiratorio (tabla 1). En el 83 % (25/30) y el 16 % (5/30) de los aislamientos de *K. pneumoniae* se presentó un perfil de multirresistencia y multisensibilidad a los antibióticos, respectivamente. Sin embargo, en el grupo multirresistente hubo un 100 % de sensibilidad a la ciprofloxacina, imipenem y meropenem, sensibilidad intermedia a la amikacina (44 %) y nitrofurantoina -NFT- (32 %) (Figura 1). En el grupo multisensible solo se presentó resistencia a la ampicilina (100 %) y al trimetropin sulfamometoxazolona -TMT-SMX- (20 %). Para los demás antibióticos (amikacina, gentamicina, cefotaxima, ceftazidima, cefalotina, NTF, ciprofloxacina, imipenem y meropenem) la sensibilidad fue del 100 %.

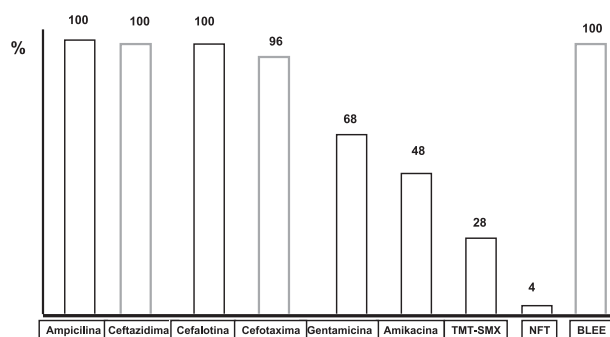
Tabla 1. CARACTERÍSTICAS AL NACIMIENTO EN 30 NEONATOS CON BACTERIEMIA POR *K. pneumoniae* MULTIRRESISTENTE O MULTISENSIBLE^a.

Variables	Multirresistente n =25 (%)	Multisensible n =5 (%)
Masculino	12 (48)	3 (60)
Femenino	13 (20)	2 (40)
RNPT	20 (80)	2 (40)
PAEG	20 (80)	3 (60)
PBEG	4 (20)	2 (40)
Peso < 2000 gr.	20 (80)	2 (40)
R/ séptico	20 (80)	1 (20)
R/ metabólico	16 (64)	2 (40)
R/ respiratorio	16 (64)	2 (40)
SFA	1 (4)	1 (20)
EHI	3 (12)	0 (0)
RCIU	1 (4)	1 (20)
Otros dxcos ^b	22 (88)	3 (60)

^a Algunas características clínicas pudieran ser también factores de riesgo. ^b Otros diagnósticos: hidrocefalia, criptorquidia, síndrome convulsivo, mielomeningocele, trauma perinatal, incompatibilidad Rh, entre otros.

RNPT: recién nacido pretérmino; PAEG: peso adecuado edad gestacional; PBEG: peso bajo edad gestacional; SFA: sufrimiento fetal agudo; EHI: encefalopatía hipóxico isquémica; RCIU: retardo del crecimiento intrauterino; R/: riesgo séptico, metabólico, respiratorio.

Figura 1. RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN 25 CASOS DEL GRUPO DE 30 NEONATOS CON BACTERIEMIA POR *K. pneumoniae*



Los factores de riesgo que posiblemente se asociaron a la bacteriemia por *K. pneumoniae* se muestran en la tabla 2 y 3. Los CVCs (catéteres venosos centrales) incluyeron el venoso y arterial umbilical, femoral, subclavio y yugular interno sin discriminar entre ellos. El catéter central epicutáneo se consideró de forma individual ya que es el CVC transitorio que por lo general perdura más en el tiempo entre los neonatos hospitalizados. En el 100 % (25/25) de los pacientes del grupo de *K. pneumoniae* multirresistente recibieron terapia antibiótica previa, sin embargo, al evaluar ambos grupos multirresistente vs. multisensible, sólo un paciente recibió terapia previa con una cefalosporina de tercera generación.

Los diagnósticos clínicos asociados al momento de la bacteriemia se dividieron de manera arbitraria en aquellos que pudieran ser causados por *K. pneumoniae* de forma directa (trombocitopenia, neumonía, meningitis, enterocolitis necrozante - ECN- y bacteriemia asociada a catéter) o indirecta (apnea, ictericia, hipo o hiperglicemia, hemorragia del tracto digestivo superior, hemorragia intraventricular, entre otros). Lo anterior permitió reconocer y discriminar algunos eventos clínicos y de laboratorio comunes asociados a sepsis neonatal. En 5 de los 6 pacientes con bacteriemia asociada a catéter no se encontraron otros diagnósticos asociados de etiología infecciosa (tabla 4).

Tabla 2. FACTORES DE RIESGO PRESENTES EN 30 NEONATOS PREVIO A LA BACTERIEMIA POR *K. pneumoniae* MULTIRRESISTENTE O MULTISENSIBLE

Variables	Multirresistente n =25 (%)	Multisensible n =5 (%)
CVC ^a	14 (56)	2 (40)
Epicutáneo	13 (52)	1 (20)
NPT	21 (84)	4 (80)
CVC < 5 días	8 (32)	1 (20)
CVC > 5 días	17 (68)	4 (80)
UCIN ^b	6 (24)	1 (20)
Antiácidos	10 (40)	2 (40)
Sonda vesical	3 (12)	1 (20)
Ventilación mecánica	10 (40)	2 (40)
Transfusiones	14 (56)	2 (40)
Antibióticos	25 (100)	3 (60)
Aislamiento <i>K. pneumoniae</i> ^c	1 (4)	0 (0)

^a CVC: otros catéteres venosos centrales diferentes al epicutáneo.

^b UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal donde 6 de 25 pacientes del grupo multirresistente y 1 de 5 del grupo multisensibles estuvieron hospitalizados previo a la bacteriemia por *K. pneumoniae*.

^c Infección previa por *K. pneumoniae*, aislada de punta de catéter.

CVC: catéter venoso central; NPT: nutrición parenteral total.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Klebsiella pneumoniae continúa siendo una causa importante de infección y mortalidad en las unidades neonatales (5,13,14). En el grupo estudiado la mortalidad alcanzó un 40 %, sin embargo este dato debe interpretarse con cuidado ya que además de la bacteriemia, en estos pacientes existían múltiples condiciones de base (por ejemplo la prematuridad y el bajo peso) y diagnósticos simultáneos (por ejemplo: retardo del crecimiento intra uterino, sufrimiento fetal agudo), no necesariamente de etiología infecciosa, que pudieron contribuir a la muerte.

Tabla 3. COMPARACIÓN DE ALGUNOS POSIBLES FACTORES DE RIESGO EN 30 NEONATOS PREVIO A LA BACTERIEMIA POR *K. Pneumoniae* MULTIRRESISTENTE O MULTISENSIBLE

Variables	Multirresistente			Multisensible		
	Frecuencia	Promedio	Rango	Frecuencia	Promedio	Rango
Edad Ex Físico ^a	23/25 +/- 4,53	31,3	24-39	4/5 +/- 3,77	34,7	31-38
Días CVCb	14/25 +/- 3,82	5,5	1-16	2/5 +/- 5,66	6	2-10
Días epicutáneo	13/25 +/- 6,29	9,1	1-23	2/5 +/- 4,95	4,5	1-8
Días ventilación mecánica	10/25 +/-2,95	4	1-11	2/5 +/- 0,71	2,5	2-3
Días estancia hospitalaria	25/25 +/- 6,96	10,2	1-28	5/5 +/- 4,49	6,2	2-12
NPT	21/25 +/- 11,84	11,28	2-55	4/5 +/- 3,16	4	1-8
Días sonda vesical	3/25 +/- 0,58	1,6	1-2	1/5	1	NA
Número de transfusiones	14/25 +/- 4,78	4,4	1-15	1/5	1	NA

^a Edad en semanas por examen físico. En 3 pacientes no se determinó la edad gestacional por examen físico (Capurro). ^b CVC: catéteres venosos centrales diferentes al epicutáneo.

NPT: nutrición parenteral total; +/-: desviación estándar.

Tabla 4. DIAGNÓSTICOS ASOCIADOS EN 30 NEONATOS AL MOMENTO DE LA BACTERIEMIA POR *K. Pneumoniae* MULTIRRESISTENTE O MULTISENSIBLE

Diagnóstico	Frecuencia absoluta en 25 aislamientos multirresistentes	Frecuencia absoluta en 5 aislamientos multisensibles
Trombocitopenia	17	3
Neumonía	6	1
Bacteremia asociada a catéter	10	1
Meningitis	4	1
ECN	4	1
Otros diagnósticos ^b	13	2

^a En 2 paciente del grupo multisensible y en 11 del grupo multirresistente se tomaron de manera simultánea un hemocultivo a través de catéter central y un hemocultivo por vena periférica. De los 13 hemocultivos tomados por catéter central 12 fueron positivos para *K. pneumoniae* pero en 6 de 12 se presentó bacteremia asociada a catéter por el criterio de tiempo diferencial.

^b Otros diagnósticos: hipo o hiperglicemia, hemorragia del tracto digestivo superior, ictericia, apneas, hemorragia intraventriculares, entre otros.

ECN: enterocolitis necrozante.

Los factores de riesgo que probablemente se asociaron a bacteriemia por *K. pneumoniae* en este grupo de pacientes no difieren mucho de los reportados en la literatura (7, 10,15-18). El riesgo séptico al momento del nacimiento, el uso previo de antibióticos, la NPT, un tiempo de uso mayor de 5 días para los CVC epicutaneos, el bajo peso, las transfusiones y la prematurez fueron algunos de los factores de riesgo mas frecuentemente encontrados (tabla 1 y 2). Se destaca el

hecho de que la mayoría de los pacientes (83%) presentaron un aislamiento de *K. pneumoniae* multirresistente pero en sólo un individuo se utilizó previamente un antibiótico inductor de BLEE; en este caso se trató de una cefalosporina de tercera generación. Esto último contrasta con lo publicado por diferentes autores como Cordero, Kim, Paterson y otros, en donde encuentran una clara asociación entre el uso previo de antibióticos beta lactámicos con un grupo oximino (cefuroxima, cefotaxime, ceftriaxona, ceftazidime o aztreonam) e infección por *K. pneumoniae* BLEE positiva (7,19,20). Las transfusiones previas es otro de los factores de riesgo que amerita análisis. Es muy poco probable que haya ocurrido contaminación en los productos transfundidos ya que los casos de bacteriemia asociados a este procedimiento en pacientes pediátricos de otras salas son raros. Una posible explicación pudiera ser una inadecuada manipulación y contaminación de los accesos vasculares a través de los cuales se infunden sangre y sus derivados (10).

Los diagnósticos asociados al momento de la bacteriemia por *K. pneumoniae* hacen referencia a las patologías que pudieran tener relación o no con la infección del torrente sanguíneo (tabla 4). Se destaca la bacteriemia asociada a catéter que se presentó en 6 individuos en quienes se cumplió el criterio de tiempo diferencial, es decir, el hemocultivo tomado a través del CVC fue positivo mas tempranamente (≥ 2 hr) que el hemocultivo tomado por vena periférica (11,12). Al revisar qué otro evento infeccioso acompañaba a la bacteriemia, sólo en un individuo se encontró una patología (ECN) que pudiera explicar un origen secundario. En los restantes 5 pacientes los datos sugieren que fueron bacteriemias posiblemente de origen primario (6,21).

Al comparar los diagnósticos asociados al momento de la bacteriemia en el grupo multirresistente y el grupo multisensible, no se encon-

traron diferencias de importancia (tabla 4). Lo anterior sugiere que la multirresistencia no necesariamente conlleva a una mayor capacidad de causar enfermedad. El polisacarido capsular de *Klebsiella* ha sido considerado el factor principal que media la virulencia de este microorganismo, según lo reportado por Athamna, Kabha y cols. (22,23). Sin embargo, el tener una mayor cantidad de manosa en la cápsula de polisacarido a su vez le confiere una mayor capacidad de virulencia (1,2). Todos los aislamientos de *K. pneumoniae* mostraron una resistencia del 100 % a la ampicilina (resistencia natural) pero en el grupo multirresistente (figura 1) además, se presentaron altos niveles de resistencia a cefalosporinas de tercera generación (100 % ceftazidima y 96 % cefotaxima) y a los aminoglucósidos (68 % gentamicina y 48% amikacina). La presencia de BLEE (100 %) en el grupo multirresistente sugiere que este es el mecanismo mediador de la resistencia a las cefalosporinas y coincide con lo reportado por Gupta, Peña, Kim y otros (1, 17,20).

Existen limitaciones en el presente estudio relacionadas con el número de pacientes en cada grupo, lo heterogéneo de los individuos, la falta de criterios preestablecidos para la mayoría de diagnósticos asociados y limitaciones en el laboratorio de microbiología. Sin embargo, permitió hacer una aproximación institucional al problema de la bacteriemia por *K. pneumoniae* en un grupo de neonatos.

Los factores de riesgo asociados a la bacteriemia por *K. pneumoniae* no parecen diferir mucho de los descritos para la infección por este agente. La presencia de *K. pneumoniae* BLEE positiva sin el uso previo significativo de cefalosporinas de 3ra generación sugiere que existe una flora seleccionada que coloniza de forma rápida a los pacientes. Lo anterior pudiera explicar en parte la alta frecuencia de infección asociada a catéteres centrales transitorios o temporales sin un foco infeccioso secundario aparente. Estos

resultados permiten hacer una aproximación inicial al problema y sientan las bases para estudios de casos y controles que permitan identificar con más precisión los factores de riesgo asociados para lograr una adecuada intervención.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital General de Medellín "Luz Castro de Gutiérrez" por autorizar y facilitar el desarrollo de la investigación. A la Dra. Yolanda Torres de Galvis jefe de investigación de la Facultad de Medicina del CES por la orientación en la finalización del trabajo y su publicación. A todo el personal del Hospital General de Medellín que estuvo involucrado de manera directa o indirecta con el desarrollo de la investigación.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno.

REFERENCIAS

1. Gupta A. Hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit-*Klebsiella pneumoniae*. Seminars in Perinatology 2002; 26(5): 340-345.
2. 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.
3. Gregersen N, Van Nierop W, Von Gottberg A, Duse A, Davies VF, Cooper PF. *Klebsiella pneumoniae* with extended spectrum beta-lactamase activity associated with a necrotizing enterocolitis outbreak. Ped Inf Dis J 1999;18(11):963-967.
4. Umeh O and Berkowitz LB. *Klebsiella* infections. E-medicine. [Ultimo acceso en abril 27 de 2006] Disponible en: <http://www.emedicine.com/Med/topic1237.htm>
5. Zaidi AK, Charles W, Thaver D, Bhutta Z, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. Lancet 2005;365(9465):1175-1188.
6. Larson EL, Cimiotti JP, Haas J, Nesin M, Allen A, Della-Latta P et al. Gram-negative bacilli associated with cateter-associated and non-catheter-associated bloodstream infetions and hand carriage by healthcare workers in neonatal intensive care units. Pediatr Crit Care Med 2005;6(4):457-461.
7. Cordero L, Rau R, Taylor D, Ayers LW. Enteric gram-negative bacilli bloodstream infections: 17 years experience in a neonatal intensive care unit. Am J Infect Control 2004; 32(4):189-195.
8. Cifuentes 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 (Bogotá) 2005; 7(2):191-200.
9. Del Río J, Jurado C, Arango F. Estudio de un brote de bacteremia secundaria asociada con nutrición parenteral en una unidad de recién nacidos de tercer nivel. Colomb Med 1999;30:155-158.
10. Richards C, Alonso-Echanove J, Caicedo Y, Jarvis WR. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections among neonates in a high-risk nursery in Cali, Colombia. Infect Control Hosp Epidemiol 2004;25(3):221-225.
11. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad I, O'Grady N, Harris JS, and Craven D. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Inf Dis 2001;32(9):1249-1272.

12. Shah SS, Smith MJ, and Zaoutis TE. Device-related infections in Children. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:1189-1208.
13. McGuire W, Clerihew L, Foelie PW. Infection in the preterm infant. *BMJ* 2004;329 (329): 1277-1280.
14. Rodríguez MA, López C, Arredondo JL, Gutiérrez P, Sánchez F. Morbilidad y mortalidad por sepsis neonatal en un hospital de tercer nivel de atención. *Salud Pública Méx* 2003;45(2):90-95.
15. Roilides E, Kyriakides G, Kaditsoglou I, Farmaki E, Venzon D, Katsaveli A, and Kremenopoulos G. Septicemia due to multi-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit: a case-control study. *Am J Perinatol* 2000;17(1):35-39.
16. Al-Rabea AA, Burwen DR, Eldeen MA, Fontaine RE, Tenover F, Jarvis WR. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in neonates in a hospital in the Kingdom of Saudi Arabia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19(9): 674-679.
17. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares R, Linares J, Ariza J, Gudiol F. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteriemia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infect* 2001;47(1):53-59.
18. Sánchez J, Feris-Iglesias J, Fernández J, Pérez-Then E, Ramírez S, Ortega G et al. Aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* productora de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) e recién nacidos en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral de Santo Domingo, República Dominicana. *Rev Panam Infectol* 2005;7(4): 15-20.
19. Paterson DL, Ko WC, von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteriemia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004;140(1):26-32.
20. Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, Kim JH, and Kim EC. Bloodstream infections by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5):1481-1491.
21. Kaplan S. Bacteremia and Septic Shock. En: Feigin R, Demmler G, Cherry J, Kaplan S, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5ta ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p:810-824.
22. Athamna A, Ofek I, Keisari Y, Markowitz S, Dutton GG, and Sharon N. Lectinophagocytosis of encapsulated *Klebsiella pneumoniae* mediated by surface lectins of guinea pig alveolar macrophages and human monocyte-derived macrophages. *Infect Immun* 1991; 59(5):1673-1682.
23. Kabha K, Nissimov L, Athamna A, Keisari Y, Parolis H, Parolis LA et al. Relationships among capsular structure, phagocytosis, and mouse virulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Immun* 1995;63(3):847-852.

