

Tratamiento antibiótico empírico inicial prolongado y riesgo de morbimortalidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer

Prolonged initial empirical antibiotic treatment and the risk of morbidity and mortality in very low birthweight infants

Diana Torres^a, Tomás Muñoz^b, Aldo Bancalari^{b,c} y Camilo Manríquez^d

^aBecada Programa de Neonatología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción

^bDepartamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción

^cServicio de Neonatología, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile

^dIngeniero Estadístico de la Facultad de Medicina, Universidad de Concepción

Recibido el 7 de agosto de 2017; aceptado el 21 de mayo de 2018

Resumen

Introducción: El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre la duración del tratamiento antibiótico empírico inicial y el desarrollo posterior de sepsis tardía, enterocolitis necrotizante (NEC) y muerte en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBP). **Pacientes y Método:** Estudio cuantitativo, transversal analítico, en RNMBP ingresados a UCI neonatal durante un período de 5 años. Se consideró antibioterapia empírica inicial aquella que comenzó desde el nacimiento, sin conocer resultado de hemocultivos. Antibioterapia prolongada se estimó cuando la duración del tratamiento fue ≥ 5 días. Se analizaron variables perinatales, e incidencia de sepsis tardía, NEC confirmada y mortalidad. **Resultados:** Se estudiaron un total de 266 RNMBP, con edad gestacional y peso de nacimiento promedios de $28,8 \pm 2,5$ semanas y 1.127 ± 264 g respectivamente. Recibieron antibioterapia empírica inicial 213 (80,0%), siendo ésta prolongada en el 67,6%. Todos recibieron antibioterapia biasociada. Se pesquisaron 136 episodios de sepsis tardía, siendo los gérmenes más frecuentes el *Staphylococcus coagulasa negativo* y el *Staphylococcus aureus*. Del total de RN con antibioterapia empírica prolongada, hubo 20 casos de NEC confirmada y 15 fallecidos (10,4%) en el grupo analizado. Al comparar el uso de antibioterapia ≥ 5 días versus tratamiento menor de 5 días, se observó una asociación estadísticamente significativa entre la antibioterapia prolongada y sepsis tardía ($p = 0,03$) y además de NEC confirmada ($p = 0,03$), pero no de mortalidad ($p = 0,12$). **Conclusión:** El uso de antibioterapia empírica inicial por 5 días o más se asoció a un riesgo aumentado de sepsis tardía y de NEC, pero no de la mortalidad en RNMBPN.

Palabras clave:

Antibiótico empírico inicial prolongado; sepsis tardía; enterocolitis necrotizante; mortalidad

Abstract

Introduction: The objective of this study is to evaluate the association between the duration of initial empirical antibiotic treatment and the subsequent development of late-onset sepsis, necrotizing enterocolitis (NEC) and death in very low birth weight (VLBW) infants. **Patients and Methods:** Quantitative, cross-sectional, analytical study of VLBW infants admitted to the neonatal ICU were included over a period of five years. Initial empirical antibiotic therapy was that which started immediately after birth, without knowing the results of blood cultures. It was considered prolonged antibiotic therapy when the treatment duration was ≥ 5 days. Perinatal variables, as well as the incidence of late-onset sepsis, confirmed NEC and mortality were analyzed. **Results:** 266 VLBW infants were studied, with an average gestational age and birth weight of 28.8 ± 2.5 weeks and 1.127 ± 264 g respectively. 213 infants received initial empirical antibiotic therapy (80.0%), which was prolonged in 67.6% of cases. All infants received two different antibiotics. 136 episodes of late-onset sepsis were described. The most common pathogens were *coagulase-negative Staphylococcus* and *Staphylococcus aureus*. Among the newborns with prolonged antibiotic therapy, there were 20 cases of confirmed NEC and 15 of the studied infants died (10.4%). When comparing the use of antibiotic therapy during ≥ 5 days versus treatment less than 5 days duration, a statistically significant association was observed between prolonged antibiotic therapy and late-onset sepsis ($p = 0.03$) and confirmed NEC ($p = 0.03$), but not of mortality ($p = 0.12$). **Conclusion:** The use of empirical antibiotic therapy for five days or more was associated with an increased risk of late-onset sepsis and NEC, but not of mortality in VLBW infants.

Keywords:

Prolonged initial empirical antibiotic; late-onset sepsis; necrotizing enterocolitis; mortality

Introducción

Los antibióticos se encuentran entre los medicamentos más frecuentemente utilizados en los RN prematuros hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos neonatales¹⁻³. La exposición a los antibióticos en recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) pueden acarrear diversas alteraciones tales como: reducción de la biodiversidad de la microbiota, retraso de la colonización normal del tracto gastrointestinal y/o proliferación de organismos patógenos que pueden ser resistentes a los antibióticos³⁻⁶.

El incremento de organismos potencialmente patógenos, la disminución de la flora intestinal normal, junto con el deterioro en la barrera epitelial intestinal produce una colonización aberrante del tracto gastrointestinal; aumentando el riesgo de invasión de la pared intestinal con translocación, y la producción de citoquinas inflamatorias, todo lo cual puede desencadenar en sepsis nosocomial, enterocolitis necrotizante (NEC) y secundariamente la muerte³⁻⁸.

En los últimos años algunos reportes han descrito en RNMBP la asociación entre tratamiento antibiótico empírico inicial prolongado y eventos posteriores adversos⁹⁻¹³. Estos estudios han demostrado que el tratamiento antibiótico empírico inicial prolongado ≥ 5 días en RNMBP sin cultivos positivos aumenta el riesgo de desarrollar sepsis tardía, enterocolitis necrotizante y muerte en este grupo de pacientes⁹⁻¹³.

La hipótesis de este estudio fue que la antibiotera-

pia empírica inicial prolongada en RNMBP se asociaría a un incremento en la incidencia de sepsis nosocomial, NEC y/o muerte.

Por no existir información nacional sobre el efecto del uso de antibióticos prolongado empíricos en RNMBP, el objetivo fue determinar el riesgo entre la duración del tratamiento antibiótico empírico inicial prolongado y el desarrollo posterior de sepsis tardía, NEC y/o la muerte en RNMBP cuyos cultivos postnatales fueron negativos.

Pacientes y Método

Diseño

Estudio cuantitativo, de corte trasversal analítico. Se incluyeron todos los RNMBP ingresados a Cuidados Intensivos Neonatales del Servicio de Neonatología del Hospital Guillermo Gran Benavente de Concepción (HGGB) entre el 1 de enero del año 2009 al 31 de diciembre del 2013 (5 años). Se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de los RNMBP con edad gestacional menor a 32 semanas y/o peso de nacimiento menor a 1.500 g, que sobrevivieron más de 7 días, sin desarrollar sepsis precoz y que recibieron tratamiento antibiótico empírico inicial biasado desde el nacimiento. Se excluyeron los neonatos con anomalías congénitas mayores, cromosomopatías y además aquellos transferidos desde otro hospital y con sepsis precoz bacteriológicamente demostrada (hemocultivos y/o LCR positivos).

Tabla 1. Características demográficas y antecedentes perinatales en 213 RNMBPN con tratamiento antibiótico empírico inicial prolongado y no prolongado

	Antibióticos prolongados (n = 144)	Antibióticos no prolongados (n = 69)	p
Edad gestacional (Media ± DS)	27,8 ± 2,0	28,2 ± 2,2	0,52
Peso al nacer (Media ± DS)	1.040 ± 257	1.190 ± 245	0,66
Peso adecuado a la EG, n (%)	97 (85,1)	53 (76,8)	0,20
Sexo masculino, n (%)	88 (61,1)	32 (46,4)	0,06
Corticoides antenatales, n (%)	123 (85,4)	60 (86,9)	0,83
Cesárea, n (%)	101 (70,1)	56 (81,1)	0,10
Apgar 5' ≤ 5, n (%)	13 (9,0)	4 (5,8)	0,59

Definiciones

Se consideró antibioterapia empírica inicial aquella que se inició desde el nacimiento, sin presentar clínica de sepsis, y con hemocultivos y cultivos de LCR negativos a las 72 h de vida. Se estableció antibioterapia empírica inicial prolongada cuando su duración fue de 5 días o más. Se consideró sepsis clínica cuando los cultivos resultaron negativos, pero el RN presentó 3 o más de los siguientes signos: aumento o disminución de la temperatura axilar ($< 36,5^{\circ}\text{C}$ o $> 37,5^{\circ}\text{C}$), letargia, apnea, bradicardia, dificultad respiratoria, distensión abdominal, sangre en deposiciones; aumento de los requerimientos de oxígeno, llene capilar prolongado, hipotensión; asociado a alteraciones de exámenes de laboratorio tales como: hiperglicemia, trombocitopenia $< 150.000/\text{mm}^3$, leucopenia $< 5.000/\text{mm}^3$ o leucocitosis $> 25.000/\text{mm}^3$, PCR: $> 10 \text{ mg/dl}$ ¹⁴⁻¹⁵.

Se consideró sepsis precoz confirmada aquellos casos de sepsis clínica con hemocultivos y/o cultivos de LCR positivos en las primeras 72 h de vida; y sepsis tardía aquellos con sepsis clínica más hemocultivos y/o cultivos LCR positivos después de las 72 h de la vida.

Se consideraron para el estudio sólo aquellos pacientes con NEC confirmadas (etapa \geq II según clasificación de Bell¹⁶). Se definió como Mortalidad neonatal aquella ocurrida durante los primeros 28 días postnatales.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariado en el cual las variables cuantitativas se presentan en media y desviación estándar, mientras que las variables cualitativas se presentan en frecuencia absoluta y relativa porcentual. Para determinar el riesgo entre la duración prolongada (≥ 5 días) y sepsis tardía, NEC confirmada y muerte neonatal, se analizó mediante regresión logística. Se consideró significativo un $p < 0,05$ utilizando software estadístico SPSS versión 19.0.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud de Concepción.

Resultados

Se analizaron un total de 266 RNMBP, con una edad gestacional y peso de nacimiento promedio \pm DS de $28,8 \pm 2,5$ semanas y $1.127 \pm 264 \text{ g}$ respectivamente. De ellos, 131 eran de género masculino (57,7%). Del total de casos evaluados, el 80,1% (213/266) recibieron terapia antibiótica empírica y el 19,9% (53/266) no recibieron antibiótico inicial.

De los 213 RNMBP que recibieron antibioterapia inicial, ésta fue prolongada en el 67,6% de los casos (144/213). En la tabla 1 se visualizan las características demográficas y antecedentes perinatales entre los neonatos que recibieron terapia antibiótica empírica inicial prolongada y no prolongada; no observándose diferencias demográficas ni perinatales entre ellos.

En todos los neonatos que recibieron antibioterapia empírica inicial, ésta fue asociada, siendo el esquema más utilizado ampicilina y amikacina (97%). De los 213 RN con antibioterapia empírica inicial prolongada se pesquisaron 122 episodios de sepsis tardía, de los cuales 80 (65,6%) se comprobaron bacteriológicamente. Se identificaron 96 agentes patógenos dentro de los cuales los más frecuentes fueron el *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* (tabla 2).

Hubo 20 casos de NEC confirmadas; de las cuales la mitad (50%) requirieron intervención quirúrgica. Del grupo total de 213 RNMBP con terapia antibiótica empírica inicial fallecieron 15 (10,4%). Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el uso de antibioterapia empírica inicial prolongada y sepsis tardía ($p = 0,03$), obteniendo un OR de 1,88 más de riesgo

umentado; y con el desarrollo de NEC ($p = 0,03$), con un OR de 9,71 más de incremento en el riesgo; pero no de la mortalidad ($p = 0,12$) (tabla 3).

Discusión

En el Servicio de Neonatología del HGGB, aproximadamente el 80% de los RNMBP recibieron terapia antibiótica empírica inicial, en el período analizado, cuya duración era desconocida. Los antibióticos se encuentran entre los medicamentos más comúnmente prescritos en las unidades de cuidados intensivos neonatales¹⁻². Según Clark¹ los antibióticos más frecuentemente usados en recién nacidos como terapia antibiótica empírica inicial son la ampicilina y gentamicina; similar a lo observado en la población estudiada, con la excepción de la amikacina en reemplazo de la gentamicina. El motivo por el cual en nuestro centro utilizamos desde hace algunos años amikacina en vez de gentamicina, se debe a que el aislamiento microbiológico tiene un porcentaje significativo de bacilos gram negativos no fermentadores y pseudomonas aeruginosa, microorganismos que son más sensibles a la amikacina que a la gentamicina.

En el presente estudio se plantea, al igual que en otras publicaciones^{1,3}, que un porcentaje elevado de recién nacidos prematuros que no tienen sepsis precoz confirmada son innecesariamente expuestos al uso prolongado de antibióticos.

La utilización empírica inicial y prolongada de antibióticos en la población neonatal ha sido descrita previamente como un posible factor de riesgo en el desarrollo de sepsis tardía, enterocolitis necrotizante y muerte⁹⁻¹³. La administración empírica de antibióticos puede inducir una colonización aberrante del tracto gastrointestinal del neonato, mediante la inhibición o erradicación de bacterias protectoras y favorecer la proliferación de microorganismos potencialmente patógenos⁴⁻⁸. Diversas investigaciones han determinado que el crecimiento excesivo de las especies patógenas es mayor después de tres días de exposición a los antimicrobianos^{9,11}.

Cotten y cols⁹ reportaron que la exposición a la terapia antibiótica empírica inicial prolongada mayor o igual a 5 días con hemocultivos negativos, se asoció con un aumento de la probabilidad del resultado combinado de NEC y/o muerte (OR: 1,50 [IC 95%: 1,22-1,83]); sólo de NEC (OR:1,34 [IC95%: 1,04-1,73]) y de muerte (OR: 1,86 [IC95%: 1,45-2,39]) en recién nacidos de extremo bajo peso al nacer (< 1.000 g). Por otra parte, Kuppala y cols¹¹ demostraron que la duración de la terapia antibiótica inicial mayor o igual a 5 días en neonatos prematuros menores de 32 semanas de gestación, con hemocultivos negativos en la primera sema-

Tabla 2. Gérmenes aislados en sepsis tardías confirmadas

Gérmenes aislados	N	(%)
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	37	(38,5)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	(12,5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	(8,33)
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	(7,3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	(5,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	(5,2)
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	(5,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	(5,2)
Otros	12	(12,5)

Tabla 3. Regresión logística de morbilidades asociadas, según tratamiento prolongado de antibióticos empíricos

Morbilidad	OR	IC 95%	p valor
Sepsis tardía	1,88	1,05 - 3,37	0,03
NEC	9,71	1,27 - 74,35	0,03
Muerte	3,35	0,73 - 15,28	0,12

na de vida, se asoció posteriormente a un aumento de sepsis tardía, NEC y muerte¹¹. Otro estudio¹⁰, de casos y controles, evaluó si la exposición a terapia antibiótica inmediatamente después del nacimiento era un factor de riesgo independiente de NEC, encontrando que la mayor duración de la antibioterapia, se asoció a mayor riesgo de sepsis tardía comprobada bacteriológicamente, y de NEC¹⁰, concordante con los resultados de este estudio.

Ting y cols¹⁷, también analizaron la tasa de uso de antibióticos (días de antibióticos / días de hospitalización), y encontraron que un aumento en el 10% de esta tasa se asociaba a mayor riesgo de resultados adversos. Consideraron como resultados adversos la retinopatía del prematuro en etapa 3 o mayor, la mortalidad, y el resultado compuesto (mortalidad y/o morbilidad significativa, como leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar, o retinopatía). También Cantey y cols¹⁸ evaluaron el impacto de la exposición a antibióticos en RNMBP, encontrando que por cada día adicional de antibióticos, después de alcanzada la mejoría clínica, aumentaba el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar, y que ésta fuera de mayor severidad¹⁸. Estudios similares en Egipto¹², Australia¹³ y México¹⁹ también han obtenido resultados concordantes con las publicaciones anteriormente nombradas, confirmando el riesgo que implica la exposición prolongada de antibióticos en RNMBP. Los resultados de

estas publicaciones^{9-13,17-19} son similares a los hallazgos del presente estudio, en el que se observó que la exposición prolongada (≥ 5 días) a antibióticos empíricos desde el nacimiento; aumentó el riesgo de sepsis tardía y NEC, OR = 1,88 y OR = 9,71 respectivamente. Cabe señalar, que en todos estos reportes^{9-13,17-19}, la población estudiada fue de similares características (RN de muy bajo o de extremo bajo peso). Por otro lado destaca una tasa elevada de hemocultivos positivos (65,6%) entre los casos de sepsis clínica tardía en este estudio, siendo el microorganismo más frecuentemente aislado el *Staphylococcus coagulasa negativo*, lo que concuerda con lo reportado en otros estudios^{9,11,13}.

Pese a la robusta evidencia existente en los estudios anteriormente mencionados^{9-13,17-19}, el uso excesivo e inadecuado de antibióticos empíricos es una realidad en muchos centros de salud. Un análisis clínico con una cohorte de 742 neonatos de extremo bajo peso al nacer, con hemocultivos negativos, reportó que el 60% de los neonatos recibió antibióticos empíricos por más de 3 días²⁰, concluyendo que la duración de la terapia antibiótica empírica inicial era una decisión institucional y no basada en signos y síntomas clínicos evidentes de infección²⁰.

Además de las consecuencias que la exposición prolongada a antibióticos puede significar para los neonatos, esta práctica clínica implica un costo importante para los recintos hospitalarios, tanto en insumos como en días de estadía^{1,3,21-22}. Por la información internacional y la obtenida en el estudio actual, no sería razonable ni ético efectuar un estudio prospectivo controlado randomizado, pero si se podría realizar un estudio de casos y controles prospectivo, pero no randomizado, para determinar si el uso de antibióticos empíricos prolongados por 5 días o más se asocia a morbimortalidad. Por tanto, el uso adecuado y fundamentado de antibióticos, especialmente en los RNMBP, es una necesidad tanto clínica como institucional.

En los últimos años se ha generado mayor conciencia respecto al uso responsable de antibióticos, en especial en RNMBP²³. Es así como se han desarrollado distintas estrategias para la reducción en la indicación

y duración de estos tratamientos. Una de ellas es la re-evaluación y adecuación de las guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de sepsis²⁴, o el desarrollo de modelos matemáticos predictivos²² que han logrado disminuir el uso y abuso de los antibióticos.

Recientemente en Chile también se han implementado estrategias para adecuar el uso de antimicrobianos en las unidades de Neonatología²⁵, con lo cual se ha obtenido una reducción tanto en los casos de sepsis tardía, como en los costos asociados²⁵.

En conclusión, el uso de terapia antibiótica empírica inicial ≥ 5 días se asoció a un riesgo aumentado de sepsis tardía y NEC; pero no se encontró asociación con respecto a mortalidad. Es necesario evaluar y monitorear constantemente el uso criterioso de los antibióticos empíricos iniciales en los RNMBP y suspender oportunamente la terapia si los hemocultivos son negativos y la condición clínica del neonato lo permite.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Hauge C, Stålsby Lundborg C, Mandaliya J, Marrone G, Sharma M. Up to 89% of neonates received antibiotics in cross-sectional Indian study including those with no infections and unclear diagnoses. *Acta Paediatr.* 2017;106:1674-83.
- Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Reported medication use in the neonatal intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics.* 2006;117:1979-87.
- Cantey JB, Sánchez PJ. Prolonged antibiotic therapy for "culture-negative" sepsis in preterm infants: it's time to stop! *J Pediatr.* 2011;159:707-8.
- Goldmann DA, Leclair J, Macone A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. *J Pediatr.* 1978; 93:288-93.
- Claude EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J.* 2001; 15:1398-403.
- Thompson PJ, Greenough A, Hird MF, Philpott-Howard J, Gamsu HR. Nosocomial bacterial infections in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr.* 1992; 151:451-4.
- Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet.* 2006; 368: 1271-83.
- Gibbs K, Lin J, Holzman IR. Necrotising enterocolitis: the state of the science. *Indian J Pediatr.* 2007; 74:67-72.
- Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical

- antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123:58-66.
10. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2011;159:392-7.
 11. Kuppala V, Morrow A, Schibler K. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011;159: 720-5.
 12. Abdel Ghany EA, Aliaa A. Empirical antibiotic treatment and the risk of necrotizing enterocolitis and death in very low birth weight neonates. *Ann Saudi Med* 2012;32:521-6.
 13. Shah P, Nathan E, Doherty D, Patole S. Prolonged exposure to antibiotics and its associations in extremely preterm neonates-the Western Australian experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26:1710-4.
 14. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control*. 1988;16:128-40.
 15. Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, Cason S, Ottolini MG. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:430-4.
 16. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol*. 2003;8:449-59.
 17. Ting JY, Synnes A, Roberts A, et al; Canadian Neonatal Network Investigators. Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2016;170:1181-7.
 18. Cantey JB, Huffman LW, Subramanian A, et al. Antibiotic Exposure and Risk for Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*. 2017;181:289-93.
 19. Briones-Lara E, Treviño-Báez J, Caballero-Trejo A, Iruegas-Maeda A, Palacios-Saucedo G, Ramírez-Rosalino M. Exposición prolongada a antibióticos y riesgo de sepsis tardía (ST) en neonatos de 1,000 a < 1,500 g: estudio de cohorte. *Gac Med Mex*. 2015;151:306-12.
 20. Cordero L, Ayers LW. Duration of empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003; 24: 662-6.
 21. Różańska A, Wójkowska-Mach J, Adamski P, et al. Antibiotic consumption in laboratory confirmed vs. non-confirmed bloodstream infections among very low birth weight neonates in Poland. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017; 31:16:20.
 22. Warren S, García M, Hankins C. Impact of neonatal early-onset sepsis calculator on antibiotic use within two tertiary healthcare centers. *J Perinatol*. 2017;37:394-397.
 23. Ramasethu J, Kawakita T. Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22:278-83.
 24. Cotten CM. Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2015;42:195-206.
 25. Urzúa S, Ferrés M, García P, Sánchez A, Luco M. Estrategias para reducir infecciones, uso de antimicrobianos y sus efectos en una unidad de neonatología. *Revista Chilena de infectología*, 2017;34: 99-107.