

Exposición prolongada a antibióticos y riesgo de sepsis tardía (ST) en neonatos de 1,000 a < 1,500 g: estudio de cohorte

Evangelina Briones-Lara^{1*}, Joaquín Treviño-Báez¹, Amílcar Caballero-Trejo¹, Alejandra Iruegas-Maeda¹, Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo² y Martha Cristina Ramírez-Rosalino¹

¹Servicio de Neonatología, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) N.º 23 Hospital de Ginecología y Obstetricia Dr. Ignacio Morones Prieto, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Monterrey, N.L., México; ²Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) N.º 25, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Monterrey, N.L., México

Resumen

Objetivo: Evaluar si la exposición prolongada a antibióticos incrementa el riesgo de ST en recién nacidos (RN) de 1,000 a < 1,500 g. **Métodos:** Estudio de cohorte en RN con sospecha de infección perinatal y supervivencia > 7 días. Cohorte expuesta: RN con antibióticos iniciados el primer día posnatal, con duración > 5 días, hemocultivo negativo y ausencia de datos clínicos de sepsis. Cohorte no expuesta: idénticos, pero con una duración de los antibióticos ≤ 5 días. Se buscaron diariamente datos clínicos y de laboratorio de ST. Respecto al análisis estadístico, se analizó la incidencia, el riesgo relativo (RR) (intervalo de confianza [IC] 95%). Para medir el tiempo para que ocurriera un caso de ST posterior a la exposición, se utilizó la curva de supervivencia de Kaplan-Meier y log-rank. **Resultados:** Se dio seguimiento a 49 pacientes de cada cohorte. La incidencia fue del 33.6%. El tiempo de exposición fue de 839 días/persona en la cohorte expuesta y de 1,291 días/persona en la no expuesta. La exposición prolongada a antibióticos se asoció a mayor riesgo de ST (RR: 21.1; IC 95%: 6.5-68.9; $p = 0.000$). El tiempo libre de ST fue de 17.1 ± 1.1 versus 26.3 ± 0.8 días. **Conclusiones:** El riesgo de ST es mayor en los RN con exposición prolongada a antibióticos e incrementa con los días de exposición.

PALABRAS CLAVE: Sepsis de inicio tardío. Antibióticos.

Abstract

Objective: To determine whether prolonged exposure to antibiotics (> 5 days) increases the risk of late-onset sepsis (LOS) in newborns of 1,000-1,500 g. **Methods:** A cohort study in newborns with suspected perinatal infection, with a survival greater than seven days. The exposed cohort was composed of newborns with antibiotic therapy initiated at first postnatal day, lasting > 5 days, with negative blood cultures before the fifth day of life, and without clinical evidence of sepsis. The non-exposed cohort was identical but with antibiotics stopped before the fifth day of life. Patients were followed daily for clinical and laboratory evidence of LOS. Others risk factors for LOS were analyzed. **Statistical Analysis:** We analyzed the incidence, the relative risk (RR) with 95% CI. To measure the time to occurrence of an event of LOS after exposure, Kaplan-Meier survival curve and log-rank test were used. **Results:** We followed up 49 patients in each group. The incidence was 33.6%. The time of follow-up was 839 vs. 1,291 person-days. Prolonged exposure to antibiotics was associated with a

Correspondencia:

*Evangelina Briones-Lara
División de Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad N.º 23
Hospital de Ginecología y Obstetricia Dr. Ignacio Morones Prieto
Instituto Mexicano del Seguro Social
Av. Constitución y Félix U. Gómez, s/n, 10.º piso
Col. Centro, C.P. 64010, Monterrey, N.L.
E-mail: evangelina.briones@imss.gob.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 22-04-2014
Fecha de aceptación: 07-07-2014

higher risk of LOS (RR: 21.1; 95% CI: 6.5-68.9; $p = 0.000$). The late-onset sepsis-free time was 17.1 ± 1.1 vs. 26.3 ± 0.8 days.

Conclusions: The risk of LOS was higher in newborns with prolonged exposure to antibiotics and increased with the days of exposure. (Gac Med Mex. 2015;151:306-12)

Corresponding author: Evangelina Briones-Lara, evangelina.briones@imss.gob.mx

KEY WORDS: Late-onset sepsis. Antibiotic.

Introducción

La sepsis de inicio tardío ocurre en aproximadamente el 6.2-10% de los RN pretérmino de 34-37 semanas y en > 25% de los RN con muy bajo peso al nacer ($\leq 1,500$ g) que se encuentran internados en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales^{1,2}. Estudios del *National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network* reportan que aproximadamente el 21% de los RN con muy bajo peso al nacer ($< 1,500$ g) desarrollan uno o más episodios de sepsis de inicio tardío confirmada por hemocultivos, con una tasa inversamente proporcional a la edad gestacional (58% en la semana gestacional 22 y 20% en la semana gestacional 28)³. Se define como infección invasiva que se presenta de forma tan temprana como tres días después del nacimiento o tan tardía como 30 días después del mismo⁴. El riesgo de infección aumenta con el bajo peso al nacer, el uso prolongado de catéteres intravasculares y una mayor estancia hospitalaria, y suele asociarse a patógenos del medio ambiente hospitalario⁵⁻⁹.

Debido a las consecuencias devastadoras de no tratar la sepsis, en el 95% de los casos los pediatras inician el tratamiento antibiótico empírico en los primeros días posnatales, y no los suspenden, aunque los cultivos sean negativos¹⁰. Esta práctica es común ante la sospecha de infección intrauterina oculta, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis y/o uso de esteroides antenatales¹¹. Si bien el inicio de esta medida puede ser prudente bajo estas consideraciones, la duración del tratamiento a menudo suele ser arbitraria y no se basa en el resultado del cultivo, sino en la percepción del médico sobre el riesgo de infección. Entre los factores que influyen en la no suspensión de los antibióticos están el reporte tardío de los resultados del hemocultivo y la dificultad técnica para la obtención de muestras adecuadas en RN pretérmino (frecuentemente < 1 ml)^{10,12-14}.

Cotten, et al. reportaron una duración media del tratamiento antibiótico empírico de cinco días y una proporción de RN con tratamiento prolongado del 27-85% por centro¹⁰. Habitualmente, la sepsis neonatal con cultivo positivo se trata con un curso completo de antibióticos,

según los resultados de sensibilidad antimicrobiana. El tratamiento empírico inicial generalmente se realiza con ampicilina y un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera generación^{15,16}. El uso de antibióticos de amplio espectro puede tener consecuencias serias¹⁷: además del potencial para promover resistencia, se asocia a colonización intestinal, aumento del riesgo de colonización por *Candida* spp., con la subsecuente candidiasis invasiva, y mayor riesgo de muerte¹⁷⁻²⁰. En la etapa posnatal temprana, que coincide con la colonización gastrointestinal inicial, el uso de antibióticos también se ha asociado a un incremento de enterocolitis necrozante y mortalidad²¹.

Nuestro estudio se justifica debido a que no existe evidencia hasta el momento de estudios prospectivos que evalúen el verdadero impacto que tiene el uso prolongado de los antibióticos en la incidencia de sepsis de inicio tardío en RN de bajo peso al nacer que presentan factores de riesgo de infección perinatal.

Métodos

Se trata de un estudio con diseño de cohorte en RN prematuros con un peso al nacer de 1,000 a $< 1,500$ g, atendidos en el periodo de agosto de 2012 a febrero de 2013. Se incluyeron RN con factores de riesgo de infección perinatal, inicio de antibiótico en las primeras 24 h y si habían sobrevivido durante más de siete días. Se excluyeron RN con sepsis de inicio temprano sospechada o mostrada activa en el momento del parto, con enterocolitis necrozante en la primera semana de vida, con malformaciones congénitas mayores o procedentes de otra unidad médica. El protocolo fue autorizado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación n.º 1,905 del IMSS y se siguieron los protocolos establecidos por el hospital para acceder a los datos de las historias clínicas.

La cohorte expuesta se definió como RN con terapia antibiótica iniciada el primer día posnatal y con una duración mayor a cinco días, con resultado de hemocultivo negativo antes del quinto día de vida y ausencia de datos clínicos de infección sistémica; y la cohorte no expuesta, como RN con terapia antibiótica

suspendida antes del quinto día de vida, con resultado de hemocultivo negativo y ausencia de datos clínicos de infección sistémica. Se definió como sepsis de inicio tardío la presencia de datos clínicos de infección sistémica que empezaron después del quinto día y hasta los 28 días de vida, con cultivo positivo y/o datos de laboratorio sugestivos de infección, como temperatura $> 38^{\circ}$ o $< 36^{\circ}$, así como taquicardia/bradicardia, taquipnea/bradipnea, alteración en la cuenta de leucocitos y/o plaquetaria, elevación de la sedimentación globular > 20 mm y/o proteína C reactiva < 1.6 mg/100 ml. Se definieron como factores de riesgo de infección perinatal la presencia de infección materna perinatal, la ruptura prematura de membranas, la ruptura prolongada de membranas, el catéter central umbilical, el catéter central percutáneo, el catéter periférico, la cirugía, la colocación de drenajes (*penrose*, paracentesis, toracocentesis, otros), las multipunciones, la intubación endotraqueal, la aspiración laríngea, la nutrición parenteral total, la sonda urinaria, la sonda orogástrica, la sonda intrapleural y el uso de esteroides.

Se revisó diariamente la evolución clínica de los RN hasta la detección de ST o hasta los 28 días de vida si no la presentaron. En caso de presentar datos clínicos de sepsis de inicio tardío, se tomaron estudios de laboratorio y hemocultivo en el momento de la detección, y se inició el tratamiento antibiótico indicado por el neonatólogo tratante. Se analizó como variable independiente la exposición prolongada a antibióticos, definida como aquella con una duración mayor a cinco días. Se analizaron variables como la edad gestacional, el género, el peso al nacer, la vía de nacimiento y la calificación Apgar. Para controlar las fuentes potenciales de sesgo se analizaron como variables confusoras diversos factores de riesgo para infección: infección materna perinatal, ruptura prematura y prolongada de membranas, y exposición a procedimientos invasivos como catéter percutáneo, catéter umbilical, cirugía, colocación de drenajes, ventilación mecánica, aspiración laríngea, sonda urinaria, sonda orogástrica, sonda pleural y nutrición parenteral total. También se analizaron las siguientes variables: cuenta leucocitaria, cuenta plaquetaria, sedimentación globular, proteína C reactiva y tipo de antibiótico utilizado.

Análisis estadístico

Para comparar las características de la población, en el caso de las variables cualitativas (sexo, vía de nacimiento), se utilizaron el RR (IC 95%) y la prueba de χ^2 ; para las variables cualitativas ordinales (peso al

nacer y puntuación Apgar) se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, y para las variables cuantitativas (edad gestacional, peso al nacer), previo análisis de la normalidad de los datos con la prueba de Kolmogorov, se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión y la prueba t de Student o U de Mann-Whitney. Para medir la fuerza de asociación entre el factor de exposición (exposición prolongada a antibióticos) y la variable de desenlace (sepsis de inicio tardío) se midió el riesgo relativo con un IC 95% y la prueba de χ^2 . Para medir el tiempo de exposición a factores de riesgo para sepsis de inicio tardío con y sin exposición prolongada a antibióticos (catéter umbilical, tiempo de uso de catéter percutáneo, tiempo de ventilación mecánica, tiempo de administración de nutrición parenteral y días de estancia hospitalaria previo análisis de la normalidad de los datos con la prueba de Kolmogorov) se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión y la prueba t de Student o U de Mann-Whitney. Para medir el tiempo para la ocurrencia del evento de sepsis de inicio tardío posterior a la exposición se utilizó la curva de supervivencia de Kaplan-Meier y *log-rank*. Para el ajuste de las variables confusoras (otros factores de riesgo y la presencia de sepsis) se realizó un análisis de regresión de Cox.

Resultados

En el periodo de agosto de 2012 a febrero de 2013, se dio seguimiento a 49 RN de cada cohorte. En la cohorte expuesta hubo 23 hombres y 26 mujeres, y en la no expuesta, 20 hombres y 29 mujeres ($p = 0.5$). El peso al nacer fue adecuado en 48/49 de los expuestos y en todos los no expuestos; sólo un RN de la cohorte expuesta tuvo un peso grande para la edad gestacional ($p = 0.3$). Predominó la vía de nacimiento por cesárea: 46/49 de los expuestos versus 44/49 de los no expuestos ($p = 0.4$). Ambas poblaciones fueron similares en relación con la edad gestacional; en la cohorte con exposición prolongada a antibióticos se observó menor peso al nacer ($p = 0.01$); el Apgar al minuto con una puntuación de 7 a 10 fue más frecuente en la cohorte no expuesta ($p = 0.03$); la puntuación a los 5 min fue similar en ambas cohortes (Tabla 1).

El tiempo de seguimiento fue de 2,130 días/persona acumulados: 839 días/persona en los expuestos y 1,291 días/persona en los no expuestos. La incidencia de sepsis de inicio tardío en la cohorte expuesta fue del 65.3% frente al 8.1% en la cohorte no expuesta (Tabla 2). Se presentó enterocolitis necrozante en el 24.4% de los casos de la cohorte expuesta frente al

Tabla 1. Características generales de 98 RN prematuros de 1,000 a < 1,500 g con (> 5 días) y sin exposición prolongada a antibióticos (≤ 5 días)

	Exposición a antibióticos > 5 días (n = 49)	Exposición a antibióticos ≤ 5 días (n = 49)	p	RR (IC 95%)
Edad gestacional (semanas)	30.7 ± 1.3	30.9 ± 0.7	0.4	–
Peso al nacer (g)	1,269.6 ± 1,61.7	1,348.1 ± 1,38.1	0.01	–
Apgar al minuto				
0-3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.03	2.9 (1.0-7.8)
4-6	16 (32.7%)	7 (14.3%)		
7-10	33 (67.3%)	42 (85.7%)		
Apgar a los 5 min				
0-3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.1	–
4-6	2 (4.1%)	0 (0.0%)		
7-10	47 (95.9%)	49 (100.0%)		

Tabla 2. Riesgo de sepsis de inicio tardío y enterocolitis necrozante en 98 RN prematuros de 1,000 a < 1,500 g con (> 5 días) y sin exposición prolongada a antibióticos (≤ 5 días)

	Exposición a antibióticos > 5 días (n = 49)	Exposición a antibióticos ≤ 5 días (n = 49)	p	RR (IC 95%)
Sepsis de inicio tardío	32 (65.3%)	4 (8.1%)	0.000	21.1 (6.5-68.9)
Enterocolitis necrozante	12 (24.4%)	2 (4.0%)	0.004	7.6 (1.6-36.1)

4.0% de la no expuesta (Tabla 2). El grado de enterocolitis necrozante fue: IA (2/2), IB (2/0), IIA (2/0) y IIIB (1/0). En la cohorte expuesta se obtuvieron 12 hemocultivos positivos: *Klebsiella pneumoniae* (1), *Enterobacter* spp. (4), *Pseudomonas* spp. (1), *Staphylococcus coagulans* negativos (5) y *Candida* spp. (1) y en la cohorte no expuesta no se obtuvo ninguno.

Los pacientes con exposición prolongada a antibióticos (> 5 días) y sepsis de inicio tardío mostraron significativamente más días de uso de catéter umbilical ($p = 0.000$) y catéter percutáneo ($p = 0.000$), mayor número de catéteres instalados ($p = 0.000$) y más días de ventilación mecánica ($p = 0.000$), de nutrición parenteral y de estancia hospitalaria ($p = 0.00$) que los pacientes con exposición a antibióticos ≤ 5 días (Tabla 3).

Los resultados de los estudios de laboratorio realizados al inicio del estudio también mostraron más anormalidades en el grupo con antibióticos prolongados: cifra leucocitaria: 18,600 versus 9,780 cel/mm³ ($p = 0.000$); neutrófilos: 11,000 versus 4,930 cel/mm³ ($p = 0.000$); plaquetas: 252,000 versus 247,000 plaquetas/mm³

($p = 0.9$); sedimentación globular: 6.5 versus 4.0 mm/h ($p = 0.5$); proteína C reactiva: 1.0 versus 0.5 mg/100 ml ($p = 0.000$).

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier (Fig. 1) muestra que el tiempo transcurrido para la ocurrencia de un evento de sepsis de inicio tardío fue significativamente diferente entre ambos grupos ($p < 0.001$). La separación de ambas cohortes se hizo más pronunciada a partir del día 9, cuando aparecieron los primeros casos de ST, y alcanzó el máximo riesgo en el día 17, momento en que se estabilizó hasta el final del seguimiento (Tabla 4). El tiempo libre sepsis de inicio tardío fue de 17.1 ± 1.1 versus 26.3 ± 0.8 días ($p < 0.000$). No se presentaron defunciones durante el seguimiento en ambas cohortes.

Respecto a las variables consideradas como factores de riesgo para el desarrollo de ST (Tabla 5), el análisis de regresión de Cox demostró que sólo la exposición a los antibióticos tuvo una diferencia significativa en función del tiempo de exposición.

La razón de la tasa de incidencia fue de 11.1/1,000 días/persona y el riesgo atribuible, del 91%.

Tabla 3. Tiempo de exposición a factores de riesgo para sepsis de inicio tardío en una cohorte de 98 RN prematuros de 1,000 a < 1,500 g con (> 5 días) y sin exposición prolongada a antibióticos (≤ 5 días)

	Exposición a antibióticos > 5 días (n = 49)			Exposición a antibióticos ≤ 5 días (n = 49)		
	Con ST (n = 32)	Sin ST (n = 17)	p	Con ST (n = 4)	Sin ST (n = 45)	p
Días con catéter umbilical	11.3 ± 3.8	6.8 ± 4.3	0.000	7.0 ± 2.4	5.8 ± 3.2	0.4
Días con catéter percutáneo	45.0 ± 23.2	16.2 ± 8.7	0.000	20.3 ± 15.1	11.4 ± 9.8	0.1
Ventilación mecánica (días)	11.9 ± 8.7	1.9 ± 2.3	0.000	8.5 ± 10.3	3.8 ± 5.3	0.1
Nutrición parenteral (días)	18.1 ± 7.0	9.3 ± 4.6	0.000	8.8 ± 8.0	6.4 ± 5.2	0.4
Estancia hospitalaria (días)	67.5 ± 22.0	36.5 ± 7.6	0.000	40.3 ± 12.3	36.1 ± 10.6	0.4

Discusión

Aunque la administración de antibióticos empíricos en RN de bajo peso al nacer con factores de riesgo de infección perinatal es común y parece ser una práctica segura, los resultados de este estudio muestran que la relación riesgo/beneficio del uso prolongado de antibióticos puede ser desfavorable. En el presente estudio, la magnitud del riesgo de desarrollar tanto sepsis de inicio tardío como enterocolitis necrotizante tras la exposición prolongada a antibióticos fue alta, pero consistente con lo reportado en otros estudios. Kuppala, et al. analizaron una cohorte retrospectiva de 265 RN de ≤ 32 semanas de gestación y ≤ 1,500 g de peso al nacer, y observaron que la terapia antibiótica prolongada iniciada al nacer estuvo asociada con sepsis de inicio tardío y con la combinación de sepsis de inicio tardío, enterocolitis necrotizante o muerte después de los siete días de vida²¹. En un reporte de Shah, et al., en 216 RN, el uso prolongado de antibióticos estuvo asociado significativamente a ST ($p = 0.01$)²².

Alexander, et al. examinaron retrospectivamente la asociación entre el uso de antibióticos y el riesgo de enterocolitis necrotizante en 124 casos con 248 controles pareados por edad gestacional, peso al nacer y año de admisión. En los sujetos sin bacteremia, cada día de exposición a antibióticos estuvo asociado con un incremento del 20% en el riesgo de enterocolitis necrotizante. De acuerdo con el tiempo de exposición, el riesgo de presentar enterocolitis necrotizante continuó incrementándose con los días de exposición²³.

Para evaluar la duración del tratamiento antibiótico empírico, se realizó un estudio multicéntrico de una cohorte retrospectiva de 790 RN de muy bajo peso al nacer con sospecha o confirmación de sepsis de inicio temprano; se compararon los RN que recibieron

≤ 3 días de tratamiento empírico con los que recibieron ≥ 7 días, y se reportaron 695 niños con cultivo negativo, el 40% de los cuales recibieron antibióticos ≤ 3 días de tratamiento, mientras que el 34% los recibieron ≥ 7 días. La duración del tratamiento estuvo relacionada con factores de riesgo perinatal de sepsis de inicio temprano o por causas de severidad de la enfermedad, incluidos peso al nacer, edad gestacional, sexo, cesárea, uso de ventilador o supervivencia. La mitad de los 30 centros administraron antibióticos después de tres días en el 50% o más de los RN con cultivo estéril, lo cual sugiere que la duración del tratamiento antibiótico empírico en RN con cultivos estériles es una decisión institucional, que no está dictada por indicadores clínicos de la enfermedad. Los RN ≤ 26 semanas de edad gestacional en el momento del tratamiento empírico inicial que recibieron ≥ 7 días de antibióticos tuvieron de promedio más días de estancia hospitalaria (75 vs. 59 días; $p \leq 0.01$) y de uso de

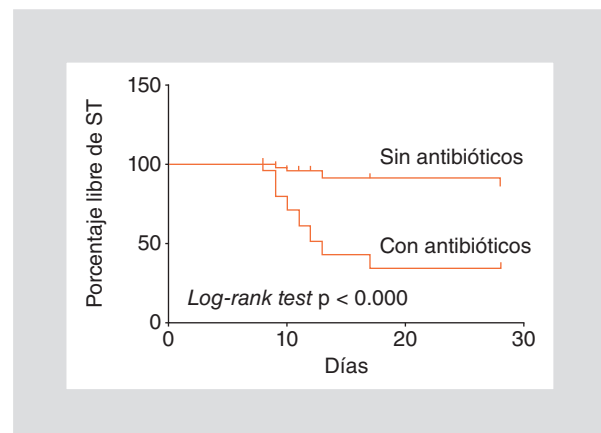


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier sobre el tiempo para la ocurrencia de evento de sepsis de inicio tardío en una cohorte de RN de 1,000 a < 1,500 g con exposición a antibióticos > 5 días en comparación con una cohorte con exposición a antibióticos ≤ 5 días.

Tabla 4. Riesgo de presentar sepsis de inicio tardío en relación con el tiempo de exposición a antibióticos en 98 RN prematuros de 1,000 a < 1,500 g con (> 5 días) y sin exposición prolongada a antibióticos (≤ 5 días)

Días de seguimiento	N.º acumulado de pacientes con sepsis de inicio tardío		p	RR (IC 95%)
	Con antibiótico prolongado (n = 49)	Sin antibiótico prolongado (n = 49)		
6	0	1	0.3	–
7	0	2	0.1	–
8	2	3	0.5	0.6 (0.1-4.0)
9	10	3	0.03	3.9 (1.0-15.3)
10	14	4	0.009	4.5 (1.3-14.8)
11	19	4	0.000	7.1 (2.2-23.0)
12	23	4	0.000	9.9 (3.1-31.9)
13-16	28	4	0.000	15.0 (4.6-48.2)
17-28	32	4	0.000	21.1 (6.5-68.8)

Tabla 5. Análisis de regresión de Cox para determinar la influencia de cada uno de los factores de riesgo en el desarrollo de sepsis de inicio tardío en una cohorte de RN prematuros de 1,000 a < 1,500 g con (> 5 días) y sin exposición prolongada a antibióticos (≤ 5 días)

						IC 95% para RR		
						RR	Inferior	Superior
		Coeficiente	EE	Wald	p			
Paso 1	Antibióticos prolongados (> 5 días)	2.245	0.535	17.581	0.000	9.442	3.306	26.968
Variables que no están en la ecuación*								
						Puntuación	gl	p
Paso 1	Ruptura prolongada de membranas					0.057	1	0.680
	Procedimientos invasivos					0.083	1	0.773
	Tubo endotraqueal					1.544	1	0.126
	Aspiración laríngea					0.598	1	0.267
	Sonda orogástrica					0.814	1	0.296
	Catéter central					0.170	1	0.680
	Catéter umbilical					0.075	1	0.664
	Catéter percutáneo					1.271	1	0.226
	Cirugía						0	0.590
	Nutrición parenteral					0.367	1	0.446

* χ^2 residual: 5.933 con 10 gl; p = 0.821

ventilador (31 vs. 26 días; $p \leq 0.05$) que los niños que recibieron tres días o menos²⁴.

De forma consistente con lo anterior, el presente estudio fortalece la evidencia de la asociación de un mayor nú-

mero de días con catéter, más tiempo de ventilación mecánica asistida y más días de estancia hospitalaria con el desarrollo de ST. No obstante, el análisis de regresión de Cox no demostró que sólo la exposición a antibióticos

durante más de cinco días, y no la presencia de los factores de riesgo de sepsis, influyera en el desarrollo de sepsis de inicio tardío. También se puede concluir que si se eliminara el riesgo de administrar antibióticos durante más de cinco días en los RN en los que se demuestre la ausencia de infección, se podría evitar el 91% de los casos de sepsis, riesgo atribuible encontrado.

Aunque puede ser prudente suspender los antibióticos para muchos RN prematuros con sospecha de sepsis temprana cuando los cultivos son negativos, el propósito no es restringir la duración del tratamiento antibiótico en RN muy prematuros, pues existen limitaciones en las muestras de sangre y la cobertura con antibióticos en la madre antes del parto puede influir en la sensibilidad de los cultivos²¹.

La fortaleza de este estudio se soporta en el diseño del mismo: a diferencia de los estudios publicados hasta el momento, es prospectivo y permite una evaluación longitudinal diaria y estricta de los RN para la detección de datos clínicos y de laboratorio de ST. No obstante, es importante reconocer que puede existir un sesgo de causalidad, ya que la cohorte que requirió antibióticos prolongados podría tener de inicio una mayor propensión a la sepsis o incluso tener sepsis en incubación. Como puede observarse en la tabla 1, los RN con mayor exposición a antibióticos tuvieron pesos y Apgar significativamente menores. Si de inicio tenían mayor incidencia de sepsis en incubación, obviamente se les administraron más antibióticos y durante más tiempo. Este sesgo sólo podría evitarse con un estudio de asignación aleatoria, que, debido a la población en riesgo, sería difícil tener.

El análisis mediante la curva de Kaplan-Meier permite observar gráficamente que el riesgo máximo para que ocurra un evento de sepsis de inicio tardío se encuentra entre los días 9 y 17 de exposición a antibióticos; sin embargo, la evidente amplitud del IC en el RR sobre la probabilidad de desarrollar ST en la cohorte expuesta podría sugerir la necesidad de aumentar el tamaño de la muestra, si bien en el análisis de regresión de Cox esta amplitud se reduce.

En conclusión, este estudio reafirma los hallazgos de otros estudios sobre el riesgo elevado de sepsis de inicio tardío con el uso prolongado de antibióticos (> 5 días) en RN de bajo peso al nacer. Con estos resultados, los pediatras deben considerar las limitaciones de los estudios publicados en el momento de decidir suspender los antibióticos en los RN con hemocultivos negativos que evolucionan sin datos clínicos ni de laboratorio de infección sistémica, con la consecuente vigilancia estrecha de los mismos.

Bibliografía

1. Tsai MH1, Hsu JF, Chu SM, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(1):e7-e13.
2. Rubin LG, Sanchez PJ, Siegel J, Levine G, Saiman L, Jarvis WR. Evaluation and treatment of neonates with suspected late-onset sepsis: a survey of neonatologists' practices. *Pediatrics*. 2002;110(4):e42.
3. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin N Am*. 2013;60(2):367-89.
4. Smith PB; Benjamin DK. Clinical Approach to the Infected Neonate. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and practice of pediatric infectious disease*. Nueva York: Churchill Livingstone; 2003. p. 536-8.
5. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996;129(1):63-71.
6. Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. En: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Filadelfia: WB Saunders; 2006. p. 247-95.
7. Edwards MS, Baker CJ. Bacterial infections in the neonate. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and practice of pediatric infectious disease*. Nueva York: Churchill Livingstone; 2003. p. 536-42.
8. Bonadio WA, Hennes H, Smith D, et al. Reliability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(2):111-4.
9. 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(5):430-4.
10. 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(1):58-66.
11. Samanta S, Farrer K, Breathnach A, Heath PT. Risk factors for late onset gram-negative infections: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F15-8.
12. 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(5):430-4.
13. Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, Stager CE, Hansen TN. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics*. 2000;105(3 Pt 1):523-7.
14. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr*. 1996;129(2):275-8.
15. 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(6):1979-87.
16. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics*. 2006;117(1):67-74.
17. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very-low-birth-weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics*. 2002;109(1):34-9.
18. Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, Garges HP, Steinbach WJ, Clark RH. Mortality following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. *J Perinatol*. 2004;24(3):175-80.
19. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very low birth weight infants. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(3):638-80.
20. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(12):1119-24.
21. Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159(5):720-5.
22. 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(17):1710-4.
23. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 2011;159(3):392-7.
24. 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(9):662-6.