



ARTÍCULO ESPECIAL

Uso (y abuso) de antibióticos en la medicina perinatal



Marcelo Cardetti^a, Susana Rodríguez^{b,*} y Augusto Sola^c

^a *Consejería RED SIBEN, Servicio de Neonatología Clínica y Maternidad, Centro de Endocrinología y Reproducción Humana (CERHU), San Luis, Argentina*

^b *Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN). Docencia e Investigación, Hospital Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina*

^c *Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN)*

Recibido el 5 de mayo de 2020; aceptado el 11 de junio de 2020

Disponible en Internet el 15 de julio de 2020

PALABRAS CLAVE

Antibióticos;
Usos terapéuticos;
Recién nacido;
Sepsis

Resumen

Introducción: El uso racional de antibióticos (ATB) implica que los pacientes reciban ATB adecuados a sus necesidades clínicas, en dosis correctas según sus condiciones individuales, durante el tiempo adecuado y al menor costo para ellos y para su comunidad. La mayor tasa de abuso de ATB ocurre durante el período perinatal, a pesar de que existe evidencia de múltiples efectos negativos a corto y a largo plazo. Además, este abuso se asocia con incrementos en los costos de la atención médica.

Objetivo: Actualizar y reportar la evidencia sobre el uso, abuso y efectos adversos de los ATB en medicina perinatal y las posibles medidas para prevenirlos y, de este modo, mejorar la calidad de los cuidados, los resultados y los costos.

Métodos Revisión y análisis: de la literatura relacionada con el uso de ATB en perinatología hasta febrero de 2020.

Resultados: El abuso de ATB en perinatología oscila entre el 50 y el 70%, y aún más en algunas unidades neonatales. Los efectos adversos incluyen morbilidades agudas, muerte, aumento de resistencia microbiana, alteraciones del microbioma y disbiosis asociadas a complicaciones graves a lo largo de la vida, como infecciones, alergias, trastornos autoinmunes, enfermedades gastrointestinales, artritis, asma, obesidad y tal vez cáncer. Prevenir y disminuir el uso indebido de ATB conducirá a mejorar la salud y a ahorros significativos en el sector sanitario. En solamente 4 unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), con 1.000 admisiones anuales, el ahorro se estima en 230.000 dólares por año.

Conclusión: La necesidad de optimizar la utilización de ATB en la medicina perinatal nunca ha sido más urgente.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: susiro007@gmail.com, susana.rodriguez@siben.net (S. Rodríguez).

KEYWORDS

Antibiotics;
Therapeutic uses;
Newborn;
Sepsis

Use (and abuse) of antibiotics in perinatal medicine**Abstract**

Introduction: The rational use of antibiotics (ATB) implies that patients receive those adequate for their clinical needs, in correct doses according to their individual conditions, during an adequate period of time, and at the lowest cost for them and their community. The highest rate of ATB abuse occurs during the perinatal period, despite the fact that there is evidence of multiple short- and long-term negative effects. Furthermore, this abuse is associated with increased costs of medical care.

Objective: To update and report the evidence on the use, abuse, and adverse effects of ATB in perinatal medicine, and possible measures to prevent them, and thus improve health care outcomes and costs.

Methods: A review and analysis was performed from the literature related to the use of ATB in perinatal medicine up to February 2020.

Results: ATB abuse in perinatal medicine ranges from 50% to 70%, with even higher rates in some neonatal centres. Adverse effects include death, increased microbial resistance, along with microbiome abnormalities and dysbiosis that lead to serious life-long complications such as infections, allergies, autoimmune disorders, gastrointestinal disorders, arthritis, asthma, obesity, and perhaps cancer. Preventing and reducing the abuse of ATB would lead to better health and to significant savings in the health sector. In only 4 neonatal intensive care units, with 1000 admissions per year, savings are estimated at US\$230,000 per year.

Conclusion: The need to optimise the use of ATB in perinatal medicine has never been more urgent.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los antibióticos (ATB) salvan vidas, pero desafortunadamente con frecuencia se usan incorrectamente. La Conferencia de Expertos sobre el Uso Racional de Medicamentos, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Nairobi 1985), definió: «El uso racional de medicamentos requiere que los pacientes reciban medicamentos apropiados para sus necesidades clínicas, en dosis que cumplan con sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor costo para ellos y su comunidad». La OMS estima que más de la mitad de todos los medicamentos se indican de manera inapropiada. Los problemas más importantes son el uso de demasiados medicamentos por paciente («polifarmacia») y el uso inapropiado de antimicrobianos¹. El abuso de ATB es un problema mundial con consecuencias serias para la salud y la economía. En medicina perinatal los usos irracionales de ATB son de importancia por varios motivos: la mujer embarazada, el feto y el recién nacido (RN) se encuentran en una etapa muy vulnerable y durante este período y antes del primer año de vida se encuentra la tasa más alta de abuso de ATB. Entre el 55 y el 65% de las mujeres embarazadas y más del 70% de los RN ingresados en algunas unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) reciben ATB durante sus hospitalizaciones². El abuso de ATB se asocia con resistencia microbiana y alteraciones del microbioma y disbiosis, lo cual, a su vez, se ha relacionado con una mayor duración de la estancia hospitalaria, más mortalidad y diversas enfermedades como infecciones, asma, obesidad, diabetes, aterosclerosis y trastornos

autoinmunes, entre otros, a lo largo de sus vidas. Constituir equipos interdisciplinarios que actúen en forma colaborativa para diseñar e implementar intervenciones efectivas destinadas a la optimización de la utilización de ATB en la medicina perinatal es un desafío que requiere esfuerzos, pero cuyas recompensas pueden ser extraordinarias.

Abuso de antibióticos durante el embarazo

La mayoría de las mujeres embarazadas están expuestas a algún tipo de medicamento durante el embarazo, y los ATB se encuentran entre los más indicados³. De este modo, es frecuente que la mayoría de los fetos en la actualidad hayan estado expuestos a ATB antes del parto.

En la [tabla 1](#) se presentan las causas más frecuentes de indicación de ATB en esta etapa y la evidencia asociada a dichos usos⁴⁻⁹.

Se resumen a continuación algunas condiciones que demuestran el efecto negativo del uso de ATB en el embarazo o intraparto.

La disrupción de la microbiota intestinal del feto y el niño y su efecto en la maduración del microbioma infantil y del adulto son preocupantes, ya que el microbioma materno y el neonatal influyen en la ontogenia de las células inmunes, en la descendencia durante la gestación y en la vida posnatal temprana¹⁰⁻¹⁴. Los roles del microbioma perinatal sobre la inmunidad y la regulación de los procesos normales de desarrollo neurológico son complejos, pero las anomalías en las interacciones microbiota-neuroinmunes durante la vida temprana se asocian con mayor riesgo de atopía

Tabla 1 Indicación de antibióticos durante el embarazo. Indicaciones y evidencia

Corioamnionitis	La razón más frecuente de fiebre no es la corioamnionitis, sino el parto prolongado	Debe tratarse de inmediato con ATB; su duración debe ser lo más corta posible ⁴
Riesgo de parto prematuro	No hay sustento para indicar ATB en mujeres con amenaza de parto prematuro sin signos de infección ⁵	En RPM < 37 semanas, reducción corioamnionitis y prolongación del embarazo. Con amoxicilina clavulánico, ≥ 5 ECN
Infecciones genitales	Alta probabilidad de cultivo vaginal positivo en mujeres asintomáticas, pero no infección patógena	ATB pueden erradicar la vaginosis bacteriana, pero no existe evidencia de disminución de la prematuridad y sus consecuencias ⁶
Infección del tracto urinario	60% de embarazadas tienen leucocituria en ausencia de cualquier complicación infecciosa	Bajo nivel de evidencia sobre el efecto ATB en bacteriuria asintomática en disminuir pielonefritis, parto prematuro y peso al nacer < 2.500 g ⁷
Prevención sepsis neonatal estreptococos del grupo B	Colonización por estreptococos del grupo B 18% (11% al 35%). 50% RN de madres positivas se colonizan y 1% al 2% sepsis por estreptococo grupo B	Limitada evidencia de alta calidad sobre la efectividad de la profilaxis antibiótica intraparto. Administración dirigida de profilaxis ⁸
Profilaxis en cesáreas	La causa más importante de infección posparto es la cesárea ⁹	Una dosis única i.v. es tan efectiva como los regímenes de dosis múltiples

infantil, asma, alergia, obesidad y trastornos neurológicos¹². Un solo ciclo de ATB puede modificar la flora bacteriana produciendo efectos no deseados en el microbioma materno y feto placentario que no vuelven completamente a la línea de base después del tratamiento. La exposición prenatal a ATB durante el segundo o tercer trimestre se ha asociado con una composición alterada del microbioma intestinal del lactante y un mayor riesgo de obesidad infantil. Los niños expuestos tuvieron un 84% más riesgo de obesidad. El desarrollo inmune innato posnatal temprano es impulsado por la microbiota materna durante el embarazo. Interferir con esto puede retrasar o incluso obstruir el proceso natural de impronta inmune. Las enfermedades como los trastornos autoinmunes y alérgicos, incluido el asma infantil, pueden iniciarse durante la infancia, para manifestarse más adelante en la vida. En una cohorte prospectiva de niños cuyas madres recibieron ATB durante el tercer trimestre del embarazo se reportó mayor riesgo de asma.

La prescripción de ATB en mujeres en trabajo de parto prematuro espontáneo con membranas intactas no da beneficios y se ha asociado con un mayor riesgo de parálisis cerebral y deterioro funcional de sus hijos a los 7 años de edad¹⁵.

La profilaxis estreptocócica grupo B con ATB se usa en hasta el 40% de los partos. En los lactantes expuestos a profilaxis se observó una diversidad bacteriana más baja, una menor cantidad relativa de actinobacterias, especialmente *Bifidobacteriaceae*, y una mayor cantidad relativa de proteobacterias en su microbiota intestinal en comparación con los lactantes no expuestos¹⁰.

Además, el uso de ATB durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de hospitalización por infecciones en los primeros 6 años de vida (HR 1,18; IC 95%: 1,17-1,19)¹⁶.

Otra complicación secundaria a ATB es la anafilaxia materna, que puede conducir a la muerte materna y/o afectar la oxigenación fetal con riesgo de encefalopatía

hipóxico-isquémica y daño permanente del sistema nervioso central en el niño.

La exposición prenatal a ATB se ha asociado con un mayor riesgo de epilepsia en la infancia. Entre los niños expuestos prenatalmente la incidencia fue de 117 por 100.000 personas-año, con un riesgo relativo de 1,40 (IC 95%: 1,22-1,61)¹⁷.

Todavía hay muchas incógnitas sobre los efectos negativos de la exposición acumulativa a los ATB durante los períodos más vulnerables del desarrollo humano. El estudio *Fetal Antibiotic Exposure* (FAX) examina esta asociación entre exposición intrauterina a ATB y resultados adversos en la infancia, incluidos el peso corporal, las enfermedades atópicas y los trastornos del espectro autista. La cohorte incluye 223.431 RN del sur de California, y el 66% fueron expuestos a ATB intraútero. El seguimiento a 5 años fue superior al 80%, con múltiples visitas médicas a lo largo del tiempo¹⁸, y se esperan con entusiasmo los resultados finales que abordan preguntas clave sobre las secuelas a largo plazo de la exposición intrauterina a los ATB.

Abuso de antibióticos durante el período neonatal

Los ATB desafortunadamente también se usan mal en la medicina neonatal. La identificación de la sepsis, particularmente la sepsis de inicio temprano, es extremadamente ineficiente. A pesar de lo poco frecuentes que son los cultivos positivos en la UCIN, los ATB son los medicamentos más utilizados, con alta variabilidad entre diferentes unidades.

En un estudio transversal con 326.845 RN el porcentaje de exposición a ATB varió considerablemente (entre el 1,6% al 42,5%) y no se correlacionó con la presencia de infección comprobada¹⁹.

Tabla 3 Conductas clínicas según el riesgo de sepsis

Condición clínica	Riesgo estimado de sepsis	Conducta
Recién nacidos asintomáticos	0,21‰	Observaciones continuas y en serie permiten en estos bebés evitar el uso innecesario de ATB
Recién nacidos con síntomas	11‰	Hemocultivo y ATB empíricos inmediatamente sin demora, con ingreso en la UCIN
Recién nacidos con presentación clínica dudosa	2,6‰	Obtener un hemocultivo y controlar los signos clínicos cada 4 horas durante al menos 24 h sin separar al niño de su madre. El tratamiento con ATB se realizará según los resultados o la persistencia de síntomas sugestivos

Idealmente, el uso de ATB debería orientarse de manera tan precisa que solo los RN con una infección comprobada los reciban, e incluso entonces reciban los de espectro más efectivo²⁰.

La sospecha de sepsis bacteriana neonatal de inicio temprano es uno de los diagnósticos más comunes en la UCIN. El problema es que en extremadamente pocos bebés (1-3%) con sospecha de sepsis de inicio temprano se demostrará que tienen sepsis. Considerar que muchos RN están infectados cuando no lo están conduce al abuso y uso indebido de ATB. Puopolo et al.²¹ han descrito excelentemente el tema del manejo de los RN con sepsis bacteriana sospechada o comprobada, tanto para los RN prematuros como para los nacidos con ≥ 35 semanas de gestación (tabla 2).

Han pasado muchos años desde que los médicos fueron alertados claramente de que la terapia antibiótica prolongada para la sepsis «con cultivos negativos» no es una buena práctica clínica²² y que la utilización inapropiada incluye la falta de uso de antimicrobianos de espectro estrecho cuando es apropiado hacerlo²³. Sin embargo, los informes recientes muestran que los ATB se utilizan ampliamente y con mucha variación entre las UCIN. Por ejemplo, en la red de Canadá la tasa de uso fue superior al 40%, pero varió entre el 20 al 70%². En la red de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN), con 40 UCIN de 10 países latinoamericanos, la administración de ATB > 3 días en RN con hemocultivos negativos se reportó entre el 10 al 92% y hubo asociación entre uso prolongado de ATB y mortalidad.

La evaluación clínica y la evaluación de riesgos, con observaciones continuas y en serie, permiten en estos bebés evitar el uso innecesario de ATB^{24,25} (tabla 3).

Aunque el objetivo de esta revisión no es dar detalles sobre el desafortunado impacto que los marcadores inflamatorios inespecíficos tuvieron sobre el abuso de ATB en la neonatología en todo el mundo, debemos tener en cuenta cuán inexactos son. La procalcitonina, incluso a las 12 h de edad, no es útil para la toma de decisiones clínicas (sensibilidad 83%, especificidad 56%, VPP 32%, VPN 93%)²⁶. Un reciente metaanálisis muestra el «desperdicio» al que ha llevado el uso de la proteína C reactiva (PCR) en la sepsis luego de las 72 h de vida; en 22 estudios, con 2.255 RN, se demostró que la capacidad operativa del test fue muy baja (sensibilidad 0,62, especificidad 0,74), con escaso valor para modificar la probabilidad pretest de sepsis, con un resultado tanto positivo como negativo^{27,28}.

En consecuencia, si se comenzaron los ATB y los hemocultivos son negativos y las determinaciones de laboratorio son normales, es imprescindible suspender los ATB.

En madres con corioamnionitis clínica se ha informado que la incidencia de sepsis temprana en RN es tan baja como del 1‰ al 4-7‰. Por lo tanto, no existe la necesidad de tratar a todos los RN asintomáticos después de un diagnóstico de corioamnionitis²⁹⁻³¹. Si se inician ATB en todos los RN asintomáticos nacidos de madres con corioamnionitis, habría cientos (¿miles?) de ingresos por cada RN con sepsis confirmada por cultivo. Esto es debido al número necesario para tratar extremadamente alto para identificar a un RN con sepsis temprana confirmada; incluso en bebés sintomáticos nacidos de madres con corioamnionitis el número necesario para tratar es alto, de 23 o mayor.

Ha quedado claro que el uso sistemático e inmediato de ATB en la mayoría de las situaciones no está justificado. Las primeras 24 h de vida son claves. ¿Cómo negarle al RN el beneficio de los exámenes clínicos repetidos y detallados? Al hacerlo, no interferiremos con el vínculo materno-infantil y al mismo tiempo podremos determinar rápidamente la necesidad de intervenir³².

En resumen, el uso de ATB sistemáticos e inmediatos en neonatología no está justificado en la mayoría de las situaciones. Existe una necesidad imperiosa de un uso más juicioso de ATB en los RN, lo que desalienta su uso empírico de rutina cuando la sepsis es solo una posibilidad remota.

Todos debemos tratar de contrarrestar el pensamiento arraigado y tradicional y apoyar los cambios en la práctica para garantizar que las mejoras en la salud neonatal sean sostenibles en todas las UCIN del mundo.

Efectos negativos a corto y a largo plazo de los antibióticos durante el período neonatal

La exposición prolongada a los ATB durante el período neonatal se ha asociado con morbilidades significativas, como candidiasis sistémica, enterocolitis necrosante (ECN), sepsis de inicio tardío, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, aparición de microorganismos multirresistentes, alteraciones del microbioma intestinal por muchos años, y también aumento de la mortalidad. Las publicaciones a este respecto han sido numerosas en los últimos años³³. Varios de estos manuscritos reportan un aumento en la mortalidad. En la Red de SIBEN también encontramos asociación entre ATB prolongados excesivos y mortalidad en lactantes con hemocultivos negativos.

Los ATB durante el primer y el segundo año de vida aumentan el riesgo de obesidad infantil en un 10-15%, y también se ha descrito mayor riesgo de asma infantil y otras

Tabla 2 Consideraciones en el manejo de recién nacido (RN) con sospecha de sepsis neonatal bacteriana precoz

La evaluación del riesgo de infección y la decisión de comenzar ATB por sospecha de sepsis precoz debe basarse en la condición clínica del RN

No deben usarse marcadores inflamatorios en RN asintomáticos

Se debe considerar el riesgo/beneficio de la terapia antibiótica empírica

Los bebés nacidos prematuros por cesárea debido a una enfermedad materna no infecciosa o insuficiencia placentaria en ausencia de trabajo de parto, inducción del parto o rotura de membranas tienen un riesgo muy bajo de sepsis precoz

Las anomalías en las pruebas de laboratorio raramente justifican la administración empírica prolongada de ATB

La inestabilidad cardiorrespiratoria persistente es común en los RN prematuros y no es una indicación en sí misma para usar ATB empíricos prolongados

Adaptado de Puopolo et al.²¹.

afecciones alérgicas, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn (7 veces mayor riesgo), artritis idiopática juvenil, tal vez, cáncer intestinal³⁴.

Resistencia a los antibióticos

La introducción de ATB fue uno de los mayores avances médicos del siglo xx. Sin embargo, el mal uso ha resultado en un rápido aumento de la resistencia a los antimicrobianos, y algunas infecciones ahora son muy difíciles de tratar o no se pueden tratar. Según un informe de las Naciones Unidas y otro del Reino Unido, 10 millones de personas al año morirán en todo el mundo por infecciones resistentes a los medicamentos en 2050 si no se realizan modificaciones sustanciales por parte de todos los médicos en las prácticas de prescripción de ATB³⁵.

¿Qué se puede hacer para disminuir el abuso de antibióticos en la medicina neonatal?

Los estudios que examinaron el impacto de los programas de administración de antimicrobianos y las auditorías en las UCIN arrojaron diversas conclusiones sobre su efectividad para mejorar las prácticas de prescripción de ATB^{23,36-41}.

Los ATB más utilizados en medicina neonatal son ampicilina y gentamicina. El inicio de ambos es la recomendación para sospecha de sepsis de inicio temprano, con interrupción en 48-72 h si los cultivos son negativos. Sin embargo, un ejemplo reciente muestra que esto no siempre ocurre, y se reportan no solo una duración media del curso de ATB de $10,8 \pm 7,3$ días, sino también el uso inicial totalmente inapropiado de carbapenem y vancomicina. La adecuación del uso de ATB que incorpora el contexto clínico, las herramientas de diagnóstico, la elección de ATB y la duración de la terapia son elementos claves para la auditoría y la retroalimentación en tiempo real en los programas de mejora de la calidad. Un equipo multidisciplinario puede diseñar e implementar intervenciones eficaces para reducir la utilización de ATB en las UCIN. Los objetivos principales son disminuir la cantidad de bebés que comienzan con ATB y los días de terapia por 1.000 días de paciente, manteniendo o incluso mejorando los resultados de seguridad. Es necesaria una evaluación exhaustiva del consumo de ATB en cada UCIN para identificar e implementar acciones adaptadas a cada centro individual. Por ejemplo, una política de suspensión automática fue efectiva para reducir el número total

promedio de días de ATB por paciente y el número promedio de días de exceso de ATB. Dicha interrupción automática autoriza al equipo del programa a poder suspender los ATB en casos que impliquen una cobertura antimicrobiana inapropiada o una duración excesiva de la terapia. Asimismo, la calculadora neonatal del riesgo de sepsis neonatal precoz es una herramienta eficaz para optimizar la administración de ATB en RN, y se ha asociado con una reducción del tratamiento empírico⁴⁰⁻⁴¹. Su implementación disminuyó de modo significativo los exámenes de laboratorio relacionados con la sospecha de sepsis y permitió una estancia significativamente más corta en la UCIN. Además, esta práctica se asoció con una reducción media en los costos de 207 € por RN admitido⁴¹. La auditoría y la retroalimentación prospectivas diarias produjeron una disminución general del consumo de ATB del 14% entre los RN extremadamente prematuros, pero no se pudo demostrar impacto positivo en la proporción de RN que continuaron con ATB a pesar de los resultados negativos del cultivo ni con la duración de la terapia con ATB.

Finalmente, varias revisiones y metaanálisis han demostrado los beneficios de los programas de administración de antimicrobianos para mejorar las prácticas de prescripción de ATB en pacientes hospitalizados⁴²⁻⁴³.

Impacto económico del abuso de antibióticos

Hay ahorros de costos directos e indirectos al disminuir el uso indebido y el abuso de ATB. Modificar el uso de ATB de primera línea de amplio espectro, más caros, a otros menos costosos, la disminución del número de pacientes en los que se inician los ATB cuando no los necesitan, la interrupción oportuna de los ATB para eliminar su duración prolongada, junto con la posterior disminución de los hemocultivos y las pruebas de laboratorio, y la reducción de la incidencia de infecciones resistentes a los ATB, producen ahorros significativos en costos innecesarios de atención médica. Además, con estas mejoras disminuyen los eventos adversos asociados y la duración de la estancia hospitalaria.

Una evaluación de los gastos en ATB durante la atención médica en Estados Unidos reveló que los gastos totales en ATB fueron del orden de \$9,7 billones: \$6,2 billones en atención ambulatoria y \$3,5 billones durante las hospitalizaciones, y para el período de 6 años 2010-2015 se estimó en \$56 billones⁴⁴.

Si consideramos la reducción de costos reportada de 207 € por RN admitido⁴¹ y la extrapolamos a 3 o 4 UCIN con

1.000 admisiones por año en conjunto, el ahorro sería de 207.000 € (unos 230.000 dólares) solamente en estas unidades.

Conclusiones

Se ha estimado que sin la implementación de restricciones y programas locales en las naciones desarrolladas y en los países de bajos y medianos ingresos, el uso de ATB globales aumentará 3 veces en el 2030. Las proyecciones, suponiendo que no haya cambios en las prácticas clínicas actuales, son de hasta un 200% más de las 42.000 millones de dosis diarias que se estimaron en 2015. ¿Qué podría hacer el equipo de atención médica en medicina perinatal para evitar que esto suceda?

Un enfoque relevante en el uso de ATB en la medicina perinatal ha sido proteger a la madre y al niño de la infección. Y, sin duda, esto mejora los resultados. Sin embargo, dicha protección no debe ocurrir a riesgo de dañar a la madre o al niño no infectado. La construcción de un «equilibrio» en torno al enfoque actual del uso de ATB permitirá un examen sistemático del riesgo y de los beneficios y disminuirá el abuso de ATB.

La indicación médica se define como «la gestión cuidadosa y responsable de algo confiado al cuidado de uno». La administración de antimicrobianos es uno de los tres «pilares» de un enfoque integrado para el fortalecimiento de los sistemas de salud. El CDC viene realizando esfuerzos para mejorar adecuadamente el uso de ATB en entornos hospitalarios y ambulatorios⁴⁵ y han descrito los elementos centrales de la administración de ATB, reconociendo que no existe un enfoque único o universal en todos los entornos. A veces una mejor atención al paciente implica comenzar rápidamente con ATB de amplio espectro, pero otras en evitarlo o suspenderlo. La mejora de la calidad de la medicina perinatal en los países desarrollados y en los de bajos y medianos ingresos en relación con el abuso de ATB nunca ha sido más urgente. Es nuestra responsabilidad en las acciones diarias en cada servicio de obstetricia, en cada maternidad y en cada UCIN.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- De Tejada B. Antibiotic use and misuse during pregnancy and delivery: Benefits and risks. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11:7993–8009.
- Ting JY, Roberts A, Sherlock R, Ojah C, Cieslak Z, Dunn M, et al. Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2019;143:e20182286.
- Andrikopoulou M, Huang Y, Duffy CR, Stern-Ascher CN, Wright JD, Goffman D, et al. Antibiotic use without indication during delivery hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol*. 2019;134:718–25.
- Edwards RK, Duff P. Single additional dose postpartum therapy for women with chorioamnionitis. *Obstet Gynecol*. 2003;102:957–61.
- Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD000246.
- Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. CD000262.
- Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;CD000490.
- Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ, Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of infants at risk for group B Streptococcal disease. *Pediatrics*. 2019;144:e20191881.
- Smaill FM, Grivell RM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD007482.
- Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota — a systematic review. *J Infect*. 2019;79:471–89.
- Zimmermann P, Curtis N. Effect of intrapartum antibiotics on the intestinal microbiota of infants: A systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2018-316659>.
- Pronovost GN, Hsiao EY. Perinatal interactions between the microbiome immunity, and neurodevelopment. *Immunity*. 2019;50:18–36.
- Milliken S, Allen RM, Lamont RF. The role of antimicrobial treatment during pregnancy on the neonatal gut microbiome and the development of atopy, asthma, allergy and obesity in childhood. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18:173–85.
- Coker MO, Hoen AG, Dade E, Lundgren S, Li Z, Wong AD, et al. Specific class of intrapartum antibiotics relates to maturation of the infant gut microbiota: A prospective cohort study. *BJOG*. 2020;127:217–27.
- Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet*. 2008;372:1319–27.
- Miller JE, Wu C, Pedersen LH, de Klerk N, Olsen J, Burgner DP. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and hospitalization with infection in offspring. *Int J Epidemiol*. 2018;47:561–71.
- Nørgaard M, Ehrenstein V, Nielsen RB, Bakketeig LS, Sørensen HT. Maternal use of antibiotics, hospitalisation for infection during pregnancy, and risk of childhood epilepsy: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2012;7:e30850.
- Koebnick C, Tartof SY, Sidell MA, Rozema E, Chung J, Chiu YY, et al. Effect of in-utero antibiotic exposure on childhood outcomes: Methods and baseline data of the Fetal Antibiotic Exposure (FAX) cohort study. *JMIR Res Protoc*. 2019;8:e12065.
- Schulman J, Benitz WE, Profit J, Lee HC, Dueñas G, Bennett MV, et al. Newborn antibiotic exposures and association with proven bloodstream infection. *Pediatrics*. 2019;144:e20191105.
- Cantey JB, Hersh AL. Antibiotic stewardship in the neonatal intensive care unit: Lessons from oxygen. *Pediatrics*. 2019;143:e20183902.
- Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at $\leq 34\frac{6}{7}$ weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142:e20182896.
- Ting JY, Paquette V, Ng K, Lisonkova S, Hait V, Shivanada S, et al. Reduction of inappropriate antimicrobial prescriptions in a tertiary neonatal intensive care unit after antimicrobial stewardship care bundle implementation. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38:54–9.

23. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. Risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr.* 2017;171:365–71.
24. Achten NB, Dorigo-Zetsma JW, van der Linden PD, van Brakel M, Plötz FB. Sepsis calculator implementation reduces empirical antibiotics for suspected early-onset sepsis. *Eur J Pediatr.* 2018;177:741–6.
25. Puopolo KM, Escobar GJ. Neonatal sepsis evaluation: Facing the certainty of uncertainty. *JAMA Pediatr.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019>.
26. Brown JVE, Meader N, Wright K, Cleminson J, McGuire W. Assessment of C-reactive protein diagnostic test accuracy for late-onset infection in newborn infants: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5669>.
27. Cantey JB, Bultmann CR. C-reactive protein testing in late-onset neonatal sepsis: Hazardous waste. *JAMA Pediatrics.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5684>.
28. Good PI, Hooven TA. Evaluating newborns at risk for early-onset sepsis. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66:321–31.
29. Sahni M, Franco-Fuenmayor ME, Shattuck K. Management of late preterm and term neonates exposed to maternal chorioamnionitis. *BMC Pediatr.* 2019;19:282.
30. Hershkovich-Shporen C. Not all newborns born to mothers with clinical chorioamnionitis need to be treated. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;13:1–6.
31. Sloane AJ, Coleman C, Carola DL, Lafferty MA, Edwards C, Greenspan J, et al. Use of a modified early-onset sepsis risk calculator for neonates exposed to chorioamnionitis. *J Pediatr.* 2019;213:52–7.
32. Cantey JB, Huffman LW, Subramanian A, Marshall AS, Ballard AR, Lefevre C, et al. Antibiotic exposure and risk for death or bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2017;181:289–93.
33. Ting JY, Roberts A, Sherlock R, Ojah C, Cieslak Z, Dunn M, et al. Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2019;143:e20182286.
34. Dik VK, van Oijen MG, Smeets HM, Siersema PD. Frequent use of antibiotics is associated with colorectal cancer risk: Results of a nested case-control study. *Dig Dis Sci.* 2016;61:255–64.
35. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017:CD003543.
36. Lu C, Liu Q, Yuan H, Wang L. Implementation of the smart use of antibiotics program to reduce unnecessary antibiotic use in a neonatal ICU: A prospective interrupted time-series study in a developing country. *Crit Care Med.* 2019;47:e1–7.
37. Bolten BC, Bradford JL, White BN, Heath GW, Sizemore JM, White CE. Effects of an automatic discontinuation of antibiotics policy: A novel approach to antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76 Suppl 3:S85–90.
38. Akangire G, Simpson E, Weiner J, Noel-MacDonnell J, Petrikin J, Sheehan M. Implementation of the neonatal sepsis calculator in early-onset sepsis and maternal chorioamnionitis. *Adv Neonatal Care.* 2020;20:25–32.
39. Achten NB, Klingenberg C, Benitz WE, Stocker M, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al. Association of use of the neonatal early-onset sepsis calculator with reduction in antibiotic therapy and safety: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019;173:1032–40.
40. Achten NB, Visser DH, Tromp E, Groot W, van Goudoever JB, Plötz FB. Early onset sepsis calculator implementation is associated with reduced healthcare utilization and financial costs in late preterm and term newborns. *Eur J Pediatr.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-019-03510-9>.
41. Thampi N, Shah PS, Nelson S, Agarwal A, Steinberg M, Diam-bomba Y, et al. Prospective audit and feedback on antibiotic use in neonatal intensive care: A retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2019;19:105.
42. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017:CD003543.
43. Suda KJ, Hicks LA, Roberts RM, Hunkler RJ, Matusiak LM, Schumock GT. Antibiotic expenditures by medication class, and healthcare setting in the United States, 2010-2015. *Clin Infect Dis.* 2018;66:185–90.
44. Klein E, van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *PNAS.* 2018;115:E3463–70.
45. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A practical toolkit. Geneva: World Health Organization; 2019.