



Uso racional de antibióticos en recién nacidos.

- Académico Titular, Dr. Miguel A. Rodríguez Weber. Departamento de Neonatología. Instituto Nacional de Pediatría.
- Académica Titular, Dra. Mercedes Macías Parra. Directora General. Instituto Nacional de Pediatría.

Al realizar una revisión de diversas publicaciones sobre las evidencias en relación al uso racional de los antibióticos en recién nacidos y en las salas de terapia intensiva neonatal, se encontró en general, que sería posible y conveniente hacer un uso más racional de estos medicamentos para evitar consecuencias en los pacientes y atender el uso irracional de los antibióticos en recién nacidos como un importante problema de salud pública.

Aquí se mencionan algunos datos, la mayoría de ellos obtenidos de la revisión de la literatura internacional, incluyendo el “Nivel de evidencia **(NE)** y grado de recomendación” de acuerdo al Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford.

El uso indiscriminado de antibióticos al inicio de la vida puede influir en el incremento de las resistencias bacterianas, condicionar distintas alteraciones en el desarrollo del microbioma, y provocar diversos efectos adversos que pueden asociarse a padecimientos crónicos en etapas posteriores.

La dificultad para realizar el diagnóstico de sepsis neonatal es probablemente la principal causa del “sobre tratamiento” con antibióticos, especialmente en las salas de terapia intensiva y de terapia intermedia neonatal.

En el tratamiento de recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria o con muchos otros síntomas de etiología variable, es común que se prescriban antibióticos de amplio espectro ante la dificultad para descartar el diagnóstico de sepsis. (NE 2B) 1



Las infecciones bacterianas severas en recién nacidos se asocian a la muerte en aproximadamente 400,000 casos en el mundo cada año y en otras ocasiones, pone a los pacientes en riesgo de presentar complicaciones y discapacidades permanentes (NE 2B) **1, 2**

En los recién nacidos con sepsis probada y hemocultivos positivos es indudable que el tratamiento oportuno y adecuado con antibióticos puede salvarles la vida **3, 4** sin embargo, la falta de pruebas diagnósticas específicas para sepsis propicia el uso masivo de antibióticos a pesar del conocimiento de esta situación, los antibióticos siguen siendo los medicamentos más frecuentemente utilizados durante los primeros días de vida (NE 3B) **5**.

Se estima que el 14% de los recién nacidos "pretérmino tardíos", los de término y prácticamente el 90% de los prematuros extremos reciben antibióticos intravenosos, esta exposición a los antibióticos resulta desproporcionada ya que solamente entre el 0.5 y el 2% de los bebés tratados presentan cultivos positivos que demuestran la infección bacteriana. (NE 3A) **6**.

Durante las últimas décadas, el impacto del uso inadecuado y el abuso de los antibióticos en los recién nacidos, se reconoce como uno de los factores importantes para el incremento de las resistencias bacterianas a los antibióticos, lo que constituye un problema de Salud Pública global, además de que la exposición prolongada a los antibióticos durante las primeras semanas de la vida puede incrementar el riesgo de: enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, sepsis tardía y muerte. (NE 2A) **7, 8, 9, 10, 11**.

Por otra parte, la exposición temprana de los recién nacidos a los antibióticos propicia la aparición de futuros problemas de salud, como obesidad, predisposición a problemas alérgicos, asma bronquial, diabetes juvenil, artritis, enfermedad celiaca y enfermedad inflamatoria intestinal. (NE1B) **12, 13, 14**.



Aunque se describen asociaciones casuales entre la exposición temprana a los antibióticos y los cambios en el microbioma, no se ha explicado el mecanismo, sin embargo, existe evidencia creciente en la literatura del papel que juega el microbioma y la genómica, la proteómica y la metabolómica en el proceso de salud.

Se mencionan varios mecanismos en los que pudieran estar involucrados y relacionados los ejes: intestino-cerebro, intestino-pulmón, intestino-piel y su relación con la modulación de la respuesta inmune que se ha reportado como contribuyente en la patogénesis de diversos padecimientos que pueden presentarse en etapas posteriores de la vida (NE2B) **15 – 22**.

Por lo tanto, la disminución de la exposición a los antibióticos en las etapas tempranas de la vida puede reducir el riesgo de presentar padecimientos crónicos en etapas posteriores, y consideramos que es necesario reducir el uso de los antibióticos en estos pacientes para disminuir los riesgos.

Tomando en cuenta que más del 98% de recién nacidos que reciben antibióticos no tienen la comprobación bacteriológica, se tiene un enorme potencial para mejorar la práctica del uso racional de los antibióticos en este grupo de edad.

Actualmente las guías para la toma de decisiones sobre el inicio de tratamiento antibiótico en los primeros días de vida tienen una gran variabilidad entre los distintos países. (NE2B) **24**

No se cuenta con una estrategia única que permita reducir en forma segura la exposición a los antibióticos en el período neonatal y de esa manera mejorar el tratamiento efectivo y eficiente de la infección neonatal. (NE2B) **25**

Existen casos aislados en los que se logró una leve disminución en el uso de antibióticos en recién nacidos, sin que se encontraran incrementos en: los reingresos, ni en la mortalidad atribuible a sepsis durante el período.



También se disminuyó la duración de la duración de la terapia antimicrobiana en los pacientes en quienes no se demostró la infección, sin embargo, se concluyó que es necesario realizar mayores esfuerzos con el fin de reducir el uso innecesario de los antibióticos en este grupo de población, (NE2B) **25, 26**

Conclusiones:

Existen importantes brechas entre instituciones e incluso dentro de las mismas instituciones para el establecimiento y utilización de guías para el uso de antibióticos en recién nacidos. (2B) **27, 28, 29**

En los recién nacidos sin infección, el uso de antibióticos se asoció a un incremento en el riesgo de presentar Displasia Broncopulmonar y uso de antibióticos en etapas posteriores. (2B) **30**

El uso racional de antibióticos en recién nacidos estables (en estado no crítico), especialmente evitando su uso prolongado y la utilización de antibióticos de espectro enfocado de manera específica, puede mejorar el resultado del tratamiento en los pacientes y también mejorar el uso de los antibióticos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

En una revisión sistemática, la búsqueda inicial de 1,223 artículos y 16 estudios originales, solamente en unos cuantos se evaluó el uso de antibióticos en neonatología. Se requiere realizar más estudios al respecto. (NE 1B) **31**

A pesar de los avances tecnológicos y de las evidencias sobre los inconvenientes de tratar con antibióticos a recién nacidos enfermos sin infección comprobada, sigue siendo uso común la indicación de antibióticos de amplio espectro, principalmente aquellos que se encuentran hospitalizados en salas de terapia intensiva neonatal.



Por otra parte, al uso indiscriminado de los antibióticos, se agrega el hecho de que se mantengan por tiempos inadecuados (períodos muy cortos o excesivamente largos), lo que incrementa los riesgos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Martin Stocker, Claus Klingenberg, Lars Navér, Viveka Nordberg, Alberto Berardi, Salhab el Helou, et al. Less is more: Antibiotics at the beginning of life. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38156-7>
2. Perin, J. et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. Lancet Child Adolesc. Health 6, 106–115 (2022).
3. Fleischmann, C. et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. Arch. Dis. Child. 106, 745–752 (2021).
4. Stark, A. et al. Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit and Changes from 2010 to 2018. J. Pediatr. 240, 66–71.e4 (2022).
5. Agyeman, P. K. A. et al. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. Lancet Child Adolesc. Health 1, 124–133 (2017).



6. Giannoni, E. et al. Analysis of antibiotic exposure and early-onset neonatal sepsis in Europe, North America, and Australia. JAMA Netw. Open 5, e2243691 (2022).
7. Dierikx, T. H. et al. Association between duration of early empiric antibiotics and necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter cohort study. Eur. J. Pediatr. 181, 3715–3724 (2022).
8. Vatne, A. et al. Early empirical antibiotics and adverse clinical outcomes in infants born very preterm: a population-based cohort. J. Pediatr. S0022-3476(22), 00851–00854 (2022).
9. Ting, J. Y. et al. Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants. Pediatrics 143, e20182286 (2019).
10. Krediet, T. G. et al. Microbiological factors associated with neonatal necrotizing enterocolitis: protective effect of early antibiotic treatment. Acta Paediatr. Acta Paediatr. Oslo Nor. 1992 92, 1180–1182 (2003).
11. Berkhout, D. J. C. et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter case-control study. Neonatology 114, 277–284 (2018).
12. Reyman, M. et al. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. Nat. Commun. 13, 893 (2022).
13. Dydensborg Sander, S. et al. Association between antibiotics in the first year of life and celiac disease. Gastroenterology 156 2217–2229 (2019).



14. Clarke, S. L. N. et al. Moving from nature to nurture: a systematic review and meta-analysis of environmental factors associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 61, 514–530 (2022).
15. VanEvery, H., Franzosa, E. A., Nguyen, L. H. & Huttenhower, C. Microbiome epidemiology and association studies in human health. *Nat. Rev. Genet.* 24, 109–124 (2023).
16. Brodin, P. Immune-microbe interactions early in life: a determinant of health and disease long term. *Science* 376, 945–950 (2022).
17. Dhariwala, M. O. & Scharschmidt, T. C. Baby's skin bacteria: first impressions are long-lasting. *Trends Immunol.* 42, 1088–1099 (2021).
18. Stevens, J. et al. The balance between protective and pathogenic immune responses to pneumonia in the neonatal lung is enforced by gut microbiota. *Sci. Transl. Med.* 14, eabl3981, (2022).
19. Constantinides, M. G. & Belkaid, Y. Early-life imprinting of unconventional T cells and tissue homeostasis. *Science* 374, eabf0095 (2021).
20. Deshmukh, H. S. et al. The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 sepsis in neonatal mice. *Nat. Med.* 20, 524–530 (2014).
21. Cho, I. et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 488, 621–626 (2012).



22. Radjabzadeh, D. et al. Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. *Nat. Commun.* 13, 7128 (2022).
23. Giannoni, E. et al. Analysis of antibiotic exposure and early-onset neonatal sepsis in Europe, North America, and Australia. *JAMA Netw. Open* 5, e2243691 (2022).
24. Van Herk, W. et al. Variation in current management of term and late-preterm neonates at risk for early-onset sepsis: an international survey and review of guidelines. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 35, 494–500 (2016).
25. Håkon Stangeland Mundal, MD,a Arild Rønnestad, MD, PhD,b,c,d Claus Klingenberg, MD, PhD,f,g Hans Jørgen Stensvold, MD, PhD,b,c Ketil Størdal, MD, PhD,b,e Norwegian Neonatal Network. Antibiotic Use in Term and Near-Term Newborns. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-051339>
26. KN McCarthy, A Hawke, EM Dempsey. Antimicrobial stewardship in the neonatal unit reduces antibiotic exposure. ©2018 Foundation Acta Pædiatrica. Published by John Wiley & Sons Ltd 2018 107, pp. 1716–1721
27. Despoina Gkentzi* and Gabriel Dimitriou. Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: An Update. *Current Pediatric Reviews*, 2019, 15, 47-52
28. Timmy Ho, MD, MPH, a, b Madge E. Buus-Frank, DNP, APRN-BC, FAAN, c, d Erika M. Edwards, PhD, c, e Kate A. Morrow, MS, c Karla Ferrelli, MS, Adherence of Newborn-Specific Antibiotic Stewardship Programs to CDC Recommendations. *PEDIATRICS* Volume 142, number 6, December 2018:e20174322



29. Eirin Esaiassen, Jon Widding Fjalstad, Lene Kristine Juvet, John N. van den Anker and Claus Klingenberg. J Antimicrob Chemother. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis 2017; 72: 1858–1870 doi:10.1093/jac/dkx088.

30. Weiyin Yu, MD,^a Lan Zhang, MD,^{a,b} Shujuan Li, MD, PhD,^a Weili Yan, PhD,^c Ruimiao Bai, MD,^d Zuming Yang, MD, et al. Early Antibiotic Use and Neonatal Outcomes Among Preterm Infants Without Infections. PEDIATRICS Volume 151, number 5, May 2023: e2022059427

31. D.M.D. Lima, R.V. Rezende, L.M.O. Diniz, L.M. Anchieta, R.M. de Castro Romanelli, Evaluation of antimicrobial consumption in the neonatal population undergoing antimicrobial stewardship programmes: a systematic review. [Journal of Hospital Infection 135 \(2023\) 106e118](#)