

## Original

# Malformaciones ano-rectales: cambios en el manejo neonatal en los últimos 22 años

A. RUBIO GRANDA, E. FERNÁNDEZ MORÁN, M. ÁLVAREZ MERINO, L.J. SÁNCHEZ PULIDO, V. ÁLVAREZ MUÑOZ, G. SOLÍS SÁNCHEZ

*Servicios de Neonatología y Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.*

### RESUMEN

**Introducción y objetivos.** Una inspección perineal alterada o el retraso en la expulsión meconial debe hacernos sospechar una malformación anorrectal. El objetivo de este estudio es conocer la incidencia de estas malformaciones, así como el estudio de las características obstétricas y neonatales, diagnósticas y terapéuticas de estos pacientes, y sus complicaciones en los últimos 22 años.

**Material y método.** Estudio descriptivo y retrospectivo incluyendo pacientes con diagnóstico en periodo neonatal de malformaciones anorrectales, excluyendo enfermedad de Hirschsprung, entre 2000-2021. Se establecieron dos periodos temporales para ver posibles cambios (2000-2010 *versus* 2011-2021).

**Resultados.** 27 pacientes, 92,6% varones. Incidencia de 1 caso por cada 5.895 recién nacidos en nuestra región. El 88,9% fueron intervenidos con una mediana de edad de 2 días, precisando ingreso todos ellos durante una mediana de 15 días. El 95,8% recibió antibioterapia (mediana de 6 días), siendo la pauta más utilizada la asociación ampicilina, gentamicina y clindamicina; el 25% precisó ventilación mecánica invasiva (mediana de 1 día) y el 25% sedoanalgesia, tras la intervención; y 17 pacientes precisaron nutrición parenteral (media de 7,6 días). El 16,7% presentó complicaciones a corto plazo (75% infecciosas). A medio-largo plazo, el 37,5% precisó reintervención. No hemos encontrado diferencias significativas en las características

clínicas ni diagnósticas entre los dos periodos temporales analizados.

**Conclusiones.** Las malformaciones anorrectales son una causa relativamente frecuente de obstrucción intestinal en periodo neonatal que requiere un tratamiento multidisciplinar. En los últimos 22 años no hemos encontrado diferencias en cuanto a su incidencia ni en su manejo y resultado.

**Palabras clave:** Cirugía; Malformaciones anorrectales; Neonato; Obstrucción intestinal.

### ABSTRACT

**Introduction and objectives.** An altered perineal inspection or the delay in meconium expulsion should lead us to suspect an anorectal malformation. This study has aimed to know the incidence of these malformations and to study the obstetric and neonatal, diagnostic and therapeutic characteristics of these patients, and their complications in the last 22 years.

**Material and methods.** A descriptive and retrospective study including patients having a diagnosis in the neonatal period of anorectal malformations, excluding Hirschsprung's disease, between 2000-2021. Two time periods were established to see possible changes (2000-2010 versus 2011-2021).

**Results.** 27 patients, 92.6% males, there being an incidence of one case per 5,895 newborns in our region. 88.9% underwent surgery with a median age of 2 days, admission

*Correspondencia:* Dra. Ana Rubio Granda. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Av. Roma, s/n. 33011 Oviedo.  
*Correo electrónico:* anarg59@gmail.com

© 2022 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

being required for a median of 15 days. 95.8% received antibiotic therapy (median of 6 days), the regimen used most being the association of ampicillin, gentamicin and clindamycin; 25% required invasive mechanical ventilation (median of 1 day) and 25% sedated analgesia after the intervention. 17 patients required parenteral nutrition (mean 7.6 days). 16.7% had short-term complications (75% infectious). In the medium to long term, 37.5% required reoperation. We did not find any significant differences in the clinical or diagnostic characteristics between the two time periods analyzed.

**Conclusions.** Anorectal malformations are a relatively frequent cause of intestinal obstruction in the neonatal period that requires multidisciplinary treatment. We have not found differences in terms of its incidence or in its management and outcome regarding the last 22 years.

**Key words:** Surgery; Anorectal malformations; Newborn; Intestinal obstruction.

## INTRODUCCIÓN

La obstrucción intestinal congénita se caracteriza por la presencia, en las primeras horas de vida, de vómitos, distensión abdominal y retraso de la expulsión del tapón meconial<sup>(1)</sup>. Es una entidad con una incidencia de hasta 1 de cada 2000 recién nacidos (RN) vivos<sup>(2)</sup>, siendo las atresias y estenosis intestinales su causa más frecuente<sup>(1)</sup>.

La formación embrionaria del intestino es un proceso complejo que se inicia en la cuarta semana de gestación con la división de tubo digestivo en 3 partes y termina en la duodécima semana con el fin de la organogénesis<sup>(3)</sup>. En este proceso, se encuentran implicados diversos genes que regulan las vías de transducción de señales e interacciones intercelulares<sup>(3)</sup>. La presencia de una alteración en cualquier punto del desarrollo embriológico puede condicionar la presencia de malformaciones.

Las malformaciones anorrectales (MAR) suponen en torno al 41% de todas las obstrucciones intestinales, constituyendo su causa más frecuente<sup>(1)</sup>. Presentan una incidencia de 1 caso por cada 4.000-5.000 RN vivos, siendo esta ligeramente superior en varones<sup>(4)</sup>. La inspección anal o el retraso en la eliminación del primer meconio suelen ser su forma de presentación. El tratamiento es quirúrgico en la mayoría de los casos, con o sin colostomía de descarga, precisando paralelamente un soporte médico neonatal importante<sup>(3)</sup>.

El objetivo de esta revisión es el estudio de la incidencia de malformaciones anorrectales de diagnóstico neonatal, excluyendo enfermedad de Hirschsprung, en el Principado de Asturias durante los últimos 20 años, así como el estudio

de las características obstétricas y neonatales de los pacientes, descripción del proceso diagnóstico y terapéutico llevado a cabo, y de las complicaciones presentes a corto y largo plazo.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo y observacional a partir de la revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de malformaciones anorrectales, excluyendo enfermedad de Hirschsprung, que precisasen ingreso en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Central de Asturias entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2021.

Se establecieron dos periodos de estudio de 11 años con el fin de valorar cambios en sus características clínicas, diagnósticas o terapéuticas: el primero, comprendido entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de enero de 2010 y el segundo entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2021.

Las variables recogidas fueron: fecha de nacimiento, sexo, edad gestacional, peso al nacimiento, tipo de gestación, fecha de diagnóstico, tipo de malformación, tratamiento realizado, cuidados postoperatorios, secuelas a corto y largo plazo.

Para el cálculo de la incidencia, se tuvieron en cuenta solo los pacientes nacidos en el Principado de Asturias, excluyéndose los procedentes de otras Comunidades Autónomas. Se obtuvieron los datos de natalidad del Principado de Asturias a partir de los publicados por el Instituto Nacional de Estadística.

Al realizarse un estudio retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas, no se solicitó consentimiento informado a los pacientes, pero si el permiso del Comité de Ética de Investigación (Cod CEIm PA 2021-561).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa de análisis de datos SPSS 21.0. Para la descripción de la muestra se utilizaron frecuencias y proporciones para variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se calcularon medianas y rangos intercuartílicos (RIC) y medias e intervalos de confianza (IC), según el tipo de distribución de las variables. Para el contraste de hipótesis se utilizó la prueba Chi-cuadrado y exacto de Fisher para variables cuantitativas, U de Mann Whitney para variables cualitativas y el test de Spearman para las correlaciones.

## RESULTADOS

Durante el periodo a estudio se registraron un total de 27 pacientes con diagnóstico de MAR en el periodo neonatal, procediendo dos casos de otra Comunidad Autónoma (Castilla y León).

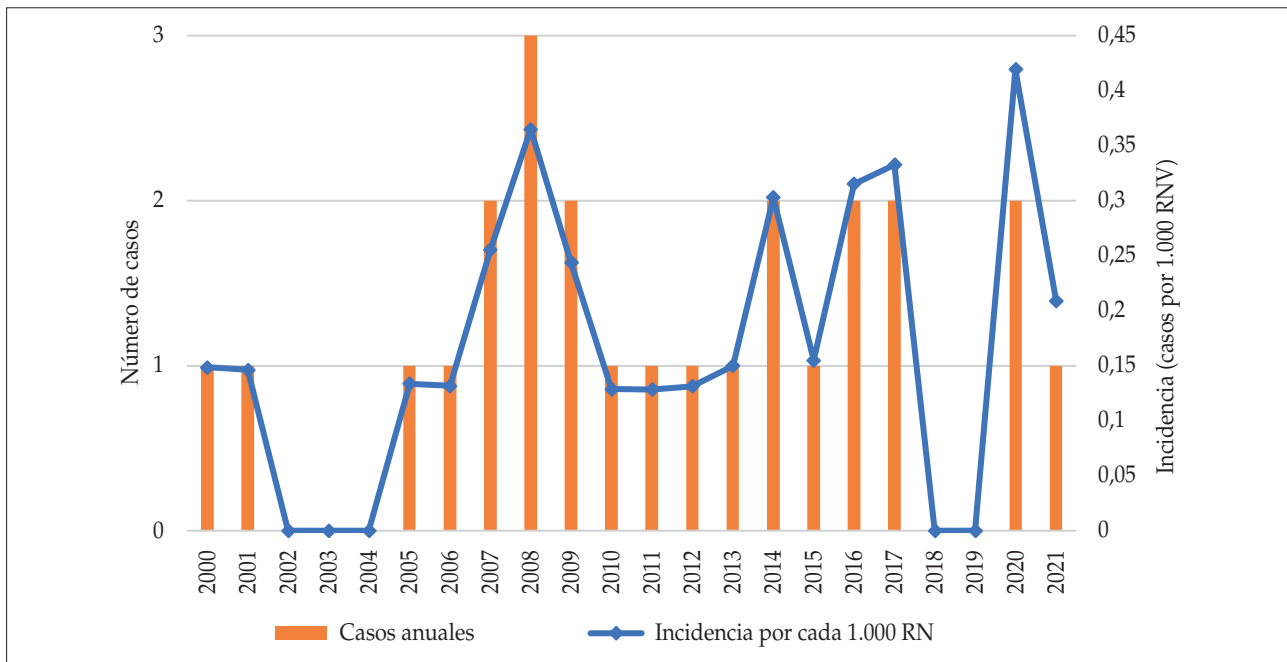


Figura 1. Número de casos e incidencia en el Principado de Asturias.

TABLA I. CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS Y NEONATALES.

<b>Edad gestacional al nacimiento (semanas)</b>	
- Mediana	39
- Rango intercuartílico	36-40
<b>Peso al nacimiento (gramos)</b>	
- Media	3.020
- Intervalo de confianza 95%	2.390-3.480
<b>Prematuridad</b>	
- Número (%)	7 (25,9)
<b>Diagnóstico prenatal</b>	
- Número (%)	5 (16,7)
<b>Tipo de parto (número y %)</b>	
- Eutócico	17 (63)
- Distócico	4 (14,8)
- Cesárea	5 (18,5)
- Desconocido	1 (3,3)

La incidencia calculada fue de un caso por cada 5895 recién nacidos vivos (RNV) en el Principado de Asturias. En la figura 1 se muestra el número de casos por año y la evolución de la incidencia en el Principado de Asturias.

En función del sexo, se observa un claro predominio en varones (92,6% de nuestra muestra), con una incidencia en el Principado de Asturias de 1 caso por cada 3351 RNV varones, frente a 1 caso por cada 36299 RNV mujeres.

Las características obstétrico-neonatales de los pacientes se incluyen en la tabla I. El 29,6% presentaron otras malfor-

TABLA II. TIPOS DE MALFORMACIONES ANORRECTALES.

	N	%
Atresia anal	13	48,1%
Imperforación anal	5	18,5%
Fístula perianal	3	11,1%
Atresia anorrectal	2	7,4%
Malformación esfínter anal	1	3,7%
Estenosis anal	1	3,7%
Fístula vestibular	1	3,7%
Agenesia de recto	1	3,7%

maciones asociadas siendo las más frecuentes las genitourinarias (62,5%), y describiéndose un caso de síndrome de Down y una asociación VACTERL.

El diagnóstico de confirmación de la malformación se produjo en una mediana de 0 días tras el nacimiento (RIC 0-1), siendo las malformaciones y su frecuencia las que se observan en la tabla II.

Se intervinieron quirúrgicamente el 88,9% de los pacientes, no requiriendo cirugía 3: una estenosis anal resuelta con dilataciones, una malformación de esfínter anal que no precisó corrección quirúrgica y una atresia anal por éxitus previo secundario a otras malformaciones asociadas.

TABLA III. INTERVENCIÓN REALIZADA EN FUNCIÓN DEL TIPO DE MALFORMACIÓN

Tipo de malformación	Colostomía cabos separados N (%)	PSARP N (%)	Estimulación anal N (%)
Atresia anal	5 (41,7)	7 (58,3)	0 (0)
Imperforación anal	4 (80)	0 (0)	1 (20)
Fístula perianal	0 (0)	3 (100)	0 (0)
Atresia anorrectal	1 (50)	1 (50)	0 (0)
Fístula vestibular	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Agenesia de recto	0 (0)	1 (100)	0 (0)

PSARP: *anorrectoplastia sagital posterior*

En el momento de la cirugía presentaban una mediana de edad de 2 días (RIC 1-2,7). El tipo de intervención llevado a cabo en función de la malformación se muestra en la tabla III.

En cuanto a los cuidados postoperatorios, el 100% de los pacientes intervenidos precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, durante una mediana de 15 días (RIC 11-24). De estos, el 95,8% precisó tratamiento antibiótico, durante una mediana de 6 días (RIC 5-9), siendo la pauta antibiótica más utilizada la triple terapia con ampicilina, gentamicina y clindamicina (66,7%). El 25% precisaron ventilación mecánica invasiva (VMI) tras la salida del quirófano durante una mediana de un día (RIC 0-3,5), no encontrando asociación ni con el tipo de intervención ( $p=0,591$ ) ni con la prematuridad ( $p=0,29$ ). El 25% precisaron sedoanalgesia, durante una mediana 2,5 días (RIC 1-6,5), encontrando asociación estadística entre este hecho y la necesidad de VMI ( $p=0,011$ ).

La introducción de la nutrición enteral se produjo tras una mediana de 4,5 días (RIC 4-8) tras el nacimiento y de 3 días (RIC 2-5) tras la intervención quirúrgica. El 70,8% de los pacientes precisaron nutrición parenteral tras la intervención durante una mediana de 5 días (RIC 3,5-11,50).

El 16,7% de los pacientes presentaron complicaciones inmediatas de la cirugía, siendo el 75% infecciosas.

Un paciente fue éxitus por complicaciones secundarias a otras malformaciones.

El 37,5% precisaron una mediana de una reintervención (RIC 1-2) tras la cirugía inicial, en todos los casos para cierre de la colostomía y reconstrucción intestinal. El 51,9% de los pacientes presentaron historia posterior de estreñimiento. No se registró ningún caso de incontinencia fecal.

En la tabla IV se puede observar la comparativa entre ambos periodos a estudio. Se observa una estabilidad en el número de casos con un ligero aumento de la incidencia. No se observaron diferencias significativas en cuanto a las caracte-

terísticas obstétrico-neonatales de los pacientes. En cuanto a la intervención, durante el segundo periodo, se realizaron de manera más tardía, si bien el tipo de intervención y el uso de colostomías de descarga se mantuvo estable. En cuanto a los cuidados postoperatorios, no se observaron diferencias, si bien los pacientes comenzaron la nutrición enteral de manera más tardía durante el segundo periodo.

## DISCUSIÓN

Al revisar los 27 pacientes neonatales con malformaciones anorrectales diagnosticados y/o tratados en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante los últimos 22 años, hemos constatado una incidencia estable a lo largo del periodo a estudio, siendo ligeramente inferior a lo descrito en otras series<sup>(3,5)</sup>. Se observa un claro predominio masculino, con una incidencia 10 veces mayor que en mujeres en el Principado de Asturias, al igual que lo descrito en la literatura<sup>(6)</sup>. Esto podría explicarse por el desarrollo en paralelo y en íntimo contacto del tubo intestinal y el aparato genitourinario masculino<sup>(3)</sup>.

Se considera que la etiología de las MAR es multifactorial, combinando factores ambientales y genéticos<sup>(7)</sup>. Si bien hasta el momento no se ha encontrado ninguna mutación genética responsable de esta patología<sup>(8)</sup>, se ha observado asociación frecuente con otro tipo de malformaciones, especialmente las genitourinarias (25-60% de todos los pacientes)<sup>(3,5,6)</sup>, tal y como se ve reflejado en nuestro estudio. Ante un paciente con diagnóstico de una malformación anorrectal es obligatoria la exclusión, de la asociación VACTERL por su frecuente agrupación y potencial gravedad<sup>(3,5,6,9)</sup>. Por tanto, se recomienda la realización de radiografías de columna vertebral, ecografía vertebral, de extremidades, renal y pélvica, ecocardiografía y paso de sonda nasogástrica a todos

TABLA IV. COMPARATIVA ENTRE DECENIOS.

		Periodo 2000-10 (n = 14)	Periodo 2011-21 (n= 13)	p
<b>Datos obstétricos-neonatales</b>				
Varones		14 (100)	11 (78,6)	0,222
Incidencia/1.000 RN		0,15	0,19	0,365
Prematuridad		5 (35,7)	2 (15,4)	0,385
Edad gestacional		38,5 (34,25-40)	39 (37,5-40)	0,402
Peso al nacimiento		3305 (1985-3502)	2920 (2530-3455)	0,375
Diagnóstico prenatal		3 (21,4)	6 (46,2)	0,236
<b>Diagnóstico y cirugía</b>				
Edad al diagnóstico		0 (0-1)	0 (0-1)	0,401
Edad en el momento de la cirugía		1 (1-2)	2 (1-3)	<b>0,041</b>
Colostomía		4 (40)	4 (30,8)	0,222
<b>Cuidados postoperatorios</b>				
Antibioterapia	N (%)	11 (78,6)	12 (92,3)	0,596
	Duración	8 (5-9)	5 (4,25-7,25)	0,151
VMI	N (%)	2 (14,3)	4 (30,1)	0,385
	Duración	2 (1-2)	0,5 (0-4)	0,533
Sedación	N (%)	3 (21,4)	3 (23,1)	1
	Duración	3 (1-3)	2 (1-2)	0,700
Nutrición parenteral	N (%)	7 (53,8)	10 (71,4)	0,411
	Duración	10 (5-15)	4 (2,5-7,5)	0,070
Duración dieta absoluta		4 (3,5-4,5)	8 (4,5-8,5)	<b>0,009</b>
Duración del ingreso		19,50 (9,25-39,75)	14 (11-19,5)	0,458
<b>Complicaciones</b>				
A corto plazo		3 (21,4)	1 (7,7)	0,593
Estreñimiento		5 (38,5)	9 (69,2)	0,267
Éxito		1	0 (0)	0,560

Las variables cualitativas se expresan como número total (N) y porcentaje y las variables cuantitativas en medianas y rangos intercuartílicos. N: número total; RN: recién nacido; VMI: ventilación mecánica invasiva. Nivel de significación:  $p < 0,05$ .

los pacientes con diagnóstico de malformación anorrectal en los primeros días de vida<sup>(4)</sup>.

La realización de una ecografía vertebral es esencial ante un diagnóstico de MAR, puesto que la presencia de malformaciones a nivel vertebral bajo se relaciona con el desarrollo futuro de incontinencia fecal y urinaria<sup>(9)</sup>.

Los exhaustivos controles prenatales realizados en la actualidad hacen que el diagnóstico intraútero de diferen-

tes malformaciones sea cada vez más frecuente. En el caso de las malformaciones anorrectales, la sospecha prenatal es infrecuente, estimándose de en torno al 16%<sup>(10,11)</sup>, porcentaje similar al descrito en nuestra muestra. Este escaso porcentaje parece estar en relación a la mayor dificultad para la visualización de defectos anorrectales bajos, los más frecuentes<sup>(10)</sup>, pudiendo diagnosticarse más del 90% de las malformaciones intermedias o altas<sup>(11)</sup>.



El síntoma guía para el diagnóstico, además de la ausencia de ano por visualización directa, es el retraso de la expulsión del meconio más allá de las primeras 24 horas de vida<sup>(1)</sup>. El diagnóstico suele ser más precoz en varones al presentar de manera más frecuente obstrucciones intestinales completas con una clínica más florida, consistente en vómitos y distensión abdominal<sup>(1,12)</sup>. En mujeres, la frecuente presencia de fístulas rectovaginales, previene la obstrucción intestinal completa siendo la clínica menos marcada y, por tanto, el diagnóstico, más tardío<sup>(12)</sup>. En nuestra serie, no se vieron diferencias en cuanto al momento del diagnóstico en función del sexo, pues en todos los casos se realizó en el primer día de vida, no valorándose las horas exactas al diagnóstico. Además, tan solo se registraron dos casos en mujeres y en ningún de ellos se describió la presencia de fístula rectovaginal.

El tratamiento de elección es quirúrgico<sup>(3,4)</sup>, aunque en algunos casos la estimulación y dilatación anal puede ser suficiente<sup>(4)</sup>. Las técnicas más utilizadas son las anorrectoplastia sagital posterior primaria (PSARP), reservada para aquellos pacientes en los que el recto se encuentra a menos de 1 cm de la piel, y la colostomía de descarga con reconstrucción posterior, utilizada en aquellos pacientes con presencia de meconio en orina o con recto a más de 1 cm<sup>(6)</sup>. Actualmente el abordaje sagital posterior es la técnica quirúrgica de elección, que precisa dilataciones seriadas en el domicilio tras la cirugía<sup>(13)</sup>.

En cuanto a los cuidados postoperatorios, la utilización de antibioterapia profiláctica es mandatoria antes de este tipo de intervenciones<sup>(14)</sup>. Duraciones superiores a 24 horas, no parecen aportar ningún beneficio en la prevención de las infecciones, aunque, al igual que ocurre en nuestra serie, la duración de la antibioterapia terapéutica suele presentar medianas muy superiores<sup>(15)</sup>.

La necesidad de soporte respiratorio durante las primeras horas tras la intervención en la mayor parte de los pacientes hace necesario el ingreso de estos en unidades de Cuidados Intensivos Neonatales<sup>(12)</sup>. Además, todos los pacientes deberán permanecer a dieta absoluta durante 2-5 días con la necesidad secundaria de nutrición parenteral y por tanto canalización de vías venosas centrales<sup>(14)</sup>.

La principal complicación a corto plazo de la intervención será la dehiscencia la herida quirúrgica y las infecciones, tanto locales como sistémicas<sup>(4)</sup>, principal complicación descrita en nuestra serie.

A largo plazo, estreñimiento e incontinencia fecal son las principales complicaciones. En nuestra serie, se observa una alta prevalencia de estreñimiento, aunque probablemente infravalorada al tratarse de un estudio retrospectivo. El estreñimiento debe tratarse de manera proactiva e intensa en estos pacientes para evitar complicaciones posteriores<sup>(4)</sup>.

La principal limitación del estudio es su carácter retrospectivo a partir de la revisión de historias clínicas y la pérdida de seguimiento a lo largo del periodo a estudio de algunos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vargas MG, Miguel-Sardaneta ML, Rosas-Téllez M, Pereira-Reyes D, Justo-Janeiro JM. Neonatal intestinal obstruction syndrome. *Pediatr Ann.* 2018; 47: e220-5.
2. Ogle S, Nichol P, Ostlie D. Atresia y estenosis del duodeno y del intestine. En: Holcomb III, editor. *Holcomb y Ashcraft. Cirugía pediátrica.* 7ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 489-506.
3. Bass L, Wershil B. Anatomía, histología, embriología y anomalías del desarrollo del intestino delgado y grueso. En: Feldman M, editor. *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas.* Barcelona: Elsevier; 2022. p. 551-1579.
4. Rentea R, Levitt M. Atresia anorrectal y malformaciones cloacales. En: Holcomb III, editor. *Holcomb y Ashcraft. Cirugía pediátrica.* 7ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 577-98.
5. Watson T, Elsen O, Müller L-S. Paediatric abdominal imaging. En: Adam A, et al, editores. *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology.* 7ª ed. Poland: Elsevier; 2021. p. 1803-45.
6. Chung D. *Cirugía Pediátrica.* En: Townsend C, et al, editores. *Sabiston. Tratado de cirugía.* 21ª ed. Barcelona: Elsevier; 2022. p. 1844-82.
7. Wang C, Li L, Cheng W. Anorectal malformation: the etiological factors. *Pediatr Surg Int.* 2015; 31: 795-804.
8. Mundt E, Bates MD. Genetics of Hirschsprung disease and anorectal malformations. *Semin Pediatr Surg.* 2010; 19: 107-17.
9. King SK, Krois W, Lacher M, Saadai P, Armon Y, Midrio P. Optimal management of the newborn with an anorectal malformation and evaluation of their continence potential. *Semin Pediatr Surg.* 2020; 29: 150996.
10. Rohrer L, Vial Y, Hanquinet S, Tenisch E, Alamo L. Imaging of anorectal malformations in utero. *Eur J Radiol.* 2020; 125: 108859.
11. Rohrer L, Vial Y, Gengler C, Tenisch E, Alamo L. Prenatal imaging of anorectal malformations - 10-year experience at a tertiary center in Switzerland. *Pediatr Radiol.* 2020; 50: 57-67.
12. Barnes S, Davis P, Brett C. Anesthesia for general surgery in neonates. En: Davis P, editor. *Smith's Anesthesia for Infants and Children.* 10ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 669-708.e12.
13. Ahmad H, Skeritt C, Halleran DR, Rentea RM, Reck-Burneo CA, Vilanova-Sanchez A, et al. Are routine postoperative dilations necessary after primary posterior sagittal anorectoplasty? A randomized controlled trial. *J Pediatr Surg.* 2021; 56: 1449-53.
14. Rothenberg S. Laparoscopic intestinal operations in the neonate. En: Holcomb G, editor. *Atlas of Pediatric Laparoscopy and Thoracoscopy.* 2ª ed. Amsterdam: Elsevier. p. 79-83.
15. Katz S, Banerjee R, Schwenk H. Antibiotic stewardship for the neonatologist and perinatologist. *Clin Perinatol.* 2021; 48: 379-91.