

# Uso temprano de antibióticos en la infancia y obesidad pediátrica: revisión sistemática de la literatura

Laura Jaramillo-Espinosa<sup>1</sup>, Elsa Maria Vasquez-Trespalcios<sup>2\*</sup>, Juan Manuel Alfaro-Velásquez<sup>3</sup>

## Resumen

**Introducción:** La prevalencia de obesidad en el mundo es creciente y específicamente la obesidad en niños se ha convertido en un problema de salud pública que preocupa a varios países. La evidencia ha señalado al uso de antibióticos en la infancia como un factor relacionado con la presencia de obesidad infantil.

**Objetivo:** Analizar sistemáticamente la evidencia reciente acerca de la relación entre el uso temprano de antibióticos en la infancia y la presencia de obesidad infantil.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de Pubmed, Ovid, EBSCO, Lilacs, JAMA pediatrics de estudios observacionales en los últimos diez años que abordaran la relación entre el uso de antibióticos antes de los 24 meses de edad y la obesidad infantil.

**Resultados:** Luego de realizar el tamizaje de los artículos, se seleccionaron 9 para la síntesis cualitativa. Con dos excepciones, los estudios analizados muestran una relación estadísticamente significativa entre el uso temprano de antibióticos y la obesidad o sobrepeso infantil, medido como peso para la edad o mediante el índice de masa corporal y aún con el ajuste por las potenciales variables de confusión, esta asociación permanece siendo estadísticamente significativa, debido a algunos de los diseños epidemiológicos, no se puede verificar la relación de antecendencia temporal de la exposición.

**Palabras claves:** antibacterianos, sobrepeso, obesidad pediátrica, factores de riesgo, índice de masa corporal

## Early use of antibiotics in infancy and pediatric obesity: a systematic review of the literature

### Abstract

**Introduction:** Prevalence of obesity in the world is increasing and specifically obesity in children has become a public health problem concerning several countries. Evidence has pointed to the use of antibiotics in childhood as a factor related to the presence of childhood obesity.

**Objective:** To analyse evidence about the relationship between the early use of antibiotics in childhood and childhood obesity.

**Methods:** A literature search was carried out on scientific databases, such as Pubmed, Ovid, EBSCO, Lilacs, JAMA pediatrics of observational studies published in the last ten years assessing the relationship between the use of antibiotics before 24 months of age and pediatric obesity.

**Results:** Nine of the articles were selected for the qualitative synthesis. With two exceptions, the analyzed studies show a statistically significant relationship between the early use of antibiotics and childhood obesity or overweight, measured as weight for age or through the body mass index and even with the adjustment for potential confounding variables, this association remains statistically significant, due to some of the epidemiological designs, the relationship of temporal antecedence of the exposure can not be verified.

**Key words:** antibiotics, childhood obesity, overweight, risk factor, body mass index

## Introducción

El interés mundial sobre el estudio de la obesidad infantil como problema de salud pública es un hecho creciente. En Estados Unidos, uno de cada tres niños es clasificado con sobrepeso u obesidad<sup>1</sup> y una tendencia similar se observa para otras regiones del mundo<sup>2-4</sup>. En Latinoamérica, la frecuencia de sobrepeso y obesidad está en aumento<sup>5</sup>; aproximadamente 42.5 millones de niños latinoamericanos tienen sobrepeso u obesidad<sup>6</sup>.

Su prevalencia aumenta proporcionalmente con la edad; 22,8% de niños entre 2-5 años, 34,2% en aquellos entre 6-11 años y 34,5% en adolescentes tienen sobrepeso y el 8,4% de niños entre 2-5 años, 17,7% de niños entre 6-11 años y 20,5% de adolescentes son obesos<sup>7</sup>. Esta prevalencia es modificada por factores raciales y socioeconómicos<sup>8-10</sup>.

También se ha observado el aumento de todas las comorbilidades asociadas a la obesidad, como diabetes mellitus tipo

1 Médica. Facultad de Medicina, Universidad CES. Grupo de investigación Observatorio de la Salud Pública

2 Epidemióloga. Facultad de Medicina, Universidad CES. División de Posgrados clínicos. Grupo de investigación Observatorio de la Salud Pública

3 Endocrinólogo pediatra. Clínica CES, Unidad de endocrinología pediátrica. Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad CES

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evasquez@ces.edu.co

Recibido: 09/04/2019; Aceptado: 14/06/2019

Cómo citar este artículo: L. Jaramillo-Espinosa, et al. Uso temprano de antibióticos en la infancia y obesidad pediátrica: revisión sistemática de la literatura. Infectio 2019; 23(4): 357-363

2, dislipidemia, hipertensión, apnea obstructiva del sueño, hígado graso no alcohólico, entre otros que antes se consideraban patologías propias de la edad adulta, significando altos costos para el sistema de salud<sup>7,11</sup>.

Numerosos factores han contribuido al aumento en la prevalencia de obesidad, incluyendo el acceso a alimentos altamente calóricos, aumento en el sedentarismo e incrementos en el uso de medicamentos conocidos por tener una relación con la ganancia de peso<sup>12</sup>. Aún más reciente ha sido el interés por la relación existente entre la microbiota intestinal y algunos desórdenes metabólicos. En donde se ha visto que la microbiota sufre cambios evidentes en los pacientes con obesidad<sup>13,14</sup>.

Uno de los factores que tiene implicaciones en este cambio de la microbiota, es el uso de antibióticos y particularmente durante los primeros meses de vida, cuando la flora es más susceptible de sufrir alteraciones causadas por estímulos ambientales externos<sup>15,16</sup>. Algunos estudios han reportado una disminución en la diversidad microbiana en el intestino de neonatos con alta exposición a los antibióticos en los primeros días postnatales<sup>17-19</sup>, además de la disminución en la expresión de genes relacionados con el sistema inmune<sup>20</sup>.

Actualmente, la investigación sobre los efectos del uso de antibióticos en la etapa neonatal se ha enfocado en analizar su asociación con el desarrollo de ciertas enfermedades; específicamente se ha reportado una asociación entre la exposición neonatal a antibióticos y asma<sup>21</sup>, con un aumento del riesgo principalmente para pacientes sin historia familiar de esta enfermedad<sup>22</sup>. Sin embargo, en estudios con gemelos, dicha asociación disminuye o desaparece<sup>23</sup>.

Otras patologías, como la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca y la diabetes tipo I, en un modelo animal, también se han relacionado con el uso temprano de antibióticos, sin embargo, la relación causa-efecto aún no se puede inferir de estos estudios<sup>24-26</sup>.

Los niños son grandes consumidores de antibióticos, principalmente durante los primeros años de vida<sup>27</sup>. Debido al impacto que pueden tener las infecciones y a su presentación clínica sutil que lleva a los clínicos a usar antibióticos empíricamente para evitar dilatar el tratamiento de las verdaderas infecciones, la exposición a antibióticos es inevitable para muchos neonatos, especialmente para los prematuros<sup>28</sup>. Por todo esto, la evidencia sugiere que el uso temprano de antibióticos puede ser un factor modificable que se debe constituir en una línea de investigación que tenga como fin lograr la reducción de la obesidad infantil.

El objetivo de esta revisión es analizar la literatura científica reciente que existe acerca de la relación entre el uso temprano de antibióticos y la presencia de obesidad infantil.

## Materiales y métodos

Para la realización de esta revisión se recopiló información de artículos científicos publicados entre el año 2008 y el año 2018. La búsqueda bibliográfica se efectuó en bases de datos especializadas: Pubmed, Ovid, EBSCO, Lilacs, JAMA pediatrics.

Los términos Mesh utilizados para la búsqueda fueron: pediatric obesity AND antibiotic use, antibiotic exposure AND pediatric obesity, pediatric obesity AND antibiotic use, childhood obesity AND antibiotic use y en español se utilizaron los descriptores según el Decs (Descriptores de ciencias de la salud): obesidad infantil AND antibióticos.

Se utilizaron los filtros de año de publicación, idioma español e inglés y que los términos de búsqueda estuvieran en el título de la publicación. La tabla 1 muestra las bases de datos, descriptores y referencias recuperadas en la búsqueda bibliográfica.

Como criterios de inclusión, se seleccionaron estudios observacionales, publicados en los últimos 10 años, que evaluaran de forma cuantitativa la relación entre el uso de antibióticos en la infancia y el desarrollo o la presencia de obesidad infantil, en los que la exposición a antibióticos ocurriera antes de los 24 meses de edad y que tuvieran una medición de su índice de masa corporal posterior al tiempo de exposición.

## Resultados

Con los criterios de búsqueda se recuperaron en total 350 artículos. Al eliminar los resultados duplicados entre las diferentes bases de datos y los artículos que no correspondieran a estudios observacionales, se seleccionaron 10 artículos para su revisión, un (1) artículo fue excluido por reportar la relación entre el IMC y el uso temprano de antibióticos en forma de trayectoria, lo que dificultaba su comparación con los demás estudios, sin embargo, en este, también se observa una relación entre la ganancia de peso y el uso temprano de antibióticos, que aumenta con cada ciclo de uso de estos medicamentos<sup>37</sup>. Cada artículo fue evaluado de manera independiente por las dos investigadoras del estudio. Las diferencias se resolvieron por consenso.

La tabla 1 resume los resultados obtenidos con cada una de las estrategias de búsqueda y la figura 1 el proceso de selección.

Se extrajeron los datos de los 9 artículos seleccionados y se analizaron tal como se muestra en la tabla 2.

Se analizó el tipo de estudio, los grupos de comparación, la forma de medición del uso de antibióticos y el tiempo al cual este uso fue valorado, las potenciales variables de confusión por la que se calcularon las medidas de asociación ajustadas y un valor de p o valor de medida de la asociación que comparara los dos grupos.

La mayoría de los estudios valoraron el uso de antibióticos antes del primer año de edad y generalmente midieron el uso del medicamento por registros hospitalarios de dispensación de medicamentos o por autoreporte de los padres del niño.

La mayoría de los estudios son longitudinales en su diseño, solo uno de ellos es de corte transversal.

Existe heterogeneidad en la medición del efecto entre estudios; mientras la mayoría de artículos utilizan el Score Z del índice de masa corporal o del peso para la edad, algunos reportan correlaciones o tasas de ganancia de peso en el tiempo.

Con excepción de Gerber et al<sup>33</sup> y Li et al<sup>36</sup>, todos los estudios analizados encuentran asociación entre el uso temprano de antibióticos y un aumento en el peso para la edad o el índice de masa corporal. Saari et al<sup>31</sup> encuentran esta misma asociación pero solo para los niños de sexo masculino, mientras para las niñas, el resultado del valor de p se encuentra al límite de la significancia estadística.

Los hábitos y medidas de la madre, son variables de ajuste comunes en los estudios. La lactancia materna también se tiene en cuenta, dado su potencial efecto modulador de esta relación. Menos frecuentemente se ajusta por factores socioeconómicos de los padres o del lugar de nacimiento, tipo de seguro de salud y por la presencia de otro tipo de comorbilidades como el asma o la enfermedad diarreica.

El número de ciclos de antibióticos es un factor que se evaluó en todos los estudios.

## Discusión

El papel de la microbiota en la salud y el metabolismo humano es un campo creciente de investigación en los últimos años, y a pesar de que los mecanismos biológicos de esta relación aún no se comprenden totalmente, el conocimiento en esta área ha aumentado aceleradamente<sup>38</sup>. Para algunas patologías, no es claro si la disrupción de la microbiota es la causa o la consecuencia de estos desórdenes, puesto que los datos que apoyan una u otra, son limitados, sobretudo en humanos<sup>39</sup>. Sin embargo, para el caso de la obesidad, una relación causal está más o menos establecida<sup>40-42</sup>. En poblaciones pediátricas, un número alto de bifidobacterias a los seis y doce meses tiene poder predictivo sobre el sobrepeso y la obesidad infantil a la edad de siete años (43). La administración de antibióticos tiene influencia sobre la composición de la microbiota humana, actuando de forma similar a una dieta obesogénica; con altos niveles de leptina, bajos niveles de grelina y péptido YY<sup>44</sup>.

Debido a que actualmente se cuenta con un número importante de estudios que evalúen la exposición temprana a antibióticos y la obesidad en pacientes pediátricos, se realizó la presente revisión sistemática de nueve artículos, con el objetivo de analizar la evidencia disponible sobre el tema.

Se encontró que la mayoría de los estudios reportan una relación estadísticamente significativa entre la exposición antes de los veinticuatro meses de edad y el sobrepeso o la obesidad en pacientes pediátricos. Esta relación se reportó previamente en modelos animales, tratados con amoxicilina y comparados contra un grupo control, observando que tanto el índice de masa corporal como la acumulación de grasa corporal fue significativamente mayor para el grupo que consumió el antibiótico<sup>45</sup>, sumado a esto se encuentra la ganancia evidente de peso que se observa en los animales de granja luego del tratamiento con antibióticos<sup>46</sup>. Esta asociación también ha sido estudiada en sujetos adultos, encontrando la misma relación; para los que se ha intentado explicar desde el punto de vista del mecanismo biológico. El desbalance en la microbiota se ha ligado a través de múltiples mecanismos con el desarrollo de la obesidad; por efectos directos sobre la microbiota o por regulación indirecta de los órganos distales<sup>47</sup>. Este desbalance, puede generar incluso un exceso de 150 kilocalorías de la energía almacenada diariamente<sup>48,49</sup>.

El estudio de Gerber et al<sup>33</sup>. No mostró efectos de la exposición antibiótica temprana en la ganancia de peso de niños entre los dos y cinco años de edad, sin embargo, para este estudio, la información sobre la exposición a antibióticos y la adherencia a la terapia no era suficiente. Li et al en su estudio, tampoco reportó una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a antibióticos y la obesidad infantil, sin embargo, es importante tener en cuenta en el momento de analizar estos resultados, que este estudio analiza separadamente los eventos de infección y consumo de antibióticos, concluyendo que es la infección durante la infancia lo que se asoció con la obesidad infantil y no el consumo de antibióticos en esta gran cohorte de nacimiento.

En un meta-análisis reciente, que evalúa 13 artículos observacionales, se manifiesta que la ventana crítica de exposición a antibióticos en la que se observa un mayor riesgo de sobrepeso, son los seis meses de edad, mientras que las exposiciones posteriores a esta edad, parecen no incrementar el

**Tabla 1.** Bases de datos, descriptores y resultados

Base de datos	Descriptores	Resultados
Pubmed	"Pediatric obesity AND "antibiotic use"	52
	"Antibiotic exposure AND "pediatric obesity"	13
	"Childhood obesity AND antibiotic use"	90
JAMA pediatrics	"Pediatric obesity AND "antibiotic use"	32
LILACS	"Antibióticos AND obesidad pediátrica"	11
	"Antibióticos AND obesidad infantil"	15
EBSCO	"Antibiotic exposure AND "pediatric obesity"	16
	"Antibiotic use AND childhood obesity"	71
Ovid	"Antibiotic AND "pediatric obesity"	52
	"Antibiotic use AND childhood obesity"	50
Total		350

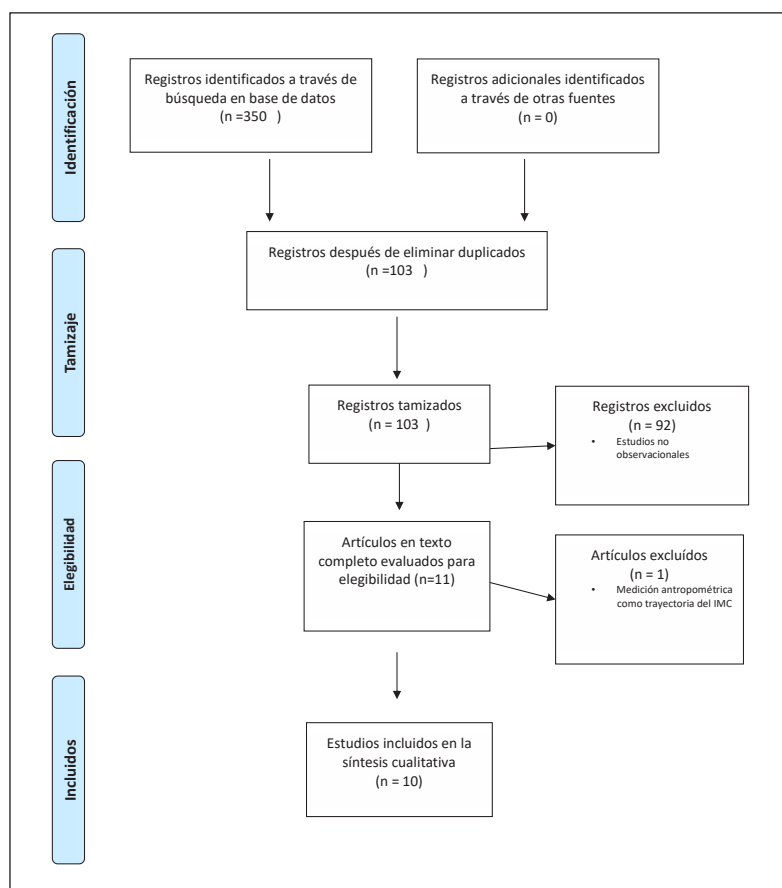


Figura 1. Diagrama Prisma del flujo de selección de los artículos

riesgo<sup>50</sup>. En nuestra revisión, todos los estudios que analizan el uso de antibióticos antes de los seis meses de edad encuentran asociación con un incremento en el índice de masa corporal o en la tendencia al aumento de peso, excluyendo el estudio de Gerber et al<sup>33</sup>, que se discutió previamente y en contraste con lo reportado en el meta-análisis mencionado, las exposiciones posteriores a los seis meses también se asociaron con el sobrepeso o la obesidad infantil cuando se analizan cualitativamente.

Es importante tener en cuenta que la asociación observada entre la exposición temprana a antibióticos y la obesidad o sobrepeso infantil puede estar mostrando un fenómeno de causalidad reversa; en el sentido en que niños con mayor índice de masa corporal pueden tener un mayor riesgo de infecciones durante la infancia que aumenten su exposición a tratamientos antibióticos.

El tipo de antibióticos, que puede presentar variaciones importantes entre estudios, es otro factor a tener cuenta, puesto que el efecto de la adiposidad de cada uno de ellos puede ser diferente<sup>51</sup>.

Con respecto a los confusores que cada uno de los estudios tiene en cuenta para calcular sus medidas ajustadas, es común observar que los hábitos de la madre, la vía del parto, el consumo de medicamentos y algunos factores socioe-

conómicos, son tenidos en cuenta para este análisis por su potencial de afectar la ganancia de peso infantil<sup>52-54</sup>, y lactancia materna por su relación con un peso saludable en los primeros años de vida, sin embargo, es necesario tener en cuenta que el grupo de niños expuestos tempranamente a los antibióticos difiere inherentemente del grupo de niños que nunca ha estado expuesto a antibióticos antes de los dos primeros años de vida, por lo tanto, sus probabilidades de desarrollar sobrepeso u obesidad son diferentes<sup>55</sup>, epidemiológicamente, este efecto se conoce como confusión por indicación<sup>56</sup> y puede conllevar a un error en la interpretación de dichos resultados.

Desde el punto de vista metodológico, los estudios analizados difieren en su diseño, abarcando de estudios descriptivos longitudinales, estudios transversales y estudios de cohorte, lo que debe llamar la atención al momento de interpretar los resultados, puesto que con los diseños retrospectivos o transversales no es posible la verificación de la antecedencia de la exposición como criterio de causalidad y tienen una mayor susceptibilidad a sesgos que los estudios de cohortes. Las perspectivas futuras en este campo implican la realización de estudios observacionales que incluyan medidas del efecto ajustadas por todos los posibles confusores, y sobre todo, el aporte de la investigación básica en el área que permita dilucidar los mecanismos por los que pudiera darse esta posible

**Tabla 2.** Características y resultados de los estudios seleccionados

Autor	Año	Tipo de estudio	Población de estudio		Medición de la exposición	Variables de confusión	Resultados		
			Grupo de estudio	Grupo control			Expuestos	No expuestos	P
Trasande et al <sup>29</sup>	2013	Cohorte de nacimiento	Uso de antibióticos antes de los 6 meses (31,9%)	No uso de antibióticos antes de los 6 meses (68,1%)	Autoreporte de los padres sobre uso de antibióticos antes de los 6 meses	IMC padres, tabaquismo, paridad, estado socioeconómico, nivel educativo, lactancia materna, estilo de vida, comportamiento sedentario, regularidad en el patrón de sueño.	Odds de sobrepeso a los 38 meses OR=1,22. Odds de obesidad a los 38 meses: OR=1,23		Sobrepeso: p=0,029 Obesidad: p 0,097
Azad et al <sup>15</sup>	2014	Cohorte de nacimiento	Uso de antibióticos antes del primer año n= 438 (71,1%)	No uso de antibióticos antes del primer año n= 178 (28,9%)	Registros de prescripción de antibióticos ( uso de antibióticos antes del primer año)	Sexo, vía del parto, peso al nacer, hábitos de la madre, ingresos, hábitos del niño, asma	Prevalencia de obesidad a los 9 años: 32,9% Adiposidad central alta a los 12 años: 37,7%	Prevalencia de obesidad a los 9 años: 20,8% Adiposidad central alta a los 12 años: 25,2%	Prevalencia de obesidad, valor de p=0,003 Adiposidad central alta, valor de p: 0,01
Ville et al <sup>16</sup>	2017	Cohorte	Hijos de mujeres latinas expuestos a antibióticos en los primeros 6 meses	Hijos de mujeres latinas no expuestos a antibióticos en los primeros 6 meses	Exposición de antibióticos en los primeros seis meses por autoreporte materno	Índice de masa corporal materno, peso y talla al nacer, lactancia materna a los seis meses, rápida ganancia de peso y sexo	Odds de la probabilidad de obesidad con respecto a la exposición a antibióticos antes de los 6 meses: OR: 6,15 IC 95%(1,03-36,70)		P= 0,046
Murphy et al <sup>30</sup>	2014	Transversal	Uso de antibióticos antes del primer año (Oscila entre 22% y 76% dependiendo del país)	Niños no expuestos a antibióticos en el primer año	Uso de antibióticos en los primeros 12 meses de vida	Edad, sexo, peso materno, tabaquismo materno, lactancia, estornudo actual, uso temprano de paracetamol, ingreso bruto del país	Asociación entre antibiótico temprano e índice de masa corporal= +0,104 kgm <sub>2</sub> , en niños Asociación entre antibiótico temprano e índice de masa corporal=-0,028 kgm <sub>2</sub> , en niñas		Niños p<0,0007 Niñas p=0,34
Saari et al <sup>31</sup>	2015	Cohorte	Niños expuestos a antibióticos antes de los 24 meses de vida	Niños no expuestos a antibióticos antes de los 24 meses de vida	Exposición de antibióticos durante los primeros 24 meses por reporte de registro de medicamentos	Peso materno, edad, fumar en el embarazo, relación parental, pluralidad, tipo de parto, paridad, peso y medida de nacimiento	Z score del IMC $\diamond$ ajustado por edad en niños: 0,13 SD IC95%(0,07-0,19) Z score del IMC $\diamond$ ajustado por edad en niñas: 0,07 SD IC95%0,01-0,13		Niños: p<0,001 Niñas: p<0,05
Scott et al <sup>32</sup>	2016	Cohorte retrospectiva	Niños expuestos a antibióticos antes de los 24 meses	Niños no expuestos a antibióticos antes de los 24 meses	Cualquier prescripción de antibiótico sistémico hasta los dos años de edad	Año de nacimiento, región geográfica, modo nacimiento, estatus socioeconómico, obesidad en la infancia, diabetes materna, obesidad en otros integrantes de la familia, clase de antibióticos	Obesidad a los 4 años: 6,4%	Obesidad a los 4 años: 5,2%	p<0,001
Gerber et al <sup>33</sup>	2016	Cohorte retrospectiva	Expuestos a antibióticos sistémicos en los primeros 6 meses de vida	No expuestos a antibióticos sistémicos en los primeros seis meses de vida	Uso de antibióticos durante los primeros 6 meses de vida según el registro de prescripción de medicamentos	Sexo, raza, numero de hermanos, seguro médico, año de nacimiento, tipo y número de ciclos de antibiótico	Diferencia en la tasa de ganancia de peso 0.7 IC 95%(-0,1 to 1,5) De niños expuestos a antibiótico en los primeros 6 meses de vida en comparación con los que no estuvieron expuestos		P=0,07
Rogawski et al <sup>34</sup>	2017	Cohorte	Niños expuestos a antibióticos durante los primeros 6 meses	Niños no expuestos a antibióticos durante los primeros 6 meses	Uso de antibióticos durante los primeros 6 meses, según registros de dispensación de medicamentos	Sexo, lugar, duración en días de la terapia antibiótica, sexo, peso y nivel educativo de la madre, lactancia materna, número de episodios de diarrea, otras comorbilidades	Un incremento de 7 días en la duración de la terapia antibiótica se relaciona con un WAZ * de 0,7 IC95%(0,00-0,05) más alto entre 6 y 12 meses, en comparación con niños no expuestos		P<0,05
Bailey et al <sup>35</sup>	2014	Cohorte	Exposición a antibióticos sistémicos antes de los 24 meses (n=69)	No exposición a antibióticos sistémicos antes de los 24 meses (n=31%)	Exposición de antibióticos en los primeros 24 meses según registros de prescripción y autoreporte de los padres	Sexo, raza, etnicidad, tipo de seguro, diagnóstico en los primeros dos años, uso de esteroides, uso de medicamentos antireflujo o esteroides edad a la primera visita, locación, tipo de seguro, diagnósticos en los primeros dos años	Cuatro o más episodios que requirieron antibióticos en comparación con ningún uso RR= 1,11 (1,01-1,21)		P=0,02
Li et al <sup>36</sup>	2017	Cohorte de nacimiento	Niños con infección, expuestos a antibióticos en el primer año de vida (n=138417)	Niños con infección, no expuestos a antibióticos durante el primer año de vida (n= 44250)	Exposición a antibióticos durante el primera año de vida según base de datos de prescripción de medicamentos	Indicación de antibióticos, raza/ etnicidad, factores de riesgo en la madre, lactancia materna, historia reproductiva, bajo peso al nacer	OR 1,01 (0,98-1,04)		p>0,05

$\diamond$  Z score del IMC: Conversión del índice de masa corporal (IMC) que representa cuantas desviaciones estándar se encuentra alejado el IMC de un individuo, del promedio transformado por edad y sexo de una población específica.

\*Z score del peso para la edad: Conversión del peso para la edad que representa cuantas desviaciones estándar se encuentra alejado este indicador de un individuo, del promedio transformado por edad y sexo de una población específica

relación causa-efecto. Además, en el ámbito clínico y dado que los antibióticos son los medicamentos más comúnmente administrados en niños, se debe propender por un uso prudente y con indicaciones claras para su prescripción durante los primeros años de vida, lo que podría redundar en la mitigación del impacto metabólico de estos medicamentos.

## Conclusión

Con dos excepciones, los estudios analizados muestran una relación estadísticamente significativa entre el uso temprano de antibióticos y la obesidad o sobrepeso infantil, medido como peso para la edad o mediante el índice de masa corporal y aún con el ajuste por las potenciales variables de confusión, esta asociación permanece siendo estadísticamente significativa, debido a algunos de los diseños epidemiológicos, no se puede verificar la relación de antecendencia temporal de la exposición.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que en este artículo no se hicieron experimentos con humanos o animales.

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

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Conflictos de interés.** Los autores declaran no tener conflictos de interés

## Referencias

- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* (London, England). 2017;390(10113):2627-42.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England). 2014;384(9945):766-81.
- Keating C, Backholer K, Peeters A. Prevalence of overweight and obesity in children and adults. *The Lancet*. 2014;384(9960):2107-8.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England). 2015;385(9963):117-71.
- Corvalan C, Garmendia ML, Jones-Smith J, Lutter CK, Miranda JJ, Pedraza LS, et al. Nutrition status of children in Latin America. *Obes Rev*. 2017;18 Suppl 2:7-18.
- Rivera JA, de Cossio TG, Pedraza LS, Aburto TC, Sanchez TG, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):321-32.
- Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2017;92(2):251-65.
- Conway BN, Han X, Munro HM, Gross AL, Shu XO, Hargreaves MK, et al. The obesity epidemic and rising diabetes incidence in a low-income racially diverse southern US cohort. *PLoS one*. 2018;13(1):e0190993.
- Yang Y, Jiang Y, Xu Y, Mzayek F, Levy M. A cross-sectional study of the influence of neighborhood environment on childhood overweight and obesity: Variation by age, gender, and environment characteristics. *Prev Med*. 2017;108:23-8.
- Elfassy T, Glymour MM, Kershaw KN, Carnethon M, Llabre MM, Lewis CE, et al. Association Between Sustained Poverty and Changes in Body Mass Index From 1990 to 2015: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiol*. 2017.
- Hoelscher DM, Kirk S, Ritchie L, Cunningham-Sabo L, Academy Positions C. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the prevention and treatment of pediatric overweight and obesity. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(10):1375-94.
- Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *The New England journal of medicine*. 2017;376(15):1492.
- Mikkelsen KH, Allin KH, Knop FK. Effect of antibiotics on gut microbiota, glucose metabolism and body weight regulation: a review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(5):444-53.
- Yallapragada SG, Nash CB, Robinson DT. Early-Life Exposure to Antibiotics, Alterations in the Intestinal Microbiome, and Risk of Metabolic Disease in Children and Adults. *Pediatr Ann*. 2015;44(11):e265-9.
- Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(10):1290-8.
- Ville AP, Heyman MB, Medrano R, Wojcicki JM. Early Antibiotic Exposure and Risk of Childhood Obesity in Latinos. *Child Obes*. 2017;13(3):231-5.
- Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, Harrison TS, Panigrahi P. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(3):F167-73.
- Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr Suppl*. 2003;91(441):48-55.
- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511-21.
- Schokker D, Zhang J, Zhang LL, Vastenhouw SA, Heilig HG, Smidt H, et al. Early-life environmental variation affects intestinal microbiota and immune development in new-born piglets. *PLoS one*. 2014;9(6):e100040.
- Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *The New England journal of medicine*. 2002;347(12):911-20.
- Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol*. 2011;173(3):310-8.
- Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, Altaye M, Taft DH, Yu Z, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr*. 2014;165(1):23-9.
- Hviid A, Svanstrom H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 2011;60(1):49-54.
- Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012;130(4):e794-803.
- Candon S, Perez-Arroyo A, Marquet C, Valette F, Foray AP, Pelletier B, et al. Antibiotics in early life alter the gut microbiome and increase disease incidence in a spontaneous mouse model of autoimmune insulin-dependent diabetes. *PLoS one*. 2015;10(5):e0125448.
- Sturkenboom MC, Verhamme KM, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ*. 2008;337:a2245.
- Cotten CM. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(2):141-9.
- Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(1):16-23.
- Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, Beasley R, Hancox RJ, Mitchell EA, et al. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(8):1115-9.
- Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*. 2015;135(4):617-26.
- Scott FI, Horton DB, Mamtani R, Haynes K, Goldberg DS, Lee DY, et al. Administration of Antibiotics to Children Before Age 2 Years Increases Risk for Childhood Obesity. *Gastroenterology*. 2016;151(1):120-9 e5.

33. Gerber JS, Bryan M, Ross RK, Daymont C, Parks EP, Localio AR, et al. Antibiotic Exposure During the First 6 Months of Life and Weight Gain During Childhood. *JAMA*. 2016;315(12):1258-65.
34. Rogawski ET, Platts-Mills JA, Seidman JC, John S, Mahfuz M, Ulak M, et al. Early Antibiotic Exposure in Low-resource Settings Is Associated With Increased Weight in the First Two Years of Life. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65(3):350-6.
35. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr*. 2014;168(11):1063-9.
36. Li DK, Chen H, Ferber J, Odouli R. Infection and antibiotic use in infancy and risk of childhood obesity: a longitudinal birth cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(1):18-25.
37. Schwartz BS, Pollak J, Bailey-Davis L, Hirsch AG, Cosgrove SE, Nau C, et al. Antibiotic use and childhood body mass index trajectory. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(4):615-21.
38. Bretin A, Gewirtz AT, Chassaing B. Microbiota and Metabolism -- What's New in 2018. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2018.
39. Sirisinha S. The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pacific Journal Of Allergy And Immunology*. 2016;34(4):249-64.
40. Thorburn Alison N, Macia L, Mackay Charles R. Diet, Metabolites, and "Western-Lifestyle" Inflammatory Diseases. *Immunity*. 2014;40(6):833-42.
41. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480-4.
42. Ramesh P, Raj Kumar S. Interplay of Gut Microbiota, Probiotics in Obesity: A Review. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 2018;18:1-9.
43. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(3):534-8.
44. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 2014;158(4):705-21.
45. de Sá Del Fiol F, Tardelli Ferreira ACM, Marciano JJ, Marques MC, Sant'Ana LL. Obesity and the Use of Antibiotics and Probiotics in Rats. *Chemotherapy*. 2014;60(3):162-7.
46. Lassiter C. Antibiotics as growth stimulants for dairy cattle: a review. *J Dairy Sci*. 1955;38:1102-38.
47. Evans JM, Morris LS, Marchesi JR. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host. *Journal of Endocrinology*. 2013;218(3):R37-R47.
48. Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *Journal Of Obesity*. 2012;2012:879151-.
49. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(1):58-65.
50. Rasmussen SH, Shrestha S, Bjerregaard LG, Ångquist LH, Baker JL, Jess T, et al. Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018.
51. Shao X, Ding X, Wang B, Li L, An X, Yao Q, et al. Antibiotic Exposure in Early Life Increases Risk of Childhood Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2017;8:170.
52. Li H, Ye R, Pei L, Ren A, Zheng X, Liu J. Caesarean delivery, caesarean delivery on maternal request and childhood overweight: a Chinese birth cohort study of 181 380 children. *Pediatric Obesity*. 2014;9(1):10-6.
53. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Archives of Disease in Childhood*. 2012;97(12):1019-26.
54. Paoletta G, Vajro P. Maternal microbiota, prepregnancy weight, and mode of delivery: Intergenerational transmission of risk for childhood overweight and obesity. *JAMA Pediatrics*. 2018.
55. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TIA, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *International Journal Of Obesity (2005)*. 2011;35(4):522-9.
56. Salas M, Hofman A, Stricker BH. Confounding by indication: an example of variation in the use of epidemiologic terminology. *Am J Epidemiol*. 1999;149(11):981-3.