



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2026,
Volumen 10, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i2

IMPACTO DEL USO TEMPRANO DE ANTIBIÓTICOS EN EL PRIMER AÑO DE VIDA SOBRE EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES ALÉRGICAS Y ASMA EN LA INFANCIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA

**IMPACT OF EARLY USE OF ANTIBIOTICS IN THE FIRST YEAR OF
LIFE AND THE DEVELOPMENT OF ALLERGIES AND ASTHMA IN
INFANCY: SYSTEMATIC REVIEW.**

Perla Delgado Figueroa
Universidad Westhill

Yareli Santos Martínez
Universidad del Valle de México

Pamela Ileana Soto Piña
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Andrea Sil Moreno
Universidad del Valle de México

Paola Chaidez Vázquez
Universidad La Salle

Jesús Rodolfo Valenzuela Ruiz
Universidad del Valle de México

Alexa Herrera Cohen
Universidad La Salle

Diego Franco Rojas
Universidad Vasco de Quiroga

Juan Diego Abreu Sosa
Universidad Anáhuac Querétaro

Abigail Tolentino García
Universidad Anáhuac

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i2.23511

Impacto del uso temprano de antibióticos en el primer año de vida sobre el desarrollo de enfermedades alérgicas y asma en la infancia: revisión sistemática

Perla Delgado Figueroa¹

perlafigueroa1109@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-8711-5474>

Universidad Westhill

Yareli Santos Martínez

yarelisantosm24@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-9099-8678>

Universidad del Valle de México

Pamela Ileana Soto Piña

drasoto.96@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-0022-834X>

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Andrea Sil Moreno

andreasilmoreno@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-6183-2513>

Universidad del Valle de México

Paola Chaidez Vázquez

chaidezpao99@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-4364-534X>

Universidad La Salle

Jesús Rodolfo Valenzuela Ruiz

dr.rodolfo.vzla@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-0801-0065>

Universidad del Valle de México

Alexa Herrera Cohen

alexa.herrera@lasallistas.org.mx

<https://orcid.org/0009-0001-2577-0226>

Universidad La Salle

Diego Franco Rojas

diegofranco1928@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-4305-7063>

Universidad Vasco de Quiroga

Juan Diego Abreu Sosa

abreusosajuandiego@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-4537-410X>

Universidad Anáhuac Querétaro

Abigail Tolentino García

abigailtolentino8@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-5901-9800>

Universidad Anáhuac

¹ Autor principal
Correspondencia: perlafigueroa1109@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El uso de antibióticos durante el primer año de vida es frecuente en la práctica pediátrica; sin embargo, en los últimos años ha surgido preocupación respecto a su posible impacto en el desarrollo de enfermedades alérgicas y asma en la infancia. Diversos estudios han sugerido que la exposición antibiótica temprana podría alterar la microbiota intestinal y respiratoria, afectando la maduración del sistema inmunológico y aumentando la susceptibilidad a enfermedades respiratorias crónicas. **Objetivo:** Sintetizar la evidencia disponible sobre la asociación entre el uso temprano de antibióticos durante el primer año de vida y el desarrollo posterior de enfermedades alérgicas y asma en la infancia. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones de la guía PRISMA. Se efectuó una búsqueda estructurada en PubMed, Scopus y Web of Science de estudios publicados entre 2006 y 2025. Se incluyeron metaanálisis, estudios de cohorte, estudios observacionales y revisiones mecánicas que evaluaran la exposición antibiótica temprana y su relación con asma, eczema o atopía en población pediátrica. Dos revisores independientes realizaron el proceso de selección y evaluación de los estudios. **Resultados:** La evidencia analizada sugiere una asociación positiva entre la exposición temprana a antibióticos y un aumento en el riesgo de asma y enfermedades alérgicas durante la infancia [1–3,12,15]. Metaanálisis y estudios de cohortes poblacionales reportan incrementos significativos del riesgo, particularmente en niños con exposiciones repetidas o prolongadas. Estudios mecánicos indican que los antibióticos pueden inducir disbiosis intestinal y alterar el eje intestino-pulmón, lo que podría favorecer respuestas inmunológicas proinflamatorias [10,11]. Sin embargo, algunos estudios destacan la presencia de posibles factores de confusión, como infecciones respiratorias tempranas o predisposición genética. **Conclusiones:** La evidencia disponible sugiere que la exposición antibiótica durante el primer año de vida podría asociarse con un mayor riesgo de desarrollar asma y enfermedades alérgicas en la infancia. No obstante, se requieren estudios longitudinales con control riguroso de factores de confusión para esclarecer la naturaleza causal de esta asociación y orientar estrategias de uso racional de antibióticos en pediatría.

Palabras clave: antibióticos tempranos; asma infantil; enfermedades alérgicas; microbiota intestinal; eje intestino-pulmón; revisión sistemática.



Impact of early use of antibiotics in the first year of life and the development of allergies and asthma in infancy: systematic review.

ABSTRACT

Introduction: The use of antibiotics during the first year of life is common in pediatric practice; however, in recent years, concerns have arisen regarding their potential impact on the development of allergic diseases and asthma in childhood. Several studies have suggested that early antibiotic exposure may alter the gut and respiratory microbiota, affecting the maturation of the immune system and increasing susceptibility to chronic respiratory diseases. **Objective:** To synthesize the available evidence on the association between early antibiotic use during the first year of life and the subsequent development of allergic diseases and asthma in childhood. **Methodology:** A systematic review was conducted following the PRISMA guidelines. A structured search was performed in PubMed, Scopus, and Web of Science for studies published between 2006 and 2025. There were included meta-analyses, cohort studies, observational studies, and mechanistic reviews that evaluated early antibiotic exposure and its relationship with asthma, eczema, or atopy in the pediatric population. Two independent reviewers conducted the study selection and evaluation process. **Results:** The evidence reviewed suggests a positive association between early exposure to antibiotics and an increased risk of asthma and allergic diseases during childhood [1–3,12,15]. Meta-analyses and population-based cohort studies report significant increases in risk, particularly in children with repeated or prolonged exposure. Mechanistic studies indicate that antibiotics may induce gut dysbiosis and alter the gut-lung axis, which could promote pro-inflammatory immune responses [10,11]. However, some studies highlight the presence of potential confounding factors, such as early respiratory infections or genetic predisposition. **Conclusions:** The available evidence suggests that antibiotic exposure during the first year of life **may be associated with an increased risk of developing asthma and allergic diseases in childhood.** However, longitudinal studies with rigorous control of confounding factors are needed to clarify the causal nature of this association and guide strategies for the rational use of antibiotics in pediatrics.

Keywords: early-life antibiotics; childhood asthma; allergic diseases; gut microbiota; gut-lung axis; systematic review.

*Artículo recibido 28 febrero 2026
Aceptado para publicación: 28 marzo 2026*



INTRODUCCIÓN:

El uso de antibióticos antes del primer año de vida es una práctica común en neonatos y lactantes, en su mayoría motivada con la justificación de la prevención o tratamientos de infecciones bacterianas. Sin embargo, el sistema inmunológico neonatal se encuentra en una fase dinámica de maduración, caracterizada por inmadurez funcional y dependencia inicial de mecanismos innatos y anticuerpos maternos. Durante el primer año de vida ocurre una programación inmunológica progresiva influenciada por exposiciones ambientales, incluida la colonización microbiana intestinal. Alteraciones en este proceso pueden impactar la regulación inmunitaria a largo plazo, favoreciendo respuestas inflamatorias o atópicas en etapas posteriores de la infancia (Jameson et al., 2022). Dentro de las últimas décadas, han surgido diversas investigaciones y meta análisis que han dado a conocer todos las posibles consecuencias al sistema inmune entre la exposición temprana a los antibióticos y al riesgo sobre todo hasta la etapa de adolescencia de desarrollar enfermedades alérgicas o asma con predominio en la edad infantil.

El interés de esta revisión sistemática surge del papel fundamental que desempeña la microbiota intestinal en la modulación del sistema inmunitario. Tras una alteración de la flora microbiana por antibióticos puede a través de las etapas infantiles influir en los mecanismos inmunológicos críticos, lo que favorece respuestas atópicas o hiperreactivas en el infante. Por ello, esta revisión sistemática propone ayudar a sintetizar y analizar la evidencia científica disponible sobre dicho impacto con el fin de aportar claridad a una cuestión de creciente relevancia clínica y epidemiológica.

1. Contexto clínico y relevancia:

En los últimos años ha aumentado el interés por las consecuencias a largo plazo de esta exposición temprana, ya que los primeros meses de vida representan un periodo crítico para la maduración del sistema inmunológico y el establecimiento de la microbiota intestinal, la cual cumple un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmunitaria y en el desarrollo de la tolerancia inmunológica. Desde el punto de vista fisiopatológico, se ha propuesto que el uso temprano de antibióticos puede alterar la composición y diversidad de la microbiota intestinal, generando un estado de disbiosis. Estas alteraciones podrían interferir con los procesos normales de maduración inmunológica y favorecer respuestas inmunes de tipo alérgico, lo que incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades como asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica durante la infancia (Duong et al., 2022; Ni et al., 2019).



El asma y las enfermedades alérgicas representan actualmente un importante problema de salud pública a nivel mundial, ya que su prevalencia ha aumentado de manera significativa en las últimas décadas y generan una considerable carga para los sistemas de salud. Por ello, identificar factores de riesgo tempranos que puedan influir en su aparición resulta fundamental para el desarrollo de estrategias preventivas y para promover un uso más racional de los antibióticos en la práctica clínica. Diversas revisiones sistemáticas han evaluado la asociación entre la exposición prenatal o en etapas tempranas de la vida a antibióticos y el riesgo de desarrollar asma durante la infancia. Se ha encontrado una relación positiva entre ambas variables; sin embargo, también se ha señalado que esta asociación podría estar influida por factores de confusión, como la presencia de infecciones respiratorias tempranas que motivan el uso de antibióticos y que por sí mismas podrían estar relacionadas con un mayor riesgo de asma (Murk et al., 2011; 23]. Asimismo, investigaciones recientes han explorado la relación entre la administración de antibióticos durante el embarazo o en los primeros meses de vida y el desarrollo posterior de enfermedades alérgicas en los niños (Baron et al., 2020).

2. Bases fisiopatológicas y evidencia emergente:

Se ha propuesto el concepto del eje pulmón–intestino para describir los mecanismos mediante los cuales el microbioma intestinal puede influir en la inmunidad pulmonar. Una de las principales vías de conexión radica en la interacción entre componentes microbianos intestinales y los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) del sistema inmunitario innato (Marsland BJ et al., 2015). En particular, la señalización mediada por receptores tipo Toll (TLR) puede activarse por patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), como peptidoglicanos y lipopolisacáridos, lo que desencadena la activación de vías génicas involucradas en la regulación de la inflamación y la modulación de la respuesta inmune innata (Suarez et al., 2024).

Dentro de este contexto, las células dendríticas (CD) desempeñan un papel central en la mediación de la comunicación entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario. A través del muestreo continuo de microorganismos luminales y del reconocimiento de PAMPs, las CD contribuyen a la inducción de tolerancia inmunológica intestinal, al tiempo que experimentan maduración fenotípica y migración hacia los ganglios linfáticos mesentéricos (Yankun et al., 2023). En dichos ganglios, promueven la diferenciación de distintos subtipos de linfocitos T colaboradores efectores y confieren propiedades



específicas de direccionamiento tisular (homing), permitiendo su migración hacia sitios mucosos distales, incluida la vía respiratoria. En consecuencia, la modulación del fenotipo de las CD inducida por la microbiota puede influir en el primado y tráfico linfocitario sistémico, condicionando las respuestas antiinflamatorias en la vía aérea (Lapin et al, 2020).

De manera complementaria, los metabolitos derivados de la microbiota, particularmente los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), constituyen otro componente mecanístico fundamental del eje pulmón–intestino. Los AGCC regulan la expresión génica mediante la inhibición de histona desacetilasas (HDAC) y la activación de receptores acoplados a proteína G (GPCR), modulando la producción de citocinas, la diferenciación celular, la proliferación y la apoptosis. La inhibición de HDAC inducida por AGCC favorece un fenotipo inmunológico tolerogénico y promueve la expansión de linfocitos T reguladores (Treg), particularmente a través de la inducción de FoxP3 en un mecanismo dependiente de HDAC [31]. Modelos experimentales de enfermedad alérgica de la vía aérea han demostrado que AGCC como el acetato y el propionato reducen la infiltración celular pulmonar, mientras que la exposición materna a estos metabolitos durante la gestación se ha asociado con menor inflamación alérgica en la descendencia adulta. En conjunto, estos hallazgos sustentan un marco mecanístico que vincula la composición y funcionalidad del microbioma intestinal con la regulación inmunitaria sistémica y la susceptibilidad al asma [11].

En este contexto, la exposición a antibióticos durante etapas tempranas de la vida altera de manera crítica la composición y diversidad del microbioma intestinal en un periodo clave para la programación inmunológica. La disbiosis inducida por antibióticos modifica la señalización a través de receptores de reconocimiento de patrones, alterar la maduración y el perfil funcional de las células dendríticas, y reducir la producción de metabolitos inmunorreguladores como los ácidos grasos de cadena corta. Estas alteraciones comprometen la expansión y función de linfocitos T reguladores, favoreciendo un desequilibrio hacia respuestas tipo Th2 y una mayor susceptibilidad a inflamación alérgica de la vía aérea. Por lo tanto, la perturbación temprana del eje pulmón–intestino representa un mecanismo biológicamente plausible que vincula la exposición precoz a antibióticos con un mayor riesgo de asma en la infancia.



Asimismo, diversos estudios han demostrado que la disbiosis de la microbiota intestinal, secundaria a la exposición temprana a antibióticos o a factores ambientales, puede incrementar el riesgo de desarrollar asma en la edad adulta. El posible mecanismo fisiopatológico de este proceso es el siguiente: (1) Al incrementar la infiltración de las células inflamatorias y la producción de citocinas inflamatorias (IL-4 e IL-3), la respuesta Th2 se ve agravada. (2) Disminuye la abundancia de células T reguladoras (Treg) en el tejido pulmonar. Se ha observado en estudios que el uso de antibióticos casi agota la población bacteriana intestinal y promueve el sobrecrecimiento de lactobacilos [32]. Al amplificar la respuesta adaptativa inmunológica de Th1/Th2 en el tejido pulmonar como es el caso de la estreptomicina, ya que exacerba la enfermedad inflamatoria pulmonar y neumonía alérgica [33]. En estudios epidemiológicos se ha encontrado que el uso de antibióticos y fármacos juegan un papel importante en la remodelación de la composición de la microbiota intestinal temprana, así, afectando la fisiología del huésped y la homeostasis inmunológica [34]. Se ha propuesto que los niños que reciben múltiples esquemas de antibióticos potentes y a altas dosis en etapas tempranas de la vida pueden presentar alteraciones en la microbiota intestinal, lo que a su vez afecta la fisiología del huésped y la homeostasis inmunológica, pudiendo favorecer el desarrollo de asma. Asimismo, el uso de antibióticos durante el primer año de vida se ha asociado con un mayor riesgo de asma en la infancia [30].

3. Objetivo y justificación de la revisión:

El objetivo de esta revisión sistemática es analizar y sintetizar de manera crítica la evidencia científica de la asociación entre la exposición temprana de antibióticos durante el primer año de vida y el posterior desarrollo de enfermedades alérgicas y asma en la infancia, considerando si existe un riesgo significativo, los periodos críticos de exposición, la influencia que puede tener la dosis a la que se expone y las clases de antibiótico, así como posibles mecanismos implicados, como lo son las alteraciones en la microbiota intestinal, el eje microbiota-intestino-pulmón y la microbiota en la piel [14, 18, 20].

El asma y las enfermedades alérgicas representan un importante problema de salud pública a nivel mundial, con una prevalencia creciente en la población pediátrica y un impacto significativo en la calidad de vida, la utilización de servicios de salud y los costos sanitarios. Así mismo, el uso de los antibióticos durante la infancia temprana es una práctica común, particularmente en el primer año de vida, etapa crítica para la maduración del sistema inmunológico.



En los últimos años, diversos estudios epidemiológicos, cohortes poblacionales y metaanálisis han sugerido una posible asociación entre la exposición temprana a antibióticos y un mayor riesgo de desarrollar este tipo de enfermedades en etapas posteriores de la infancia [18]. La evidencia disponible señala que la alteración de la microbiota intestinal inducida por antibióticos durante periodos clave del desarrollo inmunológico podría influir en la regulación de la respuesta inmune, favoreciendo mecanismos proinflamatorios y atópicos [10]. Sin embargo, los resultados no han sido completamente consistentes debido a la heterogeneidad en los diseños de estudio, poblaciones analizadas, tipos de antibióticos, definiciones de exposición y criterios diagnósticos.

A pesar del aumento en la investigación acerca de esta problemática, persisten vacíos importantes en la comprensión de esta relación, particularmente en la temporalidad de la exposición, el efecto acumulativo de múltiples tratamientos antibióticos y el papel modulador de factores de confusión con infecciones respiratorias tempranas, antecedentes familiares de atopia y condiciones ambientales [12]. Además, algunos estudios sugieren asociaciones significativas, mientras que otros reportan efectos modestos o dependientes del contexto clínico, lo que dificulta establecer conclusiones definitivas aplicables a la práctica médica diaria.

En este contexto, la realización de una revisión sistemática resulta necesaria, ya que permitirá integrar de manera estructurada la evidencia científica reciente y de alto impacto, evaluar la calidad metodológica de los estudios disponibles y determinar la solidez de la asociación entre el uso temprano de antibióticos y el desarrollo de estas enfermedades. Este enfoque facilitará la identificación de patrones consistentes, lagunas de conocimiento y posibles líneas de investigación futura.

Desde el punto de vista clínico y epidemiológico, el resultado de esta revisión puede contribuir a fortalecer las estrategias de uso racional de antibióticos en la infancia temprana, etapa especialmente crítica para el desarrollo adecuado del sistema inmune. De igual manera, proporcionará una base científica sólida para la toma de decisiones en políticas de salud pública orientadas a la prevención primaria de enfermedades alérgicas y respiratorias crónicas.

Finalmente, el desarrollo de este protocolo de investigación permitirá establecer un marco metodológico riguroso para la recopilación, evaluación y síntesis de la evidencia disponible, contribuyendo a generar



conclusiones confiables que puedan orientar tanto la práctica pediátrica como futuras investigaciones en el área de inmunología, microbiología y neumología.

RESULTADOS:

3.1. Identificación y selección de estudios

La búsqueda sistemática en PubMed, Scopus y Web of Science identificó un total de 436 registros potencialmente relevantes. Tras la eliminación de duplicados (n=78), se evaluaron 358 títulos y resúmenes. De estos, 112 artículos fueron seleccionados para revisión a texto completo. Finalmente, 16 estudios cumplieron los criterios de inclusión y fueron incorporados en el análisis cualitativo, incluyendo metaanálisis, estudios de cohorte poblacional, estudios en gemelos discordantes, revisiones mecánicas y estudios sobre microbiota [1–16].

Los estudios incluidos abarcaron un periodo de publicación entre 2006 y 2025, con poblaciones pediátricas provenientes de cohortes nacionales, bases de datos administrativas y registros clínicos multicéntricos. La mayoría correspondió a diseños observacionales longitudinales (cohortes prospectivas y retrospectivas), además de metaanálisis que sintetizaron datos de múltiples poblaciones [1–3,12,15].

3.2. Asociación entre exposición antibiótica temprana y riesgo de asma

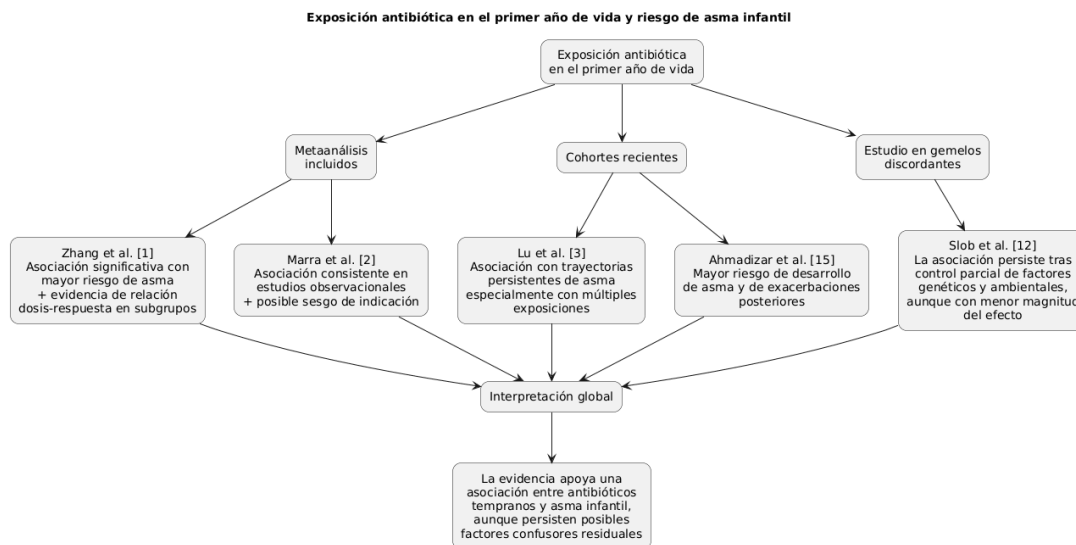
Los metaanálisis incluidos demostraron una asociación significativa entre la exposición antibiótica durante el primer año de vida y el aumento del riesgo de asma infantil [1,2]. Zhang et al. reportaron un incremento estadísticamente significativo del riesgo de asma en niños expuestos a antibióticos en la infancia temprana, con evidencia de relación dosis-respuesta en algunos subgrupos [1]. De manera concordante, Marra et al. identificaron una asociación consistente en estudios observacionales, aunque señalaron la presencia potencial de sesgo de indicación [2].

Estudios de cohortes más recientes confirmaron estos hallazgos. Lu et al. demostraron que la exposición antibiótica en etapas tempranas se asoció con trayectorias persistentes de asma durante la infancia, especialmente en niños con múltiples exposiciones [3]. Ahmadizar et al. observaron un mayor riesgo tanto de desarrollo de asma como de exacerbaciones posteriores en niños con antecedentes de uso antibiótico temprano [15].



El estudio en gemelos discordantes de Slob et al. aportó evidencia relevante al controlar parcialmente factores genéticos y ambientales compartidos, mostrando que la asociación persistía aunque con reducción en la magnitud del efecto, lo que sugiere influencia de factores confusores residuales [12].

Figura 1. Relación antibióticos en el primer año de vida y riesgo de asma



3.3. Enfermedades alérgicas y atopia

Además del asma, algunos estudios analizaron desenlaces atópicos como eczema y sensibilización alérgica. El análisis de Slob et al. evidenció asociación entre exposición antibiótica temprana y mayor riesgo de eczema [12]. Investigaciones centradas en el periodo neonatal también señalaron una posible relación entre antibióticos y desarrollo posterior de atopias [6]. La evidencia sugiere que la ventana neonatal y el primer año de vida constituyen períodos críticos para la programación inmunológica, en los cuales las alteraciones microbianas podrían tener efectos duraderos [4,7].

3.4. Alteraciones de la microbiota y eje intestino-pulmón

La revisión sistemática de McDonnell et al. confirmó que la exposición antibiótica en la infancia se asocia con reducción de la diversidad bacteriana intestinal y cambios persistentes en la composición microbiana [10]. Estas alteraciones incluyen disminución de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, metabolitos con efecto inmunomodulador.

Song et al. describieron el papel del eje intestino-pulmón en la regulación de la respuesta inflamatoria respiratoria, proporcionando una base fisiopatológica para explicar cómo la disbiosis inducida por antibióticos puede contribuir al desarrollo de asma [11]. De manera complementaria, Suárez-Martínez

et al. destacaron la relación entre aparición temprana de asma y alteraciones de la microbiota intestinal [4].

3.5. Influencia de la duración y exposición acumulativa

La evidencia sugiere que el riesgo podría incrementarse con exposiciones repetidas o prolongadas. Jiang et al. demostraron que la exposición temprana y sostenida a antibióticos se asocia con mayor riesgo de múltiples enfermedades inmunomediadas, incluyendo asma [14]. Asimismo, Lee et al. reportaron que la exposición antibiótica extendida se relacionó con mayor frecuencia de exacerbaciones y costos sanitarios en pacientes asmáticos [16].

Estos hallazgos respaldan la hipótesis de un posible efecto dosis-dependiente, aunque la heterogeneidad entre estudios limita la cuantificación precisa del riesgo atribuible.

3.6. Rol de la infección subyacente

Algunos estudios enfatizaron la dificultad de distinguir el efecto del antibiótico del efecto de la infección respiratoria inicial. García-Rivero et al. analizaron la interacción entre infección y asma, destacando que los procesos infecciosos tempranos pueden actuar como desencadenantes independientes de inflamación respiratoria [8]. Esta observación respalda la necesidad de considerar el sesgo de indicación al interpretar la asociación observada.

Síntesis global de los hallazgos

En conjunto, la mayoría de los estudios incluidos apoyan una asociación positiva entre el uso temprano de antibióticos y el riesgo subsecuente de asma y enfermedades alérgicas en la infancia [1–3,12,15]. La plausibilidad biológica está respaldada por evidencia consistente de disbiosis intestinal y alteraciones del eje intestino-pulmón [10,11]. Sin embargo, la magnitud del efecto varía entre investigaciones y puede estar influida por factores genéticos, ambientales y clínicos.

La consistencia entre metaanálisis, estudios de cohortes nacionales y análisis mecanísticos fortalece la hipótesis de una relación clínicamente relevante, aunque la naturaleza observacional predominante de la evidencia impide establecer causalidad definitiva.



Discusión de resultados:

4.1 Interpretación principal de los hallazgos

La evidencia sintetizada en esta revisión sistemática sugiere que la exposición a antibióticos durante el primer año de vida se asocia con un mayor riesgo de desarrollar asma y otras enfermedades alérgicas durante la infancia. Los metaanálisis incluidos identificaron una asociación significativa entre el uso temprano de antibióticos y el incremento del riesgo de asma infantil, lo que respalda la consistencia epidemiológica de esta relación en diferentes poblaciones y contextos clínicos [1,2]. En particular, Zhang et al. documentaron un aumento estadísticamente significativo del riesgo de asma en niños expuestos a antibióticos en etapas tempranas de la vida, observando además evidencia de una posible relación dosis–respuesta en algunos subgrupos analizados [1]. De manera concordante, la revisión sistemática realizada por Marra et al. encontró una asociación consistente en múltiples estudios observacionales, aunque los autores señalaron la posibilidad de sesgo de indicación como un factor que podría influir en la interpretación de los resultados [2].

Los estudios de cohorte más recientes incluidos en esta revisión aportan evidencia adicional que refuerza la plausibilidad de esta asociación. En una cohorte nacional de nacimiento, Lu et al. demostraron que la exposición antibiótica temprana se asoció con trayectorias persistentes de asma durante la infancia, particularmente en niños con exposiciones múltiples o repetidas [3]. De manera similar, Ahmadizar et al. reportaron que el uso de antibióticos en etapas tempranas de la vida se relaciona no solo con un mayor riesgo de desarrollar asma, sino también con una mayor probabilidad de exacerbaciones en niños diagnosticados posteriormente con esta enfermedad [15]. Estos hallazgos sugieren que la exposición antibiótica podría influir tanto en la aparición como en la evolución clínica del asma infantil.

Un aporte metodológico relevante proviene del estudio en gemelos discordantes realizado por Slob et al., el cual permitió controlar parcialmente factores genéticos y ambientales compartidos. En este estudio, la asociación entre uso temprano de antibióticos y riesgo de asma o eczema persistió, aunque con una reducción en la magnitud del efecto observado, lo que sugiere que parte de la relación identificada podría explicarse por factores confusores no completamente controlados en otros estudios observacionales [12]. Este hallazgo resalta la complejidad del análisis causal en estudios epidemiológicos sobre exposición farmacológica temprana.



4.2 Mecanismos fisiopatológicos potenciales

La plausibilidad biológica de la asociación observada entre exposición antibiótica temprana y enfermedades alérgicas ha sido ampliamente discutida en la literatura. Uno de los mecanismos más relevantes propuestos es la alteración de la microbiota intestinal durante etapas críticas del desarrollo inmunológico. La exposición antibiótica en la infancia puede inducir disbiosis intestinal, caracterizada por una reducción en la diversidad bacteriana y la pérdida de microorganismos beneficiosos que participan en la regulación inmunológica [10].

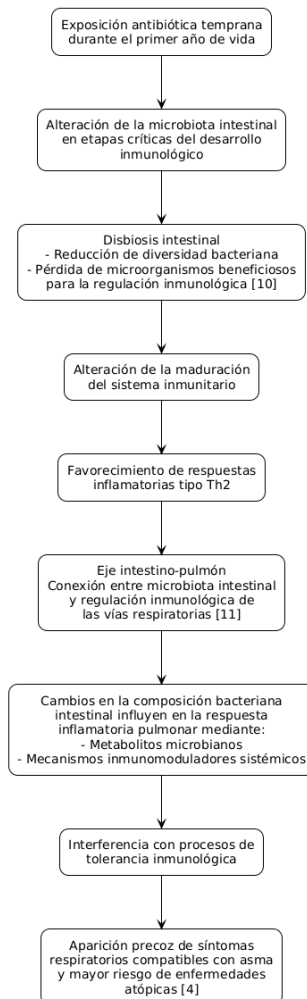
Estas alteraciones microbianas podrían afectar la maduración del sistema inmunitario y favorecer respuestas inflamatorias tipo Th2, asociadas con el desarrollo de enfermedades alérgicas. En este contexto, el concepto del eje intestino-pulmón ha cobrado relevancia como un mecanismo que conecta la microbiota intestinal con la regulación inmunológica de las vías respiratorias [11]. De acuerdo con este modelo, los cambios en la composición bacteriana intestinal pueden influir en la respuesta inflamatoria pulmonar a través de metabolitos microbianos y mecanismos inmunomoduladores sistémicos.

Estudios recientes también han destacado la relación entre el desarrollo temprano de la microbiota intestinal y la aparición precoz de síntomas respiratorios compatibles con asma. En este sentido, la evidencia sugiere que la alteración de la colonización microbiana durante el primer año de vida podría interferir con procesos de tolerancia inmunológica y favorecer la aparición de enfermedades atópicas [4].



Figura 1. Potenciales mecanismos fisiopatológicos.

Mecanismos fisiopatológicos potenciales entre exposición antibiótica temprana y enfermedades alérgicas



4.3 Influencia de la exposición acumulativa y duración del tratamiento

Otro aspecto relevante identificado en la literatura es el posible efecto dosis-dependiente asociado al número de exposiciones antibióticas. Algunos estudios epidemiológicos sugieren que el riesgo de enfermedades inmunomediadas aumenta con exposiciones repetidas o prolongadas durante la infancia temprana [14]. Este patrón podría explicarse por el impacto acumulativo que múltiples ciclos antibióticos tienen sobre la microbiota intestinal y la estabilidad del ecosistema microbiano.

De manera complementaria, investigaciones recientes han demostrado que la exposición antibiótica prolongada también puede influir en la evolución clínica de pacientes con asma ya establecido. Lee et al. reportaron que el uso extendido de antibióticos se asocia con mayor frecuencia de exacerbaciones asmáticas, mayor mortalidad y aumento de los costos sanitarios en pacientes con esta enfermedad [16].



Aunque este estudio se centra en poblaciones con diagnóstico previo de asma, sus hallazgos refuerzan la importancia de comprender los efectos inmunológicos de la exposición antibiótica a lo largo del curso de la enfermedad.

4.4 Consideraciones sobre el sesgo de indicación

Uno de los aspectos más debatidos en la literatura sobre antibióticos y asma es la posibilidad de que la asociación observada esté influenciada por el llamado sesgo de indicación. Este fenómeno ocurre cuando los antibióticos se prescriben para tratar infecciones respiratorias tempranas que, por sí mismas, podrían constituir un factor de riesgo independiente para el desarrollo posterior de asma.

Diversos autores han señalado que las infecciones respiratorias virales o bacterianas durante los primeros años de vida pueden desempeñar un papel importante en la inflamación de las vías respiratorias y en la programación inmunológica del sistema respiratorio [8]. Por lo tanto, diferenciar el efecto directo del antibiótico del efecto de la infección subyacente representa un desafío metodológico significativo en estudios observacionales.

4.5 Implicaciones clínicas y de salud pública

Los hallazgos de esta revisión tienen implicaciones relevantes para la práctica clínica pediátrica y para las políticas de uso racional de antibióticos. Aunque los antibióticos continúan siendo herramientas terapéuticas esenciales para el tratamiento de infecciones bacterianas graves, su prescripción innecesaria podría contribuir no solo al desarrollo de resistencia antimicrobiana, sino también a posibles efectos adversos a largo plazo sobre la salud inmunológica infantil.

En este sentido, promover estrategias de antibiotic stewardship en pediatría, orientadas a optimizar la indicación, duración y selección de antimicrobianos, podría representar una medida importante para reducir exposiciones innecesarias durante periodos críticos del desarrollo inmunológico.

4.6 Limitaciones de la evidencia disponible

La interpretación de los resultados de esta revisión debe considerar varias limitaciones metodológicas. En primer lugar, la mayoría de los estudios disponibles son observacionales, lo que limita la capacidad para establecer relaciones causales definitivas entre la exposición antibiótica temprana y el desarrollo de asma. En segundo lugar, existe una considerable heterogeneidad entre los estudios incluidos en



términos de definición de exposición, tipo de antibiótico, duración del tratamiento y criterios diagnósticos de asma.

Además, factores potencialmente confusos como antecedentes familiares de atopia, tipo de parto, lactancia materna, ambiente microbiano temprano y condiciones socioambientales no siempre fueron controlados de manera uniforme en los estudios analizados. Finalmente, la posibilidad de sesgo de indicación sigue representando una limitación importante en la interpretación de la asociación observada.

4.7 Perspectivas futuras de investigación

Futuras investigaciones deberán enfocarse en estudios longitudinales bien diseñados que integren datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos para esclarecer los mecanismos causales involucrados. La incorporación de análisis metagenómicos de microbiota intestinal, así como el seguimiento prospectivo de cohortes de nacimiento, podría proporcionar información más precisa sobre la interacción entre antibióticos, microbiota y desarrollo inmunológico.

Asimismo, los estudios que emplean diseños cuasi-experimentales, como análisis en gemelos o modelos de causalidad avanzada, podrían contribuir a diferenciar mejor el efecto del antibiótico del efecto de la infección subyacente. En conjunto, estos enfoques permitirán avanzar hacia una comprensión más precisa del papel que desempeña la exposición antibiótica temprana en la etiología de las enfermedades alérgicas infantiles.



Tablas de resultados:

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Referencia	Diseño	Población	Exposición	Desenlaces principales
[1] Zhang 2021	Meta-análisis	Cohortes pediátricas	Antibióticos en el primer año	↑ Riesgo de asma
[2] Marra 2006	Revisión sistemática	Estudios observacionales	Antibióticos en lactancia	Asociación con asma
[3] Lu 2023	Cohorte nacional	Nacimiento-pediátrica	Exposición temprana	Trayectorias persistentes de asma
[12] Slob 2020	Gemelos discordantes	Gemelos pediátricos	Uso temprano	↑ Asma y eczema
[14] Ahmadizar 2017	Cohorte	Niños con seguimiento longitudinal	Uso en primer año	↑ Asma y exacerbaciones
[10] McDonnell 2021	Meta-análisis	Niños	Exposición antibiótica	Disbiosis intestinal
[11] Song 2024	Revisión Mecanística	Población Pediátrica	Alteración microbiota	Eje intestino-pulmón y asma
[13] Jiang 2025	Estudio epidemiológico	Base poblacional	Exposición prolongada	↑ Enfermedades inmunomediadas



Tabla 2. Síntesis de los hallazgos por categoría temática

Categoría	Referencias	Hallazgos principales	Consistencia de evidencia
Riesgo de asma	[1-3,12,15]	Asociación positiva entre antibióticos en el primer año y mayor riesgo de asma infantil; posible efecto dosis-respuesta.	Alta consistencia entre cohortes y metaanálisis.
Atopia/ Eczema	[6,12]	Incremento en riesgo de eczema y atopias tras exposición neonatal o temprana.	Moderada; limitada por número de estudios.
Disbiosis y microbiota	[4,10,11]	Reducción de diversidad bacteriana y alteración del eje intestino-pulmón.	Consistente en estudios mecanísticos.
Exposición acumulativa	[14,16]	Mayor riesgo con exposiciones repetidas o prolongadas.	Emergente; requiere más evidencia longitudinal.
Confusión por infección	[8,9]	Dificultad para separar efecto del antibiótico del de la infección subyacente.	Relevante limitación metodológica.

CONCLUSIONES:

1. Síntesis general de los hallazgos:

La evidencia revisada apunta consistentemente hacia una asociación positiva entre la exposición temprana a antibióticos durante el primer año de vida y un mayor riesgo de desarrollar asma y enfermedades alérgicas en la infancia. Esta relación se sostiene tanto en metaanálisis como en estudios de coherentes poblacionales de diversas regiones.

En cuanto al riesgo de asma, múltiples estudios confirman un incremento estadísticamente significativo, con indicios de un efecto dosis- respuesta: a mayor número de exposiciones antibióticas, mayor es el riesgo observado. El estudio en gemelos discordantes aporta un dato relevante, ya que la asociación persiste incluso al controlar factores genéticos y ambientales compartidos, aunque con una magnitud reducida.

Respecto a otras enfermedades atópicas como el eczema y la sensibilización alérgica, la evidencia también sugiere una relación, aunque es más limitada en número de estudios y moderada en consistencia. El mecanismo biológico propuesto gira en torno al eje intestino-pulmón: los antibióticos alteran la composición y diversidad de la microbiota intestinal, reduciendo bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, metabolitos clave para la regulación inmunológica. Esto favorece un desequilibrio hacia respuesta inflamatorias tipo Th2 y disminuye la actividad de linfocitos T reguladores, creando un ambiente propenso a la inflamación alérgica respiratoria.

Una limitación importante que atraviesa toda la evidencia es el sesgo de indicación: resulta difícil separar el efecto del antibiótico del efecto de la infección respiratoria que motivó su uso, ya que esta última también puede actuar como desencadenante independiente de inflamación. Esto impide establecer causalidad definitiva a pesar de la solidez de la asociación.

En suma, aunque la naturaleza predominante observacional de los estudios limita las conclusiones causales, la consistencia entre los hallazgos, la plausibilidad biológica y la evidencia mecanística respaldan la hipótesis de que el uso temprano de antibióticos representan un factor de riesgo modificable para el desarrollo de asma y atopias en la infancia, con implicaciones directas para las políticas de uso racional de antibióticos en pediatría.



2. Interpretación fisiopatológica y relevancia clínica:

Los mecanismos biológicos propuestos para explicar esta asociación incluyen principalmente alteraciones en la microbiota intestinal y respiratoria inducidas por antibióticos, lo que podría afectar la maduración del sistema inmunitario y favorecer respuestas inflamatorias tipo alérgico. La evidencia relacionada con la disbiosis microbiana y el eje intestino-pulmón respalda la plausibilidad fisiopatológica de esta relación [10,11]. Desde el punto de vista clínico, estos hallazgos subrayan la importancia de fortalecer las estrategias de uso racional de antibióticos en pediatría, particularmente durante el primer año de vida, periodo en el cual el sistema inmunológico y la microbiota intestinal se encuentran en etapas críticas de desarrollo. La implementación de programas de antibiotic stewardship, junto con el fortalecimiento de criterios diagnósticos precisos para infecciones bacterianas, podría contribuir a reducir exposiciones antibióticas innecesarias y potencialmente disminuir el riesgo de efectos inmunológicos adversos a largo plazo. Además, el reconocimiento del papel de la microbiota en la salud inmunológica infantil abre nuevas líneas de investigación orientadas a intervenciones preventivas, incluyendo estrategias dirigidas a preservar o restaurar la diversidad microbiana temprana.

3. Limitación de la evidencia y perspectivas futuras:

A pesar de la consistencia observada en múltiples estudios, la interpretación de los resultados debe considerar varias limitaciones metodológicas. La mayoría de las investigaciones disponibles son de naturaleza observacional, lo que limita la capacidad para establecer relaciones causales definitivas. Además, factores de confusión como infecciones respiratorias tempranas, antecedentes familiares de atopia y variaciones ambientales pueden influir en la asociación observada. Por lo tanto, futuras investigaciones deberán centrarse en estudios longitudinales bien diseñados, con control riguroso de variables confusoras y análisis integrados del microbioma, con el fin de esclarecer el papel exacto de la exposición antibiótica temprana en la etiología del asma y otras enfermedades alérgicas infantiles.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang Z, Wang J, Wang H, Li Y, Jia Y, Yi M, et al. Association of infant antibiotic exposure and risk of childhood asthma: A meta-analysis. *World Allergy Organization Journal*. 2021 Nov;14(11):100607.
2. Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, FitzGerald JM, et al. Does Antibiotic Exposure During Infancy Lead to Development of Asthma? *Chest*. 2006 Mar;129(3):610–8.
3. Lu Y, Wang Y, Wang J, Lowe AJ, Grzeskowiak LE, Hu YJ. Early-Life Antibiotic Exposure and Childhood Asthma Trajectories: A National Population-Based Birth Cohort. *Antibiotics*. 2023 Feb 3;12(2):314.
4. Suárez-Martínez C, Santaella-Pascual M, Yagüe-Guirao G, García-Marcos L, Ros G, Martínez-Graciá C. The Early Appearance of Asthma and Its Relationship with Gut Microbiota: A Narrative Review. *Microorganisms* [Internet]. 2024 Jul 19 [cited 2026 Jan 12];12(7):1471. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39065238/>
5. Blasi F, Johnston SL. The role of antibiotics in asthma. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007 May;29(5):485–93.
6. Franco Ruíz PA. “USO DE ANTIBIÓTICOS EN EL PERIODO NEONATAL Y DESARROLLO DE ATOPIAS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA” [Internet]. 2024. Available from: <https://ru.dgb.unam.mx/server/api/core/bitstreams/093abe86-c9dd-4f53-99e2-00d74a023600/content>
7. Sofia A, Bustamante, G, Pereira, Javiera L, Tamara J, Gilmar M. Relación entre el uso de antibióticos en el período prenatal, la alteración de la microbiota materna y sus consecuencias en la salud del lactante. *Repositorio USS* [Internet]. 2024 [cited 2026 Feb 10]; Available from: <https://repositorio.uss.cl/handle/uss/19558>
8. García-Rivero JL, García-García R, Padilla Galo A, Crespo-Lessmann A, Blanco-Aparicio M, Aguiló-Anento JI, et al. Infección y asma. *Open Respiratory Archives* [Internet]. 2025 Oct 27;8(1):100509. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S265966362500133X>



9. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *The Lancet*. 2020 Sep;396(10253):786–98.
10. McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, Rowland V, Harries TH, Armstrong D, et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021 Jan 1;13(1):1870402.
11. Song X, Liang J, Lin S, Xie Y, Ke C, Ao D, et al. Gut-lung axis and asthma: A historical review on mechanism and future perspective. *Clinical and translational allergy*. 2024 Apr 30;14(5).
12. Slob EMA, Brew BK, Vijverberg SJH, Kats CJAR, Longo C, Pijnenburg MW, et al. Early-life antibiotic use and risk of asthma and eczema: results of a discordant twin study. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2020 Apr 1;55(4). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/55/4/1902021>
13. Jiang Y, Guo J, Yao X, Wang Z, Wang Y, Xia R, et al. The impact of early-life and prolonged antibiotics exposure on 78 common diseases: Evidence from epidemiology. *British journal of clinical pharmacology* [Internet]. 2025 Aug;91(8):2437–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40195536/>
14. Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, de Boer A, Turner S, Devereux G, et al. Early life antibiotic use and the risk of asthma and asthma exacerbations in children. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* [Internet]. 2017 Aug 1;28(5):430–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28423467/>
15. Lee HW, Kim K, Lee JK, Rhee CK, Min KH, Lim SY, et al. Extended antibiotic exposure and exacerbations, mortality, and healthcare costs in asthma. *Scientific reports* [Internet]. 2025 Mar;15(1):34489. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41044157/>
16. Dewan N, Goldman RD. Antibiotic exposure in early life and development of childhood asthma. *Canadian Family Physician* [Internet]. 2020 Sep;66(9):661. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7491674/>
17. Van Gasse AL, Ebo DG, Mertens CM, Bridts CH, Elst J, De Puyseleer L, et al. CD154 (CD40L): A novel aid to document nonimmediate hypersensitivity to amoxicillin or amoxicillin clavulanic acid. *Clinical & Experimental Allergy*. 2020 Mar 2;50(5):640–2.



18. Zven SE, Susi A, Mitre E, Nylund CM. Association Between Use of Multiple Classes of Antibiotic in Infancy and Allergic Disease in Childhood. *JAMA Pediatrics* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Dec 6];174(2):199–200. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2757360?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jamapediatrics.2019.4794
19. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2017 Jul;119(1):54–8.
20. Ortqvist AK, Lundholm C, Kieler H, Ludvigsson JF, Fall T, Ye W, et al. Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ*. 2014 Nov 28;349(nov28 3):g6979–9.
21. Baron R, Taye M, der Vaart IB, Ujčić-Voortman J, Szajewska H, Seidell JC, et al. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: a systematic review. *BMC Pediatrics*. 2020 Jun 27;20(1).
22. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or Early-Life Exposure to Antibiotics and Risk of Childhood Asthma: A Systematic Review. *PEDIATRICS*. 2011 May 23;127(6):1125–38.
23. Gold M, Bacharier LB, Hartert TV, Rosas-Salazar C. Use of Antibiotics in Infancy and Asthma in Childhood: Confounded or Causal Relationship? A Critical Review of the Literature. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* [Internet]. 2024 Oct;12(10):2669–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38901616/>
24. Duong QA, Pittet LF, Curtis N, Zimmermann P. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2022 Jan;85(3).
25. Ni J, Friedman H, Boyd BC, McGurn A, Babinski P, Markossian T, et al. Early antibiotic exposure and development of asthma and allergic rhinitis in childhood. *BMC Pediatrics*. 2019 Jul 5;19(1).
26. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JD, Kasper DL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 21st ed. London: McGraw-Hill Pub. Co. (Ise Editions; 1998).



27. Patrick DM, Sbihi H, Dai DLY, Al Mamun A, Rasali D, Rose C, et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Nov;8(11):1094–105.
28. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review. *Journal of Infection* [Internet]. 2019 Dec 1;79(6):471–89. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445319303184>
29. Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson AJW. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: A dose-dependent relationship. *Pediatric Allergy and Immunology* [Internet]. 2013 Dec 1;24(8):762–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3995010/>
30. Volkova A, Ruggles K, Schulfer A, Gao Z, Ginsberg SD, Blaser MJ. Effects of early-life penicillin exposure on the gut microbiome and frontal cortex and amygdala gene expression. *iScience* [Internet]. 2021 Jul 23 [cited 2021 Oct 24];24(7). Available from: [https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(21\)00765-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2589004221007653%3Fshowall%3Dtrue#relatedArticles](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(21)00765-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2589004221007653%3Fshowall%3Dtrue#relatedArticles)
31. Stiemsma LT, Michels KB. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatrics* [Internet]. 2018 Apr 1;141(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29519955/>
32. Adami AJ, Bracken SJ, Guernsey LA, Rafti E, Maas KR, Graf J, et al. Early-life antibiotics attenuate regulatory T cell generation and increase the severity of murine house dust mite-induced asthma. *Pediatric Research* [Internet]. 2018 Jul 2 ;84(3):426–34. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41390-018-0031-y>
33. Russell SL, Gold MJ, Hartmann M, Willing BP, Thorson L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO reports* [Internet]. 2012 Mar 16 ;13(5):440–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22422004/>



34. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science Translational Medicine* [Internet]. 2016 Jun 15 ;8(343). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5308924/>

