

¿El uso de antimicrobianos durante el embarazo impacta en el exceso de peso en la primera infancia? Resultados del estudio de Cohorte de Nacimientos de Pelotas (Brasil) de 2015

Andréa Dâmaso Bertoldi <https://orcid.org/0000-0002-4680-3197>¹; Thaynã Ramos Flores <https://orcid.org/0000-0003-0098-1681>¹; Marysabel Pinto Telis Silveira <https://orcid.org/0000-0002-6453-8534>²; Isabel Emmerick <https://orcid.org/0000-0002-0383-2465>³; Alexandra Crispim Boing <https://orcid.org/0000-0001-7792-4824>⁴; Mariângela Freitas Silveira <https://orcid.org/0000-0002-2861-7139>¹; Grégore Iven Mielke <https://orcid.org/0000-0003-4568-6440>⁵

Resumen Este estudio tuvo como objetivo investigar la asociación entre el uso de antimicrobianos durante el embarazo y el exceso de peso en niños de 3, 12, 24 y 48 meses de edad. Se analizaron los datos de los participantes del estudio de cohorte de Nacimientos de Pelotas (Brasil) de 2015. El uso de antimicrobianos durante el embarazo se evaluó mediante cuestionarios estandarizados y el exceso de peso se definió como el IMC para la edad en puntuación $z \geq 1$. Más del 43% de las mujeres utilizaron al menos un antimicrobiano durante el embarazo. En general, la mayoría de las asociaciones investigadas entre el uso de antimicrobianos durante el embarazo y el exceso de peso en los niños fueron nulas. En promedio, los niños cuyas madres usaron antimicrobianos en un trimestre del embarazo tuvieron una puntuación z de IMC para la edad a los 12 meses de 0,11 más alta que aquellos de madres que no usaron antimicrobianos. Se observó un mayor riesgo de exceso de peso a los 48 meses entre los niños cuyas madres utilizaron antimicrobianos en el primer trimestre del embarazo. Dado que la mayoría de las asociaciones investigadas tuvieron resultados nulos o una pequeña magnitud de asociación, este estudio no respalda hallazgos previos de que el uso de antimicrobianos durante el embarazo impacta sobre el exceso de peso en la primera infancia.

Palabras clave Embarazo, Infancia, Atención Prenatal, Antimicrobianos, Sobre peso, Obesidad, Estudios de cohortes

¹ Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas. R. Marechal Deodoro 1160, 3º piso. 96020-220 Pelotas RS Brasil. floresrthayna@gmail.com

² Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, Departamento de Fisiologia e Farmacologia. Universidade Federal de Pelotas. Pelotas RS Brasil.

³ Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, UMass Memorial Healthcare/University of Massachusetts Medical School. Worcester MA USA

⁴ Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis SC Brasil.

⁵ School of Human Movement and Nutrition Sciences, The University of Queensland. Brisbane QLD Australia.

Introducción

Los factores adversos que actúan en los períodos embrionario, fetal e inicial de la vida pueden generar adaptaciones del desarrollo humano^{1,2}. Estas responden a un proceso de programación biológica que produce cambios estructurales, fisiológicos y metabólicos vinculados con la aparición de enfermedades a lo largo de la vida^{1,2}.

Estudios anteriores han sugerido que la exposición prenatal a los antimicrobianos podría estar asociada con el desarrollo de sobrepeso y obesidad durante la niñez³⁻⁵, pero aún no está claro si el uso materno de antimicrobianos durante el embarazo tiene asociación causal con el sobrepeso y la obesidad durante la niñez. Los mecanismos fisiopatológicos pueden explicar esta relación. Por ejemplo, la interferencia en el microbioma de la madre causada por el uso de antimicrobianos durante el embarazo, que juega un papel importante en la circulación placentaria fetal^{6,7} puede alterar la colonización y maduración del microbioma intestinal del lactante y aumentar la susceptibilidad a la obesidad⁸.

Los estudios observacionales sobre la asociación entre el uso de antimicrobianos durante el embarazo y el sobrepeso y la obesidad en los niños han mostrado hallazgos contradictorios. En Estados Unidos, los participantes de una cohorte con 436 niños que estuvieron expuestos a antimicrobianos durante el segundo o tercer trimestre del embarazo tuvieron 84% más de riesgo de obesidad que aquellos no expuestos⁸.

Además, un estudio realizado en China identificó que el uso de antibióticos durante el embarazo se asoció positivamente con el riesgo de obesidad a los cinco años de vida. Por otro lado, en una cohorte de 43.435 niños daneses, la exposición prenatal a antimicrobianos de pequeño espectro no se asoció con el sobrepeso a las edades de 7 y 11 años⁴. En una cohorte de 53.320 niños, el uso de antibióticos durante el embarazo no se asoció con el IMC-z en la infancia a los cinco años de edad⁹.

Aunque los estudios prospectivos aportan información importante, la relación entre el uso de antimicrobianos durante el embarazo y el sobrepeso en la primera infancia aún no se comprende bien. Además, los estudios poblacionales están sujetos a sesgos por confusión residual o no medida¹⁰ y, en su mayoría, carecen de información sobre el momento de uso, el espectro, la clase del antimicrobiano y variables críticas como obesidad materna y diabetes gestacional¹¹.

Así que el objetivo de este estudio fue investigar la asociación entre el uso de antimicrobia-

nos durante el embarazo y el sobrepeso en niños brasileños a los 3, 12, 24 y 48 meses de edad.

Métodos

Población y muestra

Este estudio utilizó datos de la cohorte de nacimientos de 2015 en Pelotas (Brasil), que incluyó al 99% de los nacidos en los hospitales de maternidad del municipio cuyas madres residían en el área urbana o en Jardim América en 2015 ($n = 4.219$ madres; 4.275 niños). El estudio prenatal abarcó al 73,8% de las mujeres cuyos hijos ingresaron en la cohorte ($n = 3.155$), identificadas mediante visitas o contactos semanales con 123 unidades de salud y clínicas privadas entre mayo de 2014 y diciembre de 2015.

Las madres y los niños fueron invitados a participar en nuevas recolecciones de datos cuando los niños tenían 3 (97,2%), 12 (95,4%), 24 (95,4%) y 48 meses de edad (95,4%). Se realizaron entrevistas domiciliarias a los 3 y 12 meses. En cambio, a los 24 y 48 meses, las evaluaciones de seguimiento se llevaron a cabo en la clínica de investigación en el Centro de Investigación Epidemiológica de la Universidad Federal de Pelotas. De los 4.275 niños nacidos en 2015 y cuyas madres proporcionaron información sobre el uso de medicamentos durante el embarazo, 4.056, 3.948, 3.718 y 3.757 contaban con datos antropométricos cuando tenían 3, 12, 24 y 48 meses, respectivamente. La recolección de datos y las mediciones fueron estandarizadas y realizadas por asistentes de investigación capacitados a través de RedCap¹². Se han publicado detalles adicionales sobre el diseño y los protocolos del estudio previamente¹³.

Uso de antimicrobianos durante el embarazo

La información sobre el uso de antimicrobianos durante el embarazo se obtuvo mediante cuestionarios estandarizados aplicados en las evaluaciones prenatales y perinatales, a partir de preguntas sobre el uso y el nombre de los medicamentos¹⁴. Posteriormente, los fármacos se clasificaron según la Clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC) de la OMS¹⁵. Para este estudio se consideró el grupo J (antimicrobianos de uso sistémico), además de su clasificación en antimicrobianos de espectro estrecho y amplio.

Se consideran antimicrobianos de espectro estrecho aquellos que actúan sobre pocos tipos

de bacterias, por ejemplo, solo sobre grampositivas (gram +) o solo sobre gramnegativas (gram -), y de espectro amplio aquellos capaces de inhibir varios tipos de bacterias. En este estudio, se consideraron como de espectro estrecho los siguientes antimicrobianos: J01MB02 ácido nalidíxico; J01CA04 amoxicilina; J01CA01 ampicilina; J01CE01 penicilina benzatina; J01DB cefalosporinas de primera generación; J01XX05 metenamina; J01XE01 nitrofurantoína; J01MA06 norfloxacin; J04AB02 rifampicina; J01CE02 fenoximetilpenicilina; J01CF04 oxacilina; J01XA01 vancomicina. Y se consideraron de espectro amplio los siguientes antimicrobianos: J01MB02 ácido nalidíxico; J01CA04 amoxicilina; J01CA01 ampicilina; J01CE01 penicilina benzatina; J01DB cefalosporinas de primera generación; J01XX05 metenamina; J01XE01 nitrofurantoína; J01MA06 norfloxacin; J04AB02 rifampicina; J01CE02 fenoximetilpenicilina; J01CF04 oxacilina; J01XA01 vancomicina¹⁶.

Se investigaron las siguientes variables binarias (sí/no) relacionadas con el uso de antimicrobianos durante el embarazo: a) Uso de al menos un antimicrobiano durante el embarazo; b) uso de antimicrobiano durante el primer trimestre del embarazo; c) uso de antimicrobiano durante el segundo trimestre del embarazo; d) uso de antimicrobiano durante el tercer trimestre del embarazo. Además, se analizaron el número de trimestres del embarazo en los que se utilizaron antimicrobianos (ninguno; uno; dos o tres), el uso de al menos un antimicrobiano de espectro estrecho durante el embarazo (sí/no), y el uso de al menos un antimicrobiano de espectro amplio (sí/no).

Evaluación antropométrica

A los 3, 12, 24 y 48 meses, asistentes de investigación capacitados midieron el peso (g) y la talla (cm) de los niños mediante protocolos estandarizados. El peso se midió utilizando una balanza electrónica portátil (capacidad de hasta 50 kg y precisión de 10 g) a los tres meses. Para la medición del peso a los 12 y 24 meses, los niños fueron pesados sobre las piernas de sus madres utilizando balanzas SECA 803 (SECA, Alemania) con una precisión de 100 g; el peso del niño se obtuvo como la diferencia entre el peso total (madre e hijo) y el peso de la madre. En todas las evaluaciones, los niños estaban desnudos, y las madres usaban ropa ligera cuando se les pesaba. A los 48 meses, se utilizó una balanza digital portátil Tanita® con una capacidad máxima de 150 kg y precisión de 100 g.

La altura del niño a los 3 y 12 meses se midió utilizando un antropómetro portátil del modelo SANNY ES2000 con un rango de 20 a 105 cm y precisión de 0,5 cm. A los 24 meses, se utilizó un antropómetro fijo Harpenden con un rango de 30 a 110 cm y precisión de 0,1 cm, mientras que a los 48 meses se utilizó un Harpenden fijo con una altura máxima de 2,06 m y precisión de 1 mm. A los 24 y 48 meses, el 90% de las mediciones se realizaron en la clínica de investigación en el Centro de Investigación Epidemiológica. En el 10% restante de los participantes, cuando las mediciones tuvieron que realizarse en el hogar, se utilizaron antropómetros y estadiómetros portátiles validados¹⁶.

En cada evaluación de seguimiento, el índice de masa corporal por edad en puntuaciones *z* se calculó de acuerdo con los Estándares de Crecimiento Infantil de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁷. Se utilizaron macros WHO ANTHRO para STATA según la metodología recomendada por la OMS¹⁸. Para este estudio, el exceso de peso se definió como una puntuación *z* del IMC por edad ≥ 1 desviación estándar¹⁷.

Covariables

Las siguientes variables de confusión se midieron mediante cuestionarios estandarizados y se incluyeron en los análisis: número de embarazos (uno/dos/tres o más); número de consultas prenatales ($< 6/7$ o más); tabaquismo materno durante el embarazo (no/sí); consumo materno de alcohol durante el embarazo (no/sí); hipertensión (no/sí) y diabetes mellitus autoinformada (no/sí) durante el embarazo; color de piel materno (blanco/negro/marrón); edad materna (13-19 / 20-24 / 25-29 / 30-34 / 35 o más); nivel educativo materno (0-4 / 5-8 / 9-11 / 12 años o más); estado civil materno (con pareja/sin pareja) e IMC materno pregestacional ($\leq 24,9$ / 25 a $< 30,0$ / $\geq 30,0$ kg/m²).

Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticas descriptivas para comparar las características sociodemográficas de la cohorte original con la muestra analítica de cada seguimiento. También se describieron, mediante frecuencias absolutas y relativas, el uso de antimicrobianos durante el embarazo, la media y desviación estándar del IMC por edad en puntuaciones *z* y la prevalencia de exceso de peso en cada edad según la exposición.

Las asociaciones de cada variable utilizada para describir el uso de antimicrobianos duran-

te el embarazo con el IMC por edad en puntuaciones *z* y el exceso de peso en cada edad se examinaron utilizando, respectivamente, modelos de regresión lineal y regresión de Poisson con ajuste para varianza robusta. Se realizaron análisis brutos y ajustados. Se consideraron los posibles factores de confusión, pero solo aquellos asociados con la variable dependiente (valor *p* < 0,20) se incluyeron en el modelo final. Dado el número de comparaciones y el potencial de error de tipo 1, la interpretación de los hallazgos se basó en la magnitud de las asociaciones (coeficientes de regresión) y el solapamiento de los intervalos de confianza (IC) del 95%. Todos los análisis se realizaron en Stata15.0.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Escuela de Educación Física de la Universidad Federal de Pelotas (número de registro CAAE: 26746414.5.0000.5313). En todas las entrevistas se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores legales de los niños.

Resultados

Las características sociodemográficas y de salud de las participantes en la cohorte original y en cada seguimiento se presentan en la Tabla 1. No hubo diferencias marcadas entre la cohorte original y las que participaron en las evaluaciones de seguimiento. En el momento del parto, la mayoría de las mujeres tenían entre 20 y 34 años, tenían piel blanca, tenían pareja, tenían entre 9 y 11 años de educación formal, y casi el 20% de las mujeres eran obesas antes del embarazo. La mayoría de las mujeres reportaron siete o más consultas prenatales (76,1%), el 44,5% tenía solo un hijo, el 16,5% reportó fumar durante el embarazo y el 7,4% consumió alcohol. Una de cada cuatro mujeres reportó hipertensión durante el embarazo y el 8,6% tuvo diabetes gestacional (Tabla 1).

La prevalencia del uso total de antimicrobianos durante el embarazo fue del 43,4% (IC95% 41,9; 44,9). La proporción de mujeres que utilizaron antimicrobianos en cada trimestre fue aproximadamente del 20% (18%, 21% y 21% en el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente); el 30,4% de las mujeres informó uso solo en un trimestre, y el 13,0% informó uso de antimicrobianos en dos o tres trimestres del embarazo. Un tercio de las mujeres utilizó

antimicrobianos clasificados como de espectro reducido, y solo el 2,9% utilizó antimicrobianos clasificados como de amplio espectro (Tabla 2). Los antimicrobianos más utilizados fueron cefalexina (23,6%), amoxicilina (15,8%), nitrofurantoína (15,6%) y ampicilina (5,9%) (Tabla 3).

La media del puntaje *z* de IMC para la edad fue 0,06 (DE = 0,02), 0,68 (DE = 0,02), 0,56 kg/m² (DE = 0,02) y 1,08 (DE = 0,04), a los tres, 12, 24 y 48 meses, respectivamente. La prevalencia de exceso de peso fue del 17,6% (IC95% 16,5; 18,8) a los tres meses, 39,4% (IC95% 37,9; 40,9) a los 12, 32,4% (IC95% 30,9; 33,9) a los 24 y 43,8% (IC95% 42,2; 45,4) a los 48 meses. En general, no se observaron variaciones marcadas en la distribución del IMC para la edad y el exceso de peso en cada edad según el uso de antimicrobianos durante el embarazo (Tabla 2).

Las asociaciones crudas y ajustadas del uso de antimicrobianos durante el embarazo con el IMC para la edad y el exceso de peso a los tres, 12, 24 y 48 meses se presentan en las Tablas 4 y 5, respectivamente. En general, el uso de antimicrobianos durante el embarazo no se asoció ni con el IMC para la edad ni con el exceso de peso, independientemente de la edad. De las 56 asociaciones investigadas, solo se observaron hallazgos estadísticamente significativos (basados en IC del 95%) en tres ocasiones, aunque con una magnitud pequeña de las asociaciones.

Los niños de madres que usaron antimicrobianos durante el segundo trimestre tuvieron en promedio un puntaje *z* de IMC para la edad 0,12 más bajo a los 3 meses que los niños cuyas madres no usaron antimicrobianos en el segundo trimestre. A los 12 meses, el puntaje *z* de IMC para la edad fue ligeramente mayor (β : 0,11; IC95%: 0,01; 0,20) en los niños cuyas madres usaron algún antimicrobiano durante el embarazo que en aquellos cuyas madres no usaron antimicrobianos. Los niños de 48 meses, cuyas madres usaron antimicrobianos en el primer trimestre del embarazo, tuvieron un mayor riesgo de exceso de peso que aquellos cuyas madres no usaron antimicrobianos en el primer trimestre [RR = 1,13 (IC95%: 1,04; 1,23)] (Tabla 5).

Discusión

Es bien sabido que la exposición del feto a ciertas sustancias puede afectar muchos aspectos del desarrollo infantil^{19,20}. En esta cohorte poblacional realizada en un gran país de ingresos medianos, se evaluó si el uso materno de antimicrobianos durante el embarazo influía sobre

Tabla 1. Características de la muestra del Estudio de Cohorte de Nacimientos de Pelotas (Brasil), 2015.

	Cohorte original (n = 4.275) n (%)	3 meses (n = 4.056)* n (%)	12 meses (n = 3.948)* n (%)	24 meses (n = 3.718)* n (%)	48 meses (n = 3.757)* n (%)
Edad materna (en años)					
13-19	623 (14,6)	594 (14,7)	577 (14,6)	546 (14,7)	546 (14,5)
20-24	1.008 (23,6)	959 (23,6)	932 (23,6)	866 (23,3)	903 (24,0)
25-29	1.006 (23,5)	961 (23,7)	930 (23,6)	873 (23,5)	879 (23,4)
30-34	1.004 (23,5)	953 (23,5)	931 (23,6)	888 (23,9)	879 (23,4)
35+	633 (14,8)	588 (14,5)	578 (14,6)	545 (14,6)	550 (14,7)
Color de piel materno					
Blanco	3.071 (71,9)	2.912 (71,9)	2.827 (71,7)	2.653 (71,4)	2.680 (71,4)
Marrón	561 (13,1)	608 (15,0)	603 (15,3)	574 (15,5)	579 (15,4)
Negro	639 (15,0)	532 (13,1)	514 (13,0)	487 (13,1)	494 (13,2)
Estado civil materno					
Sin pareja	607 (14,2)	576 (14,2)	548 (13,9)	512 (13,8)	528 (14,1)
Con pareja	3.667 (85,8)	3.479 (85,8)	3.399 (86,1)	3.205 (86,2)	3.228 (85,9)
Nivel educativo materno (años)					
0-4	391 (9,2)	366 (9,0)	348 (8,8)	336 (9,0)	327 (8,7)
5-8	1.095 (25,6)	1.043 (25,7)	1.013 (25,7)	970 (26,1)	981 (26,1)
9-11	1.458 (34,1)	1.397 (34,5)	1.376 (34,9)	1.388 (34,7)	1.12 (35,0)
12+	1.330 (31,1)	1.249 (30,8)	1.210 (30,6)	1.123 (30,2)	1.136 (30,2)
IMC materno pregestacional (kg/m ²)					
≤ 24,9	2.193 (53,0)	2.076 (52,8)	2.021 (52,8)	1.919 (53,1)	1.910 (52,4)
25,0 a < 30,0	1.169 (28,2)	1.108 (28,2)	1.077 (28,1)	995 (27,6)	1.037 (28,4)
≥ 30,0	779 (18,8)	750 (19,0)	733 (19,1)	696 (19,3)	699 (19,2)
Número de consultas prenatales					
< 6	1.001 (23,9)	929 (23,3)	891 (23,0)	829 (22,7)	841 (22,8)
7 o más	3.185 (76,1)	3.052 (76,7)	2.988 (77,0)	2.828 (77,3)	2.852 (77,2)
Número de embarazos previos					
1	1.900 (44,5)	1.805 (44,5)	1.765 (44,7)	1.655 (44,5)	1.665 (44,3)
2	1.285 (30,0)	1.228 (30,3)	1.200 (30,4)	1.108 (29,8)	1.146 (30,5)
3 o más	1.089 (25,5)	1.022 (25,2)	982 (24,9)	954 (25,7)	945 (25,2)
Tabaquismo materno durante el embarazo					
No	3.567 (83,5)	3.393 (83,7)	3.314 (84,0)	3.112 (83,8)	3.142 (83,7)
Sí	705 (16,5)	661 (16,3)	631 (16,0)	603 (16,2)	612 (16,3)
Consumo materno de alcohol durante el embarazo					
No	3.957 (92,6)	3.760 (92,8)	3.657 (92,7)	3.438 (92,5)	3.472 (92,5)
Sí	315 (7,4)	294 (7,2)	288 (7,3)	277 (7,5)	282 (7,5)
Hipertensión gestacional					
No	3.183 (74,5)	3.018 (74,5)	2.934 (74,4)	2.780 (74,8)	2.804 (74,7)
Sí	1.089 (25,5)	1.035 (25,5)	1.012 (25,6)	935 (25,2)	950 (25,3)
Diabetes gestacional					
No	3.906 (91,4)	3.706 (91,4)	3.600 (91,2)	3.389 (91,2)	3.425 (91,2)
Sí	366 (8,6)	347 (8,6)	346 (8,8)	326 (8,8)	329 (8,8)

*Muestra analítica.

Fuente: Autores.

el IMC por edad y el exceso de peso infantil en cuatro momentos de seguimiento hasta los 48 meses. En conjunto, los hallazgos sugieren que esta exposición no influyó en el estado nutricional de los niños hasta los 48 meses de edad.

La proporción de mujeres que usaron al menos un antimicrobiano durante el embarazo en nuestro estudio (43%) fue mayor que la descrita en grandes estudios poblacionales de Nueva Zelanda (35,7%)²¹ y de Estados Unidos (25,2%)²².

Tabla 2. Uso de antimicrobianos e indicadores nutricionales a los 3, 12, 24 y 48 meses. Estudio de Cohorte de Nacimientos de Pelotas (Brasil), 2015.

Uso de antimicrobianos			Estado nutricional (puntuación z)				Exceso de peso*			
N (%)		Média (SD) 3m	Média (DE) 12 m	Média (DE) 24 m	Média (DE) 48 m	%	% 12 m	% 24 m	% 48 m	
Uso total										
No	2.383 (56,6)	0,06 (0,03)	0,65 (0,03)	0,56 (0,03)	1,11 (0,05)	17,8	38,5	32,4	43,7	
Sí	1.827 (43,4)	0,05 (0,03)	0,72 (0,03)	0,56 (0,03)	1,06 (0,05)	17,5	40,6	32,8	44,3	
1º trimestre										
No	3.451 (82,0)	0,06 (0,02)	0,67 (0,02)	0,55 (0,02)	1,08 (0,04)	17,6	38,7	32,1	42,8	
Sí	759 (18,0)	0,06 (0,04)	0,73 (0,05)	0,59 (0,04)	1,13 (0,08)	18,2	42,6	34,6	49,1	
2º trimestre										
No	3.306 (78,5)	0,08 (0,02)	0,69 (0,02)	0,57 (0,02)	1,09 (0,04)	18,1	39,8	32,4	44,0	
Sí	904 (21,5)	-0,02 (0,04)	0,64 (0,04)	0,53 (0,04)	1,09 (0,09)	16,2	38,1	32,9	43,8	
3º trimestre										
No	3.311 (78,7)	0,05 (0,02)	0,67 (0,02)	0,55 (0,02)	1,11 (0,04)	17,5	39,4	32,5	44,2	
Sí	899 (21,3)	0,09 (0,04)	0,73 (0,05)	0,59 (0,04)	1,04 (0,06)	18,4	39,7	32,5	43,4	
Embarazos										
No	2.383 (56,6)	0,07 (0,03)	0,64 (0,03)	0,56 (0,03)	1,11 (0,05)	17,8	38,5	32,4	43,7	
1	2.383 (30,4)	0,05 (0,03)	0,76 (0,04)	0,57 (0,03)	1,08 (0,06)	17,5	41,9	33,0	44,0	
2+	545 (13,0)	0,05 (0,05)	0,63 (0,05)	0,54 (0,05)	1,01 (0,07)	17,5	37,8	32,1	45,2	
Espectro estrecho										
No	2.932 (68,8)	0,06 (0,02)	0,67 (0,03)	0,57 (0,02)	1,12 (0,05)	17,5	39,1	32,8	44,1	
Sí	1.327 (31,2)	0,06 (0,03)	0,69 (0,04)	0,53 (0,03)	1,03 (0,06)	18,2	40,3	32,0	43,7	
Espectro amplio										
No	4.137 (97,1)	0,06 (0,02)	0,68 (0,02)	0,56 (0,02)	1,09 (0,04)	17,6	39,4	32,3	43,7	
Sí	122 (2,9)	0,10 (0,09)	0,72 (0,11)	0,71 (0,13)	1,10 (0,16)	18,6	41,7	40,2	51,8	

Exceso de peso: puntuación z ≥ 1 desviación estándar (DE) hasta ≥ 2 DE.

Fuente: Autores.

Esto probablemente se relacione con la alta prevalencia de infecciones urinarias (ITU) en nuestra muestra (45%; dato no mostrado), ya que la ITU es la infección más prevalente en mujeres embarazadas²³, hallazgo similar al observado en Río de Janeiro, donde el 45,9% de 1.091 embarazadas presentó ITU²³.

Además, como se ha informado previamente²⁴, la prevalencia del uso de antimicrobianos tiende a ser más baja en el primer trimestre. Esto puede deberse a la alta prevalencia de infecciones urinarias y genitales en el segundo y tercer trimestre del embarazo²⁵. Asimismo, al inicio del embarazo, las mujeres pueden tener más temor de usar medicamentos debido al riesgo de causar efectos adversos al feto.

Los estudios previos sobre la asociación entre el uso de antimicrobianos durante el embarazo y el estado nutricional infantil han mostrado resultados contradictorios. Cassidy-Bushrow *et al.* (2018)²⁶ no hallaron asociación con exceso de peso a los 24 meses, aunque observaron una aso-

ciación positiva aislada por trimestre de exposición, de pequeña magnitud. En cambio, Lin *et al.* (2020)²⁷ encontraron mayor riesgo de exceso de peso solo en niñas de 12 meses; en nuestro estudio, los análisis de sensibilidad no mostraron variación según el sexo (datos no mostrados).

Con respecto al tipo de antimicrobiano utilizado, Cassidy-Bushrow *et al.* (2018)²⁶ encontraron una asociación significativa entre el uso de macrólidos durante el embarazo con el índice de masa corporal por edad (z-score de IMC 0,37; DE: 0,18; p = 0,039). No encontraron asociación con otros tipos de antimicrobianos²⁶. Los macrólidos son antibacterianos de amplio espectro. En el presente estudio, la mayoría de las mujeres embarazadas utilizaron antimicrobianos de espectro reducido, y no se encontró asociación con el sobrepeso según el tipo de antimicrobiano utilizado.

Una revisión sistemática reciente de 23 estudios con más de 1,2 millones de participantes concluyó que la exposición prenatal a antimi-

Tabla 3. Distribución de antimicrobianos utilizados por mujeres embarazadas según Clasificación Química Terapéutica Anatómica* (ATC; niveles 1, 2 y 5). Estudio de Cohorte de Nacimientos de Pelotas (Brasil), 2015.

Medicamentos	n	%	Medicamentos	n	%
J – Antiinfecciosos para uso sistémico	2565	12,21**	J04 – Antimicobacterianos	5	0,19
J01 – Antibacterianos para uso sistémico	1797	70,08***	J04AB02 – rifampicina	1	0,04
J01DB01 – cefalexina	605	23,58	J04AM02 – rifampicina y isoniazida	1	0,04
J01CA04 – amoxicilina	405	15,78	J04AM05 – rifampicina, pirazinamida y isoniazida	1	0,04
J01XE01 – nitrofurantoína	399	15,56	Other	2	0,08
J01CA01 – ampicilina	151	5,89	J05 – Antivirales para uso sistémico	45	1,75
J01FA10 – azitromicina	49	1,91	J05AR10 – lopinavir y ritonavir	14	0,55
J01CR02 – amoxicilina e inhibidor de beta-lactamasa	45	1,75	J05AR01 – zidovudina y lamivudina	5	0,19
J01CE08 – benzoilpenicilina benzatina	41	1,60	J05AR12 – lamivudina y tenofovir disoproxil	2	0,08
J01MA06 – norfloxacin	31	1,21	J05AF01 – zidovudina	2	0,08
J01FA02 – espiramicina	16	0,62	J05AF05 – lamivudina	2	0,08
J01EE01 – sulfametoxazol y trimetoprima	11	0,43	J05AF07 – tenofovir disoproxil	2	0,08
J01DD04 – ceftriaxona	7	0,27	J05AG03 – efavirenz	1	0,04
J01MA12 – levofloxacina	6	0,23	other	17	0,66
J01EC02 – sulfadiazina	4	0,16	No clasificados	693	27,01
J01AA07 – tetraciclina	4	0,16	* Organización Mundial de la Salud. Centro Colaborador en Metodología de Estadísticas de Drogas. Directrices para la clasificación ATC y asignación de DDD 2014. Disponible en: whocc.no/atc_ddd_index/ ; ** Porcentaje en relación al total de medicamentos utilizados (N = 21.015); *** Porcentaje con relación al total de antimicrobianos utilizados (ATC 1 = J) N = 2.565. Nota: Los medicamentos identificados como “otros” pertenecen a los niveles J01, J02, J04 y J05 donde se encuentran. Sin embargo, no estaban clasificados hasta el nivel 5 de la clasificación ATC como los demás. Los medicamentos indicados como “No clasificados” pertenecen al nivel 1=J de la clasificación ATC pero no tienen clasificación en los siguientes niveles.		
J01MB02 – ácido nalidixico	2	0,08			
J01DC02 – cefuroxima	3	0,12			
J01DC04 – cefaclor	1	0,04			
J01DB05 – cefadroxil	1	0,04			
J01DB04 – cefazolina	1	0,04			
J01DD01 – cefotaxima	1	0,04			
J01FF02 – lincomicina	1	0,04			
J01GB03 – gentamicina	1	0,04			
other	12	0,47			
J02 – Antimicóticos para uso sistémico	25	0,97			
J02AC01 – Fluconazol	15	0,58			
Otros	10	0,39			

continúa

Fuente: Autores.

crobianos no se asocia con exceso de peso ni obesidad infantil. No obstante, el análisis por subgrupos mostró mayor riesgo cuando la exposición ocurrió en el segundo trimestre (RR = 1,13; IC95%: 1,06; 1,22; p = 0,001)²⁸, en concordancia con los hallazgos aislados observados en nuestro estudio y en investigaciones previas²⁶.

Un estudio realizado con 10.000 niños en edad escolar en Dinamarca encontró una asociación entre el uso de antimicrobianos y el exceso de peso en escolares cuyo peso al nacer fue superior a 3.500 g y cuyas madres usaron antimicrobianos durante el embarazo (PR = 1,30, IC95%: 1,05; 1,61)³. En ese estudio, la

exposición a antimicrobianos en el segundo trimestre (PR: 1,39, IC95%: 1,11; 1,73) y en el tercer trimestre del embarazo (PR: 1,43, IC95%: 1,17; 1,76) se asoció con un aumento del exceso de peso en niños en edad escolar. Además, la prevalencia de exceso de peso aumentó según el número de antimicrobianos recetados a la madre (p = 0,001), pero no con el tipo de antimicrobiano. En nuestro estudio se realizaron análisis de sensibilidad que no mostraron asociaciones diferenciales según el peso al nacer de los niños (datos no mostrados).

En el estudio de la cohorte de Kaiser Permanente Northern California²⁹, con datos re-

Tabla 4. Asociación entre el uso de antimicrobianos durante el embarazo y el estado nutricional del niño a los 3, 12, 24 y 48 meses. Estudio de Cohorte de Nacimientos de Pelotas (Brasil), 2015.

		3 meses		12 meses		24 meses		48 meses	
		β crudo (IC95%)	β ajustado (IC95%)	β crudo (IC95%)	β ajustado (IC95%)	β crudo (IC95%)	β ajustado (IC95%)	β crudo (IC95%)	β ajustado (IC95%)
Uso total									
No	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Sí	-0,02 (-0,08; 0,05)	-0,03 (-0,10; 0,03)	0,08 (-0,008; 0,16)	0,06 (-0,02; 0,15)	-0,006 (-0,08; 0,07)	-0,02 (-0,10; 0,05)	-0,05 (-0,19; 0,09)	-0,06 (-0,20; 0,09)	
1° trimestre									
No	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Sí	-0,002 (-0,09; 0,08)	-0,005 (-0,09; 0,08)	0,06 (-0,04; 0,17)	0,04 (-0,07; 0,15)	0,04 (-0,06; 0,13)	0,02 (-0,07; 0,12)	0,05 (-0,13; 0,23)	0,03 (-0,15; 0,21)	
2° trimestre									
No	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Sí	-0,10 (-0,18; -0,02)	-0,12 (-0,20; -0,04)	-0,05 (-0,15; 0,05)	-0,06 (-0,17; 0,04)	-0,04 (-0,13; 0,47)	-0,05 (-0,14; 0,04)	0,002 (-0,17; 0,17)	0,02 (-0,15; 0,19)	
3° trimestre									
No	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Sí	0,03 (-0,05; 0,11)	0,02 (-0,06; 0,10)	0,06 (-0,04; 0,16)	0,05 (-0,05; 0,15)	0,03 (-0,06; 0,12)	0,02 (-0,07; 0,12)	-0,07 (-0,24; 0,10)	-0,07 (-0,24; 0,09)	
Embarazos									
No	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
1	-0,01 (-0,09; 0,06)	-0,03 (-0,11; 0,04)	0,12 (0,02; 0,21)	0,11 (0,01; 0,20)	0,004 (-0,08; 0,09)	-0,01 (-0,10; 0,07)	-0,03 (-0,19; 0,13)	0,02 (-0,18; 0,14)	
2+	-0,02 (-0,12; 0,08)	-0,04 (-0,14; 0,06)	-0,02 (-0,15; 0,11)	-0,04 (-0,17; 0,09)	-0,03 (-0,14; 0,08)	-0,05 (-0,16; 0,06)	-0,10 (-0,32; 0,11)	-0,13 (-0,35; 0,08)	
Espectro estrecho									
No	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Sí	-0,001 (-0,07; 0,07)	-0,03 (-0,10; 0,05)	0,01 (-0,08; 0,10)	-0,01 (-0,10; 0,08)	-0,04 (-0,12; 0,04)	-0,07 (-0,15; 0,01)	-0,09 (-0,24; 0,06)	-0,11 (-0,26; 0,05)	
Espectro amplio									
No	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Sí	0,04 (-0,15; 0,24)	0,08 (-0,12; 0,28)	0,04 (-0,20; 0,29)	0,06 (-0,19; 0,31)	0,16 (-0,06; 0,37)	0,12 (-0,10; 0,34)	0,008 (-0,41; 0,42)	-0,15 (-0,56; 0,27)	

β : coeficiente de regresión; IC95%: intervalo de confianza del 95%. Ajustado por edad materna, color de piel materna, estado civil materno, educación materna, ingresos familiares, IMC materno antes del embarazo, número de consultas prenatales, paridad, tabaquismo durante el embarazo, alcohol durante el embarazo, hipertensión gestacional y diabetes gestacional.

Fuente: Autores.

copilados entre 2007 y 2015, no se encontró un mayor riesgo de obesidad en niños cuyas madres habían controlado infecciones, ya sea por tipo de antimicrobianos o en términos de proporción dosis-respuesta. Sin embargo, las infecciones maternas no tratadas (es decir, aquellas madres que requerían un antimicrobiano pero no lo usaron) se asociaron con un mayor riesgo de obesidad (OR = 1,09, IC: 1,03; 1,16). Estos resultados se confirmaron mediante un análisis de sensibilidad entre hermanos discordantes, es decir, emparejando con niños de la misma madre con embarazo sin infección o que usaron antimicrobianos, lo que permitió un control adicional de factores de confusión no medidos,

incluidos los factores genéticos, maternos intrauterinos y familiares.

Deben reconocerse algunas limitaciones. No se evaluó la dieta materna durante el embarazo, aunque se consideró el IMC pregestacional como posible factor de confusión. El uso autoinformado de antimicrobianos puede haber generado clasificación errónea, ya que las madres pueden confundir los nombres de los medicamentos o no recordar si usaron antimicrobianos; además, no se evaluaron el momento exacto ni la duración del tratamiento, sino solo la frecuencia de uso por trimestre. Aun así, los análisis según número de trimestres de uso mostraron resultados similares.

Tabla 5. Asociación entre uso de antimicrobianos durante el embarazo y exceso de peso* a los 3, 12, 24 y 48 meses. Estudio de Cohorte de Nacimientos de Pelotas (Brasil), 2015.

	3 meses		12 meses		24 meses		48 meses	
	RR crudo (IC95%)	RR ajustado (IC95%)	RR crudo (IC95%)	RR ajustado (IC95%)	RR crudo (IC95%)	RR ajustado (IC95%)	RR crudo (IC95%)	RR ajustado (IC95%)
Uso total								
No	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,0	1,00
Sí	0,98 (0,86; 1,12)	0,97 (0,85; 1,11)	1,05 (0,98; 1,14)	1,04 (0,96; 1,13)	1,01 (0,92; 1,11)	0,98 (0,89; 1,07)	1,01 (0,94; 1,09)	1,01 (0,94; 1,08)
1º trimestre								
No	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sí	1,03 (0,86; 1,25)	1,04 (0,87; 1,23)	1,10 (1,00; 1,21)	1,08 (0,98; 1,19)	1,08 (0,96; 1,21)	1,05 (0,93; 1,18)	1,15 (1,05; 1,25)	1,13 (1,04; 1,23)
2º trimestre								
No	1,00	1,00	1,00	1,00	1,0	1,00	1,00	1,00
Sí	0,90 (0,74; 1,08)	0,90 (0,76; 1,06)	0,96 (0,87; 1,05)	0,96 (0,87; 1,05)	1,01 (0,91; 1,13)	0,99 (0,88; 1,11)	0,99 (0,91; 1,09)	1,00 (0,92; 1,10)
3º trimestre								
No	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sí	1,06 (0,89; 1,26)	1,06 (0,90; 1,25)	1,01 (0,92; 1,11)	1,00 (0,91; 1,10)	1,00 (0,89; 1,12)	0,98 (0,87; 1,10)	0,98 (0,90; 1,07)	0,98 (0,90; 1,07)
Embarazos								
No	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
1	0,98 (0,83 – 1,16)	1,09 (1,00; 1,18)	1,07 (0,98; 1,17)	1,02 (0,92; 1,13)	0,99 (0,89; 1,10)	1,01 (0,93; 1,09)	1,01 (0,93; 1,09)	1,01 (0,93; 1,09)
2+	0,98 (0,78 – 1,23)	0,98 (0,87; 1,11)	0,97 (0,85; 1,09)	0,99 (0,86; 1,15)	0,96 (0,83; 1,11)	1,03 (0,93; 1,15)	1,03 (0,92; 1,14)	1,03 (0,92; 1,14)
Espectro estrecho								
No	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sí	1,04 (0,90; 1,20)	1,02 (0,88; 1,18)	1,03 (0,95; 1,12)	1,01 (0,93; 1,10)	0,98 (0,88; 1,08)	0,94 (0,85; 1,05)	0,99 (0,92; 1,07)	0,98 (0,91; 1,06)
Espectro Amplio								
No	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sí	1,06 (0,72; 1,55)	1,11 (0,76; 1,62)	1,06 (0,85; 1,31)	1,06 (0,85; 1,32)	1,24 (0,99; 1,57)	1,20 (0,94; 1,53)	1,18 (0,99; 1,42)	1,14 (0,94; 1,37)

RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%. Ajustado por edad materna, color de piel materna, estado civil materno, educación materna, ingresos familiares, IMC materno antes del embarazo, número de consultas prenatales, paridad, tabaquismo durante el embarazo, alcohol durante el embarazo, hipertensión gestacional y diabetes gestacional. Exceso de peso: puntuación ≥ 1 desviación estándar (DE) hasta ≥ 2 DE.

Fuente: Autores.

Conclusión

A pesar de las controversias sobre la asociación entre el uso de antimicrobianos durante el embarazo y el exceso de peso infantil, nuestros ha-

llazgos sugieren que dicha exposición puede no afectar el exceso de peso en los niños hasta los 48 meses posparto.

Colaboradores

AD Bertoldi, TR Flores, MPT Silveira, MF Silveira Y GI Mielke realizaron el trabajo de campo y la recolección de datos de la cohorte de 2015. AD Bertoldi y TR Flores contribuyeron a la concepción y el diseño del estudio. TR Flores Y GI Mielke llevaron a cabo los análisis estadísticos, y todos los autores contribuyeron a la interpretación de los resultados. MPT Silveira, I Emmerick y AC Boing realizaron la revisión bibliográfica, y TR Flores redactó el borrador inicial del artículo. Todos los autores contribuyeron a las versiones posteriores, revisaron críticamente el artículo y aprobaron la versión final.

Fuentes de financiación

Este manuscrito se basa en datos del Estudio de Cohorte de Nacimientos de Pelotas (Brasil) de 2015, realizado por el Programa de Posgrado en Epidemiología de la Universidade Federal de Pelotas, con la colaboración de la Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO). La cohorte de Nacimientos de Pelotas (Brasil) de 2015 está financiada por Wellcome Trust (095582). También se recibió financiación para visitas de seguimiento específicas del Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) y Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) y la Pastoral Infantil patrocinó el seguimiento a los 24 meses.

Declaración de disponibilidad de datos

Las fuentes de datos utilizadas en la investigación se indican en el cuerpo del artículo.

Referencias

1. Barker DJ. *Mothers, babies, and health in later life*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.
2. Barker DJP. The developmental origins of adult disease. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(8):733-736.
3. Mor A, Antonsen S, Kahlert J, Holsteen V, Jorgensen S, Holm-Pedersen J, Sorensen HT, Pedersen O, Ehrenstein V. Prenatal exposure to systemic antibacterials and overweight and obesity in Danish schoolchildren: a prevalence study. *Int J Obes* 2015; 39(10):1450-1455.
4. Zhuang C, Liao X, Fu M, Shi H, Lin B, Zhu C, Chen Q, Mai B, Liu R. Association between the use of antibiotics during pregnancy and obesity in 5-year-old children. *Transl Pediatr* 2021; 10(6):1686-1691.
5. Wang B, Liu J, Zhang Y, Yan C, Wang H, Jiang F, Li F, Zhang J. Prenatal exposure to antibiotics and risk of childhood obesity in a multicenter cohort study. *Am J Epidemiol* 2018; 187(10):2159-2167.
6. Pacifici GM. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(2):57-63.
7. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6(237):237ra65.
8. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med* 2015; 21(2):109-117.
9. Heerman WJ, Daley MF, Boone-Heinonen J, Rifas-Shiman SL, Bailey LC, Forrest CB, Young JG, Gillman MW, Horgan CE, Janicke DM, Jenter C, Kharbanda EO, Lunsford D, Messito MJ, Toh S, Block JP. Maternal antibiotic use during pregnancy and childhood obesity at age 5 years. *Int J Obes* 2019; 43(6):1202-1209.
10. Medronho R, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL, organizadores. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu; 2009.
11. Milliken S, Allen RM, Lamont RF. The role of antimicrobial treatment during pregnancy on the neonatal gut microbiome and the development of atopy, asthma, allergy and obesity in childhood. *Expert Opin Drug Saf* 2019; 18(3):173-185.
12. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) – a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009; 42(2):377-381.
13. Hallal PC, Bertoldi AD, Domingues MR, Silveira MF, Demarco FF, Silva ICM, Barros FC, Victora CG, Bassani DG. Cohort Profile: The 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2018; 47(4):1048-1048h.
14. Lutz BH, Miranda VIA, Silveira MPT, Pizzol TS, Mengue SS, Silveira MF, Domingues MR, Bertoldi AD. Medication use among pregnant women from the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(3):E989.

15. World Health Organization (WHO). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014 [Internet]. [cited 2025 fev 11]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
16. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, organizadores. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. Porto Alegre: AMGH; 2012
17. World Health Organization (WHO). Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards based on length/height, weight, and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 450:76-85.
18. World Health Organization (WHO). *Anthro for personal computers, version 2, 2007: Software for assessing growth and development of the world's children*. Geneva: WHO; 2007.
19. Knobloch J, Jungck D, Koch A. The molecular mechanisms of thalidomide teratogenicity and implications for modern medicine. *Curr Mol Med* 2017; 17(2):108-117.
20. Kornum JB, Nielsen RB, Pedersen L, Mortensen PB, Norgaard M. Use of selective serotoninreuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis. *Clin Epidemiol* 2010; 2:29-36.
21. Leong KSW, McLay J, Derraik JGB, Gibb S, Shackleton N, Taylor RW, Glover M, Audas R, Taylor B, Milne BJ, Cutfield WS. Associations of prenatal and childhood antibiotic exposure with obesity at age 4 years. *JAMA Netw Open* 2020; 3(1):e1919681.
22. Wang B, Liu J, Zhang Y, Yan C, Wang H, Jiang F, Li F, Zhang J. Prenatal exposure to antibiotics and risk of childhood obesity in a multicenter cohort study. *Am J Epidemiol* 2018; 187(10):2159-2167.
23. Vettore MV, Dias M, Vettore MV, Leal MC. Assessment of urinary infection management during prenatal care in pregnant women attending public health care units in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Epidemiol* 2013; 16(2):338-351.
24. Zhang M, Differding MK, Benjamin-Neelon SE, Ostbye T, Hoyo C, Mueller NT. Association of prenatal antibiotics with measures of infant adiposity and the gut microbiome. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2019; 18(1):18.
25. Ipe D, Horton E, Ulett G. The basics of bacteriuria: strategies of microbes for persistence in urine. *Front Cell Infect Microbiol* 2016; 6:14.
26. Cassidy-Bushrow AE, Burmeister C, Havstad S, Levin AM, Lynch SV, Ownby DR, Rundle AG, Woodcroft KJ, Zoratti EM, Johnson CC, Wegienka G. Prenatal antimicrobial use and early-childhood body mass index. *Int J Obes (Lond)* 2018; 42(1):1-7.
27. Lin M, Song H, Liu W, Su W, Yan F, Huang B, Zhang Y, Wang S, Liu W, Lv F, Li X, Yan F, Shi X. Sex-specific associations between prenatal antibiotics exposure and offspring's body mass index. *Int J Obes (Lond)* 2020; 44(10):2044-2051.
28. Wan S, Guo M, Zhang T, Chen Q, Wu M, Teng F, Long Y, Jiang Z, Xu Y. Impact of exposure to antibiotics during pregnancy and infancy on childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28(4):793-802.
29. Li DK, Chen H, Ferber J, Odouli R. Maternal infection and antibiotic use in pregnancy and the risk of childhood obesity in offspring: a birth cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2020; 44(4):771-780.

Artículo presentado en 25/06/2024

Aprobado en 09/12/2024

Versión final presentada en 11/12/2024

Editores jefes: Maria Cecília de Souza Minayo, Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva, Vania de Matos Fonseca