UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA

# "USO DE ANTIBIÓTICOS EN EL PERIODO NEONATAL Y DESARROLLO DE ATOPIAS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

**PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**PAULINA AILED FRANCO RUIZ**

TUTOR DE TESIS

DRA. VIANEY ESCOBAR ROJAS

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2024

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**
**Tesis Digitales**
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia que con su apoyo paciencia, amor, empatía, fortaleza y soporte emocional, lograron sostenerme en cada paso durante mi residencia, sin ustedes jamás hubiese sido posible todo esto, porque cuando sentía el cansancio en mis pies y el hambre en mi estomago siempre me esperaban con un abrazo, comida y comprensión.

## RESUMEN
## USO DE ANTIBIÓTICOS EN EL PERIODO NEONATAL Y DESARROLLO DE ATOPIAS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

**Introducción:** La etapa neonatal es crucial para el desarrollo del sistema inmunitario y la microbiota intestinal, existe evidencia de que el microbioma intestinal y el sistema inmunológico están estrechamente relacionados y desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de atopia. Los antibióticos pueden alterar la composición y diversidad de la microbiota, se ha sugerido que estos cambios pueden influir en la respuesta inmunológica del neonato, aumentando su susceptibilidad a enfermedades alérgicas.

**Objetivo:** Identificar la frecuencia del uso de antibióticos durante el periodo neonatal en pacientes pediátricos atópicos del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza.

**Material y métodos**: Se realizó un estudio no experimental, transversal, analítico y retrospectivo, mediante la revisión de expedientes de pacientes alérgicos de la consulta externa de alergología del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza con antecedente de administración de antibiótico en la etapa neonatal.

**Resultados.** Se atendieron 315 pacientes en la consulta externa de inmunología y alergia pediátrica, 275 tuvieron diagnóstico de atopia, de los cuales 105 tuvieron antecedente de uso de antibióticos en el periodo neonatal.

**Conclusión:** No se identificó una alta tasa de uso de antibióticos en los pacientes pediátricos con alergias que justifican o señalen que estos sean promotores de atopia desarrollada, no se puede descartar por completo su influencia. Este estudio subraya la importancia de continuar investigando la relación entre el uso de antibióticos en el periodo neonatal y el desarrollo de enfermedades alérgicas.

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN..... 3
2. MARCO TEORICO..... 4
3. JUSTIFICACIÓN ..... 6
4. OBJETIVOS..... 7
5. MATERIAL Y METODOS..... 8
6. ANALISIS ESTADÍSTICO ..... 8
**7. RESULTADOS**..... 8
8. DISCUSIÓN..... 11
9. CONCLUSIÓN..... 12
**10. REFERENCIAS**..... 13

# 1. INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son un grupo de medicamentos de gran importancia médica, que a menudo se usan incorrectamente. Según la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente la mitad de todos los antibióticos se prescriben de manera inadecuada y que va en aumento durante las tres últimas décadas lo que tiene graves efectos en la salud y la economía.[1,2]

La etapa neonatal es crucial para el desarrollo del sistema inmunitario y la microbiota intestinal. Se ha demostrado que los días inmediatamente posteriores al nacimiento son un momento importante en el desarrollo del sistema inmunitario, durante el cual las interacciones inmunitario-microbianas en el intestino son esenciales para el establecimiento de la tolerancia inmunitaria. Especialmente los recién nacidos pretérmino o con bajo peso al nacer, pueden recibir hasta 17 tipos de medicamentos, siendo hasta el 25% de ellos antimicrobianos, lo que los convierte en los medicamentos más frecuentemente administrados durante el primer mes de vida.[2] Esto debido a que este tipo de pacientes presentan un alto riesgo de contraer infecciones graves, condición favorecida por una variedad de factores, como la inmadurez inmunológica, una barrera cutánea delgada, una respuesta humoral reducida y una disminuida diversidad de su microbiota intestinal.[3] Entre los antibióticos más frecuentemente prescritos en la etapa neonatal se encuentran betalactámicos, cefalosporinas, aminoglucósidos, carbapenémicos y glucopéptidos.[4]

# 2. MARCO TEÓRICO

Si bien los antibióticos han demostrado ser herramientas vitales en el tratamiento de las infecciones bacterianas, su impacto en el desarrollo posterior de atopia es una cuestión de debate y preocupación creciente en la comunidad médica. Se ha acumulado evidencia de que el microbioma intestinal y el sistema inmunológico están estrechamente relacionados y desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de atopías. [5] Los antibióticos pueden alterar la composición y diversidad de la microbiota, se ha sugerido que estos cambios pueden influir en la respuesta inmunológica del neonato, aumentando su susceptibilidad a enfermedades alérgicas. Además, se ha observado una asociación dosis-respuesta significativa, que sugiere un aumento del 7% en el riesgo de aparición de atopia por cada ciclo adicional de antibióticos recibido durante el primer año de vida.[6,7]

Las atopías son un problema global para la salud pública. En todo el mundo, se ha visto un aumento constante de las atopías, que afectan a personas de todas las edades, pero especialmente a niños y jóvenes. Se calcula que aproximadamente el treinta por ciento de la población global sufre de alguna forma de atopia. [8]

Este aumento en la prevalencia de las atopías ha despertado un interés creciente en comprender sus factores desencadenantes y su relación con los tratamientos médicos, como los antibióticos que se administran en la etapa neonatal. La marcha atópica se refiere a una progresión de enfermedades alérgicas a medida que se desarrollan en el transcurso de la infancia y la niñez. Clásicamente, la progresión comienza con dermatitis atópica, alergia alimentaria o sibilancias y con el tiempo evoluciona a asma y/o rinitis alérgica.[9]

La atopia subyacente, la tendencia a sensibilizarse y producir anticuerpos IgE tras la exposición a proteínas ordinarias se considera un vínculo fundamental entre estas enfermedades. Aunque la etiología de la atopia es poco conocida, las pruebas indican que, además de los factores genéticos, el medio ambiente contribuye sustancialmente a la susceptibilidad a la enfermedad, especialmente cuando estas exposiciones se producen antes del nacimiento o en los primeros años de vida. De

especial interés para este estudio son las exposiciones ambientales como el uso de antibióticos en la etapa neonatal.[9,10]

Se sugirieron tres mecanismos biológicos que apoyan la relación entre antibióticos y alergia. En primer lugar, los antibióticos cambian el curso de la infección, lo que puede hacer que el sistema inmunitario se desvíe hacia una vía alérgica. En segundo lugar, los estudios experimentales han demostrado que ciertos tipos de antibióticos suprimen los mediadores de la respuesta Th1, lo que podría provocar una desviación hacia la respuesta Th2 y por tanto, favorecer el desarrollo de alergia. Por último, estudios en animales han demostrado que la exposición perinatal a la vancomicina afecta al microbioma intestinal, lo que aumenta la susceptibilidad al asma.[11]

Estudios in vitro demostraron que la velocidad quimiotáctica de los neutrófilos neonatales es menor que la de los niños y adolescentes. Esta diferencia en la quimiotaxis de los neutrófilos puede atenuar las respuestas inflamatorias localizadas en los neonatos. Se han observado cambios epigenéticos en las células inmunitarias innatas de lactantes expuestos en el útero a la inflamación materna, lo que resulta en una mayor susceptibilidad a la enfermedad atópica. Según los informes, la quimiotaxis se reduce en los neutrófilos y monocitos neonatales, debido a una disminución de la L-selectina (CD11b), el receptor 3 del complemento y el complejo-1 de ataque de membrana (CD18). También se demostró que los neutrófilos neonatales responden menos a las quimiocinas como resultado de una menor plasticidad de la polimerización de actina, lo que conduce a una menor penetración en el endotelio.[12]

Se ha asociado una proporción baja de IFN-g:IL-13 materna en el tercer trimestre con una mayor susceptibilidad a la enfermedad atópica, un mayor riesgo de asma infantil, y esta proporción se correlaciona positivamente con la producción de IL-6 de las células mononucleares de la sangre del cordón umbilical neonatal en respuesta a la estimulación de LPS. Este hallazgo puede estar relacionado con la hipermetilación de los sitios CpG de los genes (como ZFYV E9/SARA) que regulan la respuesta inmune innata a los microbios.[13]

# 3. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades atopicas son afecciones alérgicas crónicas que han experimentado un aumento significativo en su prevalencia en las últimas décadas. Estas afecciones, que incluyen asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica y alergias alimentarias, representan una carga sustancial para la salud pública, afectando la calidad de vida de los individuos y generando costos significativos para los sistemas de atención médica.

La etapa neonatal es un período crítico en el desarrollo de un individuo, durante el cual el sistema inmunológico y el microbioma se establecen y evolucionan. Existe una creciente preocupación de que el uso temprano de antibióticos pueda alterar el equilibrio entre el sistema inmunológico y el microbiota, lo que podría contribuir al desarrollo de atopías en etapas posteriores de la vida, por lo que es esencial investigar la relación entre estos dos factores. Una comprensión más profunda de esta relación podría tener implicaciones importantes para la prevención y el tratamiento de atopías en neonatos y lactantes. Esto podría incluir estrategias para reducir la exposición innecesaria a antibióticos en neonatos, así como el desarrollo de terapias específicas para modular el microbiota y fortalecer el sistema inmunológico en riesgo. Estas intervenciones podrían tener un impacto significativo en la prevención de atopías, reduciendo la carga para los pacientes y los sistemas de atención médica. En las últimas décadas se ha observado un aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas a nivel mundial. La prevención primaria sigue siendo un reto, ya que aún no se conocen bien las causas de la aparición de alergias, es por esto la importancia de su estudio.

# 4. OBJETIVOS

El objetivo general fue identificar la frecuencia del uso de antibióticos durante el periodo neonatal en pacientes pediátricos atópicos del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, como objetivos específicos se identifico el tipo de atopia, así como sus frecuencias y el grupo de antibióticos administrados en el periodo neonatal en pacientes con atopia.

## 5. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo y observacional, en un periodo de abril a junio del 2024, realizándose una base de datos de todos los pacientes menores de 18 años que asistieron a la consulta externa del servicio de alergología pediátrica del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, de los cuales se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de atopia (rinitis alérgica, dermatitis atópica y asma). Se realizo una búsqueda intencionada en el expediente clínico de estos pacientes, sobre el antecedente familiar de primera línea de atopia (madre, padre y/o hermanos) y el antecedente de haber recibido tratamiento con antibióticos en el periodo neonatal, seleccionando a estos como el grupo de estudio. A los pacientes que recibieron antibiótico en la etapa neonatal se determinó el esquema antibiótico utilizado, el número de esquemas, tipo de antibióticos y días de tratamiento. Se eliminaron a los pacientes que no contaban con expediente clínico en el archivo del hospital.

## 6. ANALISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos fueron analizados empleando el programa IBM SPSS v27 (USA). Se realizo un análisis descriptivo de las variables, con determinación de medidas de tendencia central. Se realizó cálculo de prueba de Chi cuadrada para establecer independencia entre variables categóricas, considerando significativo cuando $p \leq 0.05$. Los resultados fueron expresados en tablas.

## 7. RESULTADOS

Durante el periodo de análisis se atendieron 315 pacientes en la consulta externa de inmunología y alergia pediátrica, de los cuales 275 tenían diagnóstico de enfermedad atópica. En el grupo de estudio, se identificaron 60.7% (n=167) pacientes hombres y 39.3% (n=108) mujeres. La edad promedio fue de 9.23 ±4.64 años.

Respecto a los antecedentes heredofamiliares, el 46.9% (n=129) tuvieron antecedentes de atopia por parte de un familiar directo y en el 53.1% (n=146) no se documentó este antecedente. Los diagnósticos más frecuentes en el grupo de estudio fueron: rinitis alérgica con 66.9%, (n=184) seguido del asma con 13.5% (n=37), dermatitis atópica 7.6% (n=21) y cuadros mixtos tal como se muestra en la Tabla 1.

| *Tabla 1. Diagnósticos de alergia en los pacientes estudiados* | | |
|---|---|---|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| Rinitis alérgica | 184 | 66.9% |
| Asma | 37 | 13.5% |
| Dermatitis atópica + Rinitis alérgica | 28 | 10.72% |
| Dermatitis atópica | 21 | 7.6% |
| Asma + Rinitis alérgica | 4 | 1.5% |
| Asma + Dermatitis atópica | 1 | 0.4% |

El 38.2% (n=105) de los pacientes estudiados recibió tratamiento con antibiótico en la etapa neonatal, comparado con el 61.8% (n=170) que no lo recibió. En 35 pacientes no se especificó en el expediente el antibiótico utilizado y algunos pacientes recibieron mas de 1 esquema. (Tabla 2)

| Tabla 2. *Número de esquemas antibióticos adminisitrados en el grupo de estudio* | | |
|---|---|---|
| | Frecuencia | Porcentaje |
| Numero de esquemas | | |
| No especificado | 35 | 33.33% |
| 1 | 63 | 60% |
| 2 | 6 | 1.09% |
| 3 | 1 | 4.39% |

De los 70 pacientes en quienes se identificó el esquema antibiótico utilizado, el más frecuentes fue Ampicilina + Amikacina con 18.9% (n=52) seguido de Ampicilina +

Cefotaxima 4% (n=11), el resto de los esquemas se muestran en la Tabla 3. La duración promedio de los esquemas de antibióticos fue de 6.06 ±1.2 días.

| *Tabla 3. Esquemas de antibióticos administrados en el periodo neonatal en el grupo de estudio* | | |
|---|---|---|
| Antibióticos empleados | | |
| Ampicilina + Amikacina | 52 | 18.9% |
| Ampicilina + Cefotaxima | 11 | 4% |
| Ampicilina + Amikacina+Cefotaxima | 2 | 0.7% |
| Ampicilina + Amikacina+Cefotaxima+Vancomicina | 5 | 1.8% |

De los casos que recibieron antibióticos 67 (63.8%) fueron hombres y 38 (36.2%) fueron mujeres. Para determinar asociación entre el diagnóstico de atopia y el uso o no de antibiótico en la etapa neonatal, se realizó prueba de Chi cuadrada, no se encontrándose asociación entre las variables (p=0.405) (Tabla 4).

| *Tabla 4. Uso de antibióticos y diagnósticos de atopia en el grupo de estudio* | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Uso de antibiótico | Asma | Asma + Dermatitis | Asma + Rinitis | Dermatitis | Rinitis | Rinitis + Dermatitis |
| No | 24 | 1 | 2 | 10 | 119 | 14 |
| Si | 13 | 0 | 2 | 11 | 65 | 14 |

Por otro lado, se indago sobre la presencia de antecedentes heredo familiares de atopia en familiar de primera línea, debido a la importancia del factor genético para el desarrollo de alergias en los pacientes, ya sea que hubiesen recibido antibióticos o no durante la etapa neonatal. Se encontró que de los 170 pacientes que no usaron antibiótico en la etapa neonatal, el 57% (n= 73) tuvieron antecedentes de atopia familiar y el 43% (n= 97) no contaba con este antecedente. De los 105 pacientes a quienes se les administró antibióticos en la etapa neonatal el 30.5% (n=32) tuvieron antecedente heredofamiliar de atopia, mientras que el 69.5% (n=73) no contaban con este antecedente. Se aplicó la prueba de Chi-cuadrara de Pearson para los

valores observados, para mostrar independencia de las variables categóricas, encontrando una diferencia estadísticamente significativa con un resultado de 4.27. (p=<0.039)

## 8. DISCUSIÓN

Acorde a los resultados obtenidos en el presente estudio se pudo identificar que la mayoría de los casos fueron principalmente hombres, este comportamiento también ha sido descrito en la población de pacientes pediátricos con atopia en México.[14]
Las alergias son más comunes en hombres que en mujeres en la etapa infantil, pero el género no juega un papel determinante sino hasta la pubertad, cuando las mujeres presentan más alergias que los hombres. [15] Los hallazgos muestran que la mayoría de las patologías fueron dermatitis y rinitis, de acuerdo con las estadísticas referidas a nivel mundial. [16,17]
Los esquemas de antibióticos empleados en la etapa neonatal de los pacientes estudiados corresponden a tratamiento de primera línea recomendado en la sepsis neonatal temprana, la cual es la principal patología que amerita uso de antibióticos en esta etapa de la vida.[19] Por otro lado, no se encontró asociación entre la administración de antibióticos y el tipo de diagnóstico de atopia. Se ha descrito que los antibióticos de uso indiscriminado pueden impactar en las alergias e incluso inducirlas,[17,18] en el presente estudio se encontró que a menos de 34% de los casos de los casos estudiados se les trató con antibióticos en la etapa neonatal, con lo cual se inferiría que la mayoría de los pacientes alérgicos no tienen este antecedente. Sin embargo, también se tomó en cuenta al antecedente de atopia familiar directa como factor genético determinante de alergias, encontrándose que en el grupo sin antecedente de uso de antibióticos el porcentaje de antecedente familiar de atopia fue muy similar (43%/57%) en comparación con el grupo a quienes si se administró antibiótico en el que un porcentaje significativo (69.5%) no contaban con antecedente de atopia familiar, siendo pacientes con diagnóstico de alergia. Lo anterior podría explicar que el antecedente de antibióticos si pudiera haber influido en el desarrollo de alergia.

# 9. CONCLUSIÓN

Si bien en el presente estudio no se identificó una alta tasa de uso de antibióticos en los pacientes pediátricos con alergias que justifican o señalen que estos sean promotores de atopia desarrollada, no se puede descartar por completo su influencia derivado del porcentaje de pacientes que recibieron antibióticos, el uso de esquemas similares y la asociación de su uso a ciertas edades.

Este estudio subraya la importancia de continuar investigando la relación entre el uso de antibióticos en el periodo neonatal y el desarrollo de enfermedades alérgicas, siendo la pauta para un posterior estudio comparativo de casos y controles que incluya a pacientes sanos con antecedente de administración de antibiótico en el periodo neonatal, esto con el fin de desarrollar estrategias preventivas que minimicen los riesgos asociados y mejorar la salud a largo plazo de nuestros pacientes.

# 10. REFERENCIAS


1. Sandoval A, Aravena M, Cofré F, Delpiano L, Hernández R, Hernández M, et al. Antimicrobianos en neonatología. Parte I: Recomendaciones de dosificaciones basadas, en la más reciente evidencia en recién nacidos Comité Consultivo de Infecciones Neonatales, Sociedad Chilena de Infectología. Revista chilena de infectología. 2020;37(5):490-508.
2. Dom S, Droste J, Sariachvili M, Hagendorens M, Oostveen E, Bridts C, et al. Pre-and post-natal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children up to the age of 4 years. Clinical & Experimental Allergy. 2010;40(9):1378-87.
3. De Valgas-Velez LF, Huzco-Rutti N, Marcos-Carbajal P. Cambios en la microbiota intestinal en neonatos pretérmino en un hospital de tercer nivel en Perú. Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. 2022;15(2):235-40.
4. Cardetti M, Rodríguez S, Sola A, editors. Uso (y abuso) de antibióticos en la medicina perinatal. Anales de Pediatría; 2020: Elsevier.
5. Ahmadizar F, Vijverberg SJ, Arets HG, de Boer A, Lang JE, Garssen J, et al. Early-life antibiotic exposure increases the risk of developing allergic symptoms later in life: a meta-analysis. Allergy. 2018;73(5):971-86.
6. Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Demographics, healthcare utilization and drug use in children and adults with atopic dermatitis in Denmark: a population-based cross-sectional study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2019;33(6):1133-42.
7. Huang F-Q, Lu C-Y, Wu S-P, Gong S-Z, Zhao Y. Maternal exposure to antibiotics increases the risk of infant eczema before one year of life: a meta-analysis of observational studies. World Journal of Pediatrics. 2020;16:143-51.
8. Metzler S, Frei R, Schmaußer-Hechfellner E, von Mutius E, Pekkanen J, Karvonen AM, et al. Association between antibiotic treatment during pregnancy and infancy and the development of allergic diseases. Pediatric Allergy and Immunology. 2019;30(4):423-33.
9. Cait A, Wedel A, Arntz JL, Duinkerken J, Datye S, Cait J, et al. Prenatal antibiotic exposure, asthma, and the atopic march: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2022;77(11):3233-48.
10. Mubanga M, Lundholm C, D'Onofrio BM, Stratmann M, Hedman A, Almqvist C. Association of early life exposure to antibiotics with risk of atopic dermatitis in Sweden. JAMA Network open. 2021;4(4):e215245-e.
11. Paño-Pardo JR, Moreno Rodilla E, Cobo Sacristan S, Cubero Saldaña JL, Periañez Párraga L, Del Pozo León JL, et al. Management of Patients with Suspected or Confirmed Antibiotic Allergy: Executive Summary of Guidelines from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (SEAIC), the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and the Spanish Society

of Intensive Medicine and Coronary Care Units (SEMICYUC). J Investig Allergol Clin Immunol. 2023;33(2):95-101.
12. Sestito S, D'Auria E, Baldassarre ME, Salvatore S, Tallarico V, Stefanelli E, et al. The role of prebiotics and probiotics in prevention of allergic diseases in infants. Frontiers in Pediatrics. 2020;8:583946.
13. Prentice RE, Wright EK, Flanagan E, Hunt RW, Moore GT, Nold-Petry CA, et al. The Effect of In Utero Exposure to Maternal Inflammatory Bowel Disease and Immunomodulators on Infant Immune System Development and Function. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. 2023;16(1):165-81.
14. López JRL. Epidemiología de alergia pediátrica en el Hospital General de México OD Análisis orientado por problemas y basado en evidencias de 1,000 pacientes. Alergia, asma e inmunología pediátricas. 1999;8(1):17-20.
15. Rosário CS, Cardozo CA, Neto HJC, Filho NAR. Do gender and puberty influence allergic diseases? Allergol Immunopathol (Madr). 2021;49(2):122-5.
16. Bagazgoitia L, Gutiérrez M, García Blesa C, Hernández Martín A. Aspectos epidemiológicos, patogénicos, clínicos y diagnósticos de la dermatitis atópica:¿ Es posible la prevención? Pediatría Atención Primaria. 2009;11:31-47.
17. González-Mendoza T, Bedolla-Barajas M, Bedolla-Pulido TR, Morales-Romero J, Pulido-Guillén NA, Lerma-Partida S, Meza-López C. La prevalencia de rinitis alérgica y dermatitis atópica en adolescentes tardíos difiere de acuerdo con el sexo. Revista Alergia México. 2019;66(2):147-53.
18. Obiakor CV, Tun HM, Bridgman SL, Arrieta MC, Kozyrskyj AL. The association between early life antibiotic use and allergic disease in young children: recent insights and their implications. Expert Rev Clin Immunol. 2018;14(10):841-55.
19. Ozma MA, Abbasi A, Asgharzadeh M, Pagliano P, Guarino A, Köse Ş, Samadi Kafil H. Antibiotic therapy for pan-drug-resistant infections. Infez Med. 2022;30(4):525-31.