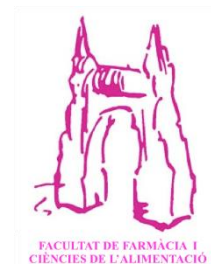




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Farmàcia
i Ciències de l'Alimentació



Treball Final de Grau de Farmàcia

EFFECTE DE L'ÚS D'ANTIBIÒTICS EN LA MICROBIOTA INTESTINAL DELS NADONS

Natalia Menéndez Rojo

Microbiologia

Bioquímica

Salut Pública

Departament de Biologia, Sanitat i Medi Ambient
Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació
Universitat de Barcelona

Barcelona, juny 2024



Aquesta obra està subjecta a una llicència [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



RESUM

Els nadons presenten una elevada susceptibilitat a les infeccions bacterianes a causa de la immaduresa del seu sistema immune, resultant en una elevada prescripció d'antibiòtics i posicionant-los com els medicaments més prescrits en pediatria.

La microbiota intestinal és un ecosistema que posseeix un paper rellevant en la fisiologia digestiva a causa de les relacions simbiòtiques que s'estableixen entre els microorganismes i l'ésser humà. La composició d'aquesta microbiota pot veure's influenciada per factors ambientals i factors condicionants, entre els quals destaquen el naixement per cesària, la implementació de l'alimentació artificial (allunyada de la lactància materna) i **l'administració d'antibiòtics**.

L'ús antibiòtic d'ampli espectre en etapes primerenques de vida pot afectar en gran proporció a la comunitat bacteriana intestinal del nadó, provocant diverses alteracions en el patró inicial d'establiment. S'observa una reducció en l'abundància de *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Staphylococcus* i *Bacteroides*, i un augment d'espècies com *Klebsiella* i *Enterococcus*. L'impacte més notable en relació amb la composició de la comunitat microbiana s'observa amb l'ús d'amoxicil·lina més cefotaxima, confirmant que no tots els règims d'antibiòtics posseeixen la mateixa toxicitat.

Aquestes alteracions en la colonització microbiana poden afectar a la maduració immune, provocant desregulacions a nivell metabòlic i immunològic. S'ha corroborat una relació entre l'ús d'antibiòtic en edats primerenques i malalties com l'asma, al·lèrgia i obesitat. No obstant això, no s'ha arribat a una conclusió clara respecte a la diabetis.

ABSTRACT

Infants present a high susceptibility to bacterial infections due to the immaturity of their immune system, promoting a high prescription rate of antibiotics, making them the most prescribed medications in pediatrics.

The gut microbiota is an ecosystem that plays a significant role in digestive physiology due to the symbiotic relationships established between microorganisms and humans. The composition of this microbiota can be influenced by environmental factors and conditioning factors, such as cesarean birth, the implementation of artificial feeding (as opposed to breastfeeding), and **antibiotic administration**.

The use of broad-spectrum antibiotics in early stages of life, can significantly affect the infants' intestinal bacterial community, causing alterations in the initial establishment patterns. A reduction in the abundance of *Bifidobacterium*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, and *Bacteroides* is observed, along with an increase in species such as *Klebsiella* and *Enterococcus*. The most notable impact on the composition of the microbial community is observed with the use of amoxicillin plus cefotaxime, demonstrating that not all antibiotic regimens have the same impact.

These alterations in microbial colonization can affect immune maturation, causing dysregulations at both metabolic and immunological levels. A relationship has been corroborated between early antibiotic use and diseases such as asthma, allergies, and obesity. However, no clear conclusion has been reached with diabetes so far.

INTEGRACIÓ DELS DIFERENTS ÀMBITS QUE INCLOU EL TREBALL

La microbiota intestinal és un compendi de microorganismes situats al sistema digestiu que regula múltiples funcions vitals com, per exemple, la defensa contra patògens externs o l'absorció de nutrients. Donat que la microbiologia és la ciència encarregada de l'estudi de la biologia dels organismes cel·lulars microscòpics i de les relacions amb el medi ambient, s'ha considerat oportú escollir com a àmbit principal la **microbiologia**. La microbiologia fa possible l'estudi de la microbiota en nadons oferint informació sobre l'origen de la microbiota, la composició i els canvis respectius al llarg del temps, les funcions fisiològiques que regula, entre d'altres.

S'ha observat que l'ús d'antibiòtics té una repercussió negativa sobre la microbiota intestinal, tant en nadons com en adults, i estudis recents han associat aquest consum elevat d'antibiòtics amb l'aparició de diferents malalties. La **bioquímica** permet explicar de manera més precisa quines possibles vies metabòliques alterades podrien acabar provocant el desenvolupament de malalties de diferent índole. Una perspectiva rellevant en aquest present treball és la **salut pública**. És necessari considerar les implicacions en l'àmbit comunitari, així com les repercussions a llarg termini que l'ús d'antibiòtics pot comportar en nadons. Aquest treball pretén oferir informació als metges prescriptors sobre els efectes i implicacions de l'ús d'antibiòtics sobre la salut poblacional dels nadons.

CONTRIBUCIÓ DEL TREBALL EN L'ASSOLIMENT DELS ODS

Un dels objectius de desenvolupament sostenible que pren més rellevància en aquest present treball és **la salut i el benestar**. Els antibiòtics són una eina per prevenir i tractar malalties infeccioses, cosa que provoca una disminució en la gravetat i mortalitat de les infeccions. Com qualsevol altre medicament, té efectes adversos i conseqüències, entre les quals es troba la destrucció de la microbiota intestinal que representa una part fonamental en la salut digestiva i immunològica de l'organisme. Estudis recents relacionen el consum d'aquests antibiòtics en edats primerenques amb malalties posteriors i, per tant, si s'aconsegueix establir una relació o connexió ferma entre aquests dos factors, es podria anticipar i ajudar a prevenir certes malalties en un futur.

Seguint la mateixa línia d'investigació, aquest present treball podria proporcionar una **educació de qualitat** a diferents llicenciats de l'àmbit de ciències de la salut. Per una banda, pretén oferir informació i conscienciació sobre la problemàtica o conseqüències d'emprar antibiòtics en nadons. I, per altre, podria ajudar a instaurar mesures de prevenció o correctores en aquest àmbit amb l'objectiu de prevenir possibles malalties futures o, fins i tot, evitar-les.

En conclusió, aquest present treball té per objectiu millorar la **salut i el benestar** de la població pediàtrica a través de la conscienciació d'aquesta problemàtica, encara amagada pel seu desconeixement, i oferir una **educació de qualitat** per ajudar a instaurar noves mesures de prevenció

ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ	1
2. OBJECTIUS.....	3
3. MATERIAL I MÈTODES	3
4. RESULTATS i DISCUSSIÓ	4
4.1 Microbiota intestinal dels nadons	4
4.1.1 Exposició al microbioma matern en l'etapa fetal o post natal?	4
4.1.2 Variacions en la microbiota post natal segons la via de naixement.....	6
4.1.3 Influència de l'alimentació en la microbiota neonatal.....	7
4.2 Malalties infeccioses d'elevada prevalença en nadons.	10
4.3 Prescripcions d'antibiòtics predominants en nadons.	15
4.4 Efecte de l'ús d'antibiòtics en la microbiota intestinal del nadó.	17
4.4.1 Associació entre l'obesitat i l'exposició d'antibiòtics en edats primerenques. ..	19
4.4.2 Associació entre asma i l'exposició a antibiòtics en edats primerenques.	20
4.4.3 Associació entre diabetis i l'exposició a antibiòtics en edats primerenques.	21
4.4.4 Associació entre al·lèrgies i l'exposició a antibiòtics en edats primerenques. ...	21
5. CONCLUSIONS	23
6. BIBLIOGRAFIA	24

1. INTRODUCCIÓ

La microbiota intestinal és un ecosistema format per milions de microorganismes que es localitzen principalment al colon. Els microorganismes que la integren formen part dels tres dominis: *Archea*, *Bacteria* i *Eukarya*, tot i que, una part significativa també està composta per virus (1). A destacar, la microbiota intestinal és dinàmica i la seva composició pot variar amb l'edat i la dieta (2).

Estudis fenotípics realitzats per Theodor Escherich a la dècada de 1880, sobre la microbiota presents a les femtes, va augmentar considerablement el coneixement en vers la microbiota intestinal. No obstant, no va ser fins la dècada dels 2000, amb l'aparició de les noves tècniques de seqüenciació, que es va aconseguir incrementar significativament el coneixement sobre la diversitat microbiana (3). En els estudis actuals, s'observa un clar enfocament en l'estudi de les relacions ecològiques existents entre els microorganismes i l'hoste, així com la seva funcionalitat.

L'ecosistema microbià posseeix un paper rellevant en la fisiologia digestiva a conseqüència de les relacions simbiòtiques que s'estableixen entre els microorganismes i l'ésser humà. La microbiota intestinal representa una barrera defensiva enfront de patògens que actua de dues maneres diferents; d'una banda, és capaç de modular el sistema immune oferint immunitat activa i continua; i, d'altra banda, serveix de barrera física que impedeix la penetració de microorganismes patògens en l'intestí, ja que aquest està colonitzat pels microorganismes beneficiosos (4).

De manera general, la composició de la microbiota intestinal pot veure's influenciada per factors ambientals entre els quals es destaquen: pH, nivells d'oxigen, disponibilitat de nutrients, temperatura, entre d'altres (1). Pel que fa als nadons, existeixen altres factors condicionants, com ara el naixement per cesària, la implementació de l'alimentació artificial (allunyada de la lactància materna) i l'administració **d'antibiòtics** (5).

Existeixen estudis epidemiològics que correlacionen una administració d'antibiòtics a edats primerenques de la vida amb complicacions de salut en la infantesa i en l'edat adulta. Algunes d'aquestes afectacions poden ser còlic infantil, sibilàncies, al·lèrgies, trastorns gastrointestinals funcionals, obesitat i, en general, un desenvolupament immunitari alterat (5). Això es deu al fet que la maduració del sistema immune intestinal està estretament relacionat amb la microbiota. S'ha de tenir en compte que l'aplicació d'antibiòtics d'ampli espectre pot comportar problemes en la diversitat, el desenvolupament i la composició final de la microbiota dels nens (5,6).

Estudis realitzats sobre animals sense microbiota indiquen que l'administració d'antibiòtics en aquests exemplars produeixen defectes immunològics significatius a nivell local, com per exemple el teixit limfoide associat a l'intestí (GALT), però també a nivell sistèmic mostrant una manca d'estructura dels nodus limfàtics i de melsa, amb cèl·lules B i T menys desenvolupades, així com la presència d'un sèrum hipogammaglobulinèmic (7).

Els antibiòtics són medicaments que es prescriuen i s'administren a la societat per tractar malalties infeccioses. Amb l'objectiu de contextualitzar la situació actual en vers aquests medicaments, es pot destacar que el consum d'antibiòtics sistèmics al sector comunitari a Espanya l'any 2022 és del 21,5% (8). Encara que el consum dels antibiòtics cada vegada està més controlat gràcies a les implantacions de guies de pràctica clínica, així com altres mesures (9), els nens són encara una població de risc en referència a l'elevat consum d'aquests medicaments. Estudis centrats en atenció primària en pediatria conclouen que els infants, especialment aquells amb edats compreses entre 0 i 4 anys, presenten un consum d'antibiòtics molt elevat. En aquest sentit, els resultats d'aquest estudi estableixen que el consum d'antibiòtics en la franja d'edat de 0 a 4 anys és gairebé el doble en comparació amb la franja d'edat de 10 a 14 anys (10).

L'abús d'antibiòtics a pediatria d'atenció primària, es pot associar a tres eixos problemàtics (11): En primer lloc, l'elevat consum; estadísticament es veu que els nens menors a 5 anys, juntament amb persones de més de 85, són el col·lectiu que presenten un major ús d'antibiòtics. En segon lloc, destaca la incorrecta selecció de l'antibiòtic en vers l'ampli ventall del qual es disposa a la pràctica clínica; Un estudi multicèntric amb una mostra de 1.498 pacients sobre l'adequació de l'ús d'antimicrobians en l'àmbit hospitalari ressaltava com només un 30% de les prescripcions eren "adequades" i, per contra, el 45% d'elles eren "millorables" i un 19% totalment inadequades (12). A més a més, sorprèn el fet de l'elevada recurrència a l'amoxicil·lina i els macròlids, tot i no ser antibiòtics de primera elecció en algunes patologies (11). En tercer i últim lloc, l'ús innecessari dels antibiòtics en processos infecciosos d'origen no bacterià, majoritàriament en processos vírics. En relació amb això, estudis relacionats amb infants infectats pel virus respiratori sincicial (VRS) posen de manifest que en el 27.3% dels casos es duu a terme un tractament amb antibiòtic considerat com a innecessari (13).

L'elevat consum d'antibiòtics en pediatria és un problema que cada vegada està prenent més rellevància, tant per l'impacte global de les resistències a antibiòtics, com pel creixent coneixement sobre la microbiota intestinal. No obstant això, aquests estudis, generalment, estan enfocats a l'etapa adulta i l'escassetat d'estudis enfocats a l'àmbit pediàtric és notable. En relació amb l'esmentat, l'elevat consum d'antibiòtics, les possibles conseqüències de salut i l'escassetat d'informació en vers la matèria, evidencia la necessitat d'estudis que augmentin els coneixements existents per intentar donar visibilitat, millorar i resoldre la situació actual. Per totes aquestes raons, el present treball neix amb l'objectiu de demostrar, en base a la bibliografia existent, com l'abús d'antibiòtics a edats primerenques de la vida, com és el cas de nadons, pot suposar possibles complicacions de salut en futures etapes de la seva vida.

En conclusió, aquest present treball pretén donar visibilitat a l'abús d'antibiòtics en l'àmbit pediàtric, augmentar els coneixements en vers la microbiota intestinal en nadons i ser d'utilitat en la investigació i millora sobre l'adequació de les prescripcions dels antibiòtics en aquesta població minoritària.

2. OBJECTIUS

Un dels objectius principals del present treball és ampliar els coneixements sobre la microbiota intestinal dels nadons, així com establir una relació entre l'ús d'antibiòtics a edats primerenques i les possibles complicacions de salut associades. Paral·lelament, es plantegen objectius i preguntes més específics a les quals es pretén donar resposta en aquest treball de fi de grau:

- Estudi exhaustiu sobre la microbiota intestinal dels nadons englobant temes com: composició, evolució, funcions i factors condicionants que poden modificar aquesta microbiota.
- Quines són les principals malalties infeccioses que afecten els nadons i quina és la seva incidència en la població infantil? Quines són les prescripcions d'antibiòtics més habituals en l'àmbit pediàtric?
- Quin és l'impacte que provoca a la microbiota dels nadons l'ús dels antibiòtics? Quines són les conseqüències i complicacions a curt i llarg termini?

3. MATERIAL I MÈTODES

Aquest treball de fi de grau es basa en una revisió bibliogràfica exhaustiva que inclou una recerca sobre la microbiota intestinal dels nadons, les infeccions més prevalents, els antibiòtics més emprats per tractar-les i, finalment, l'efecte que aquests antibiòtics poden ocasionar en la microbiota intestinal dels nadons. Per dur a terme aquesta revisió, s'han consultat diverses bases de dades i fonts d'informació científica, incloent-hi:

- a) PubMed (PMC): És la base de dades més emprada en aquest present treball, utilitzada per accedir a articles de recerca, proporcionant una àmplia gamma d'informació científica sobre infeccions bacterianes, microbiota intestinal i l'ús d'antibiòtics en pediatria.
- b) ScienceDirect (elsevier): Base de dades que ha proporcionat accés directe a articles o revistes científiques sobre el tema treballat.
- c) SpringerLink: S'ha emprat per accedir sobretot a revistes i llibres electrònics.
- d) Altres pàgines. A mode resum, es mencionen altres fonts bibliogràfiques: Ovid®, Nature, the Lancet, Frontiers, Wiley Online Library, Associació espanyola de pediatria, l'OMS, Trends in Microbiology... entre d'altres.

A més de les bases de dades esmentades, s'ha utilitzat el recurs CERCABIB de la Universitat de Barcelona. Ha sigut una eina essencial en la recerca bibliogràfica, però sobretot per accedir a una àmplia gamma de recursos bibliogràfics d'accés restringit. El treball de recerca bibliogràfica i selecció d'articles, va implicar l'ús de terminologia específica i paraules clau rellevants, sovint en anglès, com ara "bacterial infections [AND] neonates", "gut microbiota [AND] infants", "Early life antibiotic [AND] diseases". També es van aplicar criteris d'inclusió i exclusió per assegurar que els estudis seleccionats fossin pertinents, centrant-se principalment en publicacions procedents de fonts oficials i dels darrers deu anys per garantir la vigència de la informació. Respecte a la bibliografia, s'ha utilitzat el programa gestor Zotero per organitzar, emmagatzemar i gestionar la informació, citacions i referències bibliogràfiques.

4. RESULTATS i DISCUSSIÓ

Com s'ha esmentat prèviament, aquest treball és classificat com a bibliogràfic. En aquesta secció, després d'una exhaustiva recerca bibliogràfica, es procedeix a ampliar els coneixements en relació amb la microbiota intestinal dels nadons. A més, s'intentarà respondre a les preguntes plantejades a l'apartat 5, proporcionant una discussió detallada dels resultats obtinguts.

4.1 Microbiota intestinal dels nadons

El terme "nadó" es refereix al període de temps entre els 0 i els 15 mesos (14) i, per tant, abasta ben bé dues fases: la neonatal, que comprèn el primer mes de vida, i la infantil, que es defineix com el període comprès entre el primer mes i els dos anys d'edat (1).

L'establiment i la colonització de la microbiota intestinal constitueix un procés dinàmic influenciat per diferents factors, entre els quals es troben l'edat de gestació, el tipus de part, l'alimentació inicial, l'ús d'antibiòtic en l'embaràs, entre d'altres. De fet, hi ha una associació interessant entre l'edat de gestació i el tipus de part.

4.1.1 Exposició al microbioma matern en l'etapa fetal o post natal?

Actualment existeixen dues hipòtesis oposades que han generat controvèrsia sobre la presència o absència d'esterilitat en la placenta i el fetus durant l'embaràs. És molt important tenir en consideració aquestes hipòtesis, ja que segons quina es triï, es pot considerar o no la transmissió de microbiota per part de la mare al nadó abans de néixer.

En les primeres etapes de la vida, es coneix que l'aparició de la microbiota intestinal en els infants s'origina a partir de l'exposició ambiental durant del transcurs del part i l'alimentació posterior. Aquesta hipòtesi més tradicional, anomenada *paradigma de l'úter estèril*, sosté la premissa que l'úter, la placenta i el líquid amniòtic són estèrils. Aquesta idea sorgeix quan el científic Theodor Escherich descriu el meconi com una matèria estèril. Posteriorment, s'han realitzat diferents estudis al llarg del temps que corroboren aquesta teoria. Entre d'altres, es pot mencionar el treball de Harris i Brown, en el qual demostren l'absència de bacteris cultivables en mostres de líquid amniòtic obtingut de parts amb duració inferior a 6 hores, corroborant l'esterilitat del líquid amniòtic. Els defensors d'aquesta hipòtesi, entre els quals es troben aquests autors, sostenen que els bacteris, detectats en les mostres, són atribuïbles a contaminacions (15).

No obstant això, recentment, han sorgit estudis científics que han posat en dubte aquesta premissa, proposant que la colonització per part del microbioma pot començar ja en l'època fetal (16–19). Aquesta nova hipòtesi es sustenta amb diverses evidències confirmades en diferents assajos i en la seva publicació en revistes científiques. Algunes d'aquestes constatacions científiques es detallen a continuació: (i) la presència de bacteris en la placenta i el líquid amniòtic diferents dels procedents de les femtes de la mare, el que suggereix una població bacteriana específica en aquest compartiment durant l'embaràs (16); (ii) l'existència de microorganismes viables i DNA bacterià en l'ambient intrauterí que suggereixen la coexistència de mecanismes elaborats per a l'exposició fetal al microbioma matern de manera controlada, evitant l'exposició a microorganismes

patògens i toxines (20); (iii) el descobriment de bacteris, detectats mitjançant PCR del rDNA 16S, en el 71% de les mostres procedents de líquid amniòtic de dones sanes sense la perforació de membranes (21); (iv) el creixement bacterià en el 45% de mostres procedents de la sang del cordó umbilical, que, a més a més, presentava una elevada similitud amb el microbioma comunament associat amb la cavitat oral o intestinal de la mare (22). No obstant això, les possibles connexions entre el microbioma de la mare i l'entorn intrauterí estan encara en vies de descobriment, el que significa que es necessiten més assajos, amb un nombre menor de limitacions, que permetin fer afirmacions més precises i contundents.

Cada vegada existeix una major comprensió dels microorganismes i de la seva capacitat intrínseca de proliferar i expandir-se en els diferents entorns i ambients. Tal com s'esmenta en l'article de Rautava *et al.* (18), des del punt de vista evolutiu i biològic, és estrany pensar en l'esterilitat total del fetus durant l'embaràs donat que, de manera sostinguda i versàtil, estem exposats als microorganismes des de l'inici de la vida en la Terra. Els autors que defensen aquesta hipòtesi més innovadora suggereixen la possibilitat d'una selectivitat per part de la placenta amb relació als microorganismes. En altres paraules, malgrat que la placenta actua com a barrera contra patògens i toxines, potser hi ha un fenomen de selecció que permet el pas de bacteris comensals no patògens. De fet, hi ha estudis que no només confirmen l'exposició de fetus al DNA bacterià durant l'embaràs, sinó també la seva variació segons l'edat gestacional. Per tant, es podria especular que aquest fenomen es deu a la regulació immunitària que exerceix la barrera matern-fetal, moderant així la capacitat dels microorganismes per accedir i persistir en l'entorn fetal (20). Tot i això, es requereixen més estudis per poder demostrar unes afirmacions tan concloents.

En resum, existeix la possibilitat que la microbiota del nadó en els primers dies o setmanes de vida podria no procedir exclusivament del calostre i de l'exposició ambiental durant el part, sinó també de la transmissió a través del cordó umbilical durant la gestació. Seguint aquesta línia d'investigació, hi ha diversos estudis que constaten una possible transmissió de microbiota materna, oral i intestinal, prenatalment. Per exemple, segons l'article de Collado *et al.* (16), el fílum més prevalent en les mostres de líquid amniòtic i placenta va ser Proteobacteria, amb una elevada presència d'espècies de la família Enterobacteriaceae. En concret, els gèneres *Enterobacter*, *Escherichia* i *Shigella* van ser els predominants en mostres de líquid amniòtic i placenta. Paral·lelament, l'estudi de Jiménez *et al.* (22), va detectar en les mostres de sang procedents del cordó umbilical les espècies *Enterococcus faecium*, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* i *Streptococcus sanguinis*. En aquest cas, cada espècie podria tenir una funció definida, com per exemple els propionibacteris, que podrien facilitar l'administració al fetus àcids grassos de cadena curta, cianocobalamina i altres substàncies beneficioses. Sense cap mena de dubte, futurs investigadors haurien de continuar explorant aquesta àrea d'estudi, ja que una millor comprensió del paper de la microbiota materna en el desenvolupament fetal, podria tenir implicacions significatives en la salut dels nadons a llarg termini.

4.1.2 Variacions en la microbiota post natal segons la via de naixement

El naixement d'un nadó es pot referir en termes científics com una sèrie de contraccions uterines rítmiques i progressives que produeixen l'escurçament i la dilatació del coll uterí (23). D'aquesta manera, el mètode o la via de naixement esdevenen factors determinants en l'adquisició de la microbiota neonatal a causa de la presència de microbiota materna localitzada al canal vaginal. Múltiples publicacions indiquen una correlació entre el mètode o via de naixement, dels nadons a terme, amb la colonització de la microbiota intestinal (1, 24, 25).

El part vaginal es considera la via de naixement per excel·lència, és a dir, la que es dona de manera natural. Aquesta via permet el descens del fetus pel canal vaginal fins a l'exterior, gràcies a l'acció de les contraccions uterines. No obstant això, determinades condicions poden requerir que el part sigui dut a terme mitjançant una cesària, com ara, risc per a la salut dels fetus o la mare, una posició fetal inusual, embaràs múltiple... entre d'altres circumstàncies (26).

Actualment, amb els avenços en salut pública, es pot observar un canvi en les tendències pel que fa al mètode de naixement. A escala nacional, durant el període de 2022, es van realitzar 329.251 naixements dels quals 243.851 van ser classificats com a part vaginal i 85.400 com a part per cesària (27). Tot i que es pot observar que el mètode de naixement majoritari és el part vaginal, en 2011 el ministeri va publicar un informe on s'exposa una tendència clarament ascendent en relació amb l'evolució de la taxa de cesàries (28). Així mateix, un estudi realitzat a Espanya sobre cesàries, afirma que durant el període 2010 i el 2018 el percentatge ha estat del 25,2%, el qual supera en un 10% la recomanació de l'OMS (29,30).

Aquesta tendència ascendent s'ha de tenir en compte donat que la composició de la comunitat bacteriana associada a un nadó nascut per part vaginal difereix significativament d'un nascut a través d'una cesària. El pas a través del canal vaginal proporciona una exposició a la microbiota materna, fet que ocasiona que la microbiota del nadó sigui significativament similar a la microbiota vaginal. De fet, segons un estudi longitudinal que va caracteritzar i comparar mostres vaginals d'embarassos sans i dones no embarassades, es va poder comprovar que la microbiota de les dones embarassades és més estable i abundant en *Lactobacillus spp.*, i, que aquest canvi fisiològic, té una funció protectora, en que l'objectiu principal és evitar infeccions ascendents del tracte genital (31). En resum, podríem dir que la microbiota predominant en nadons nascuts a través d'un part vaginal és: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, i *Bacteroides* (24) mentre que en els nadons nascuts mitjançant una cesària predomina: *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, i *Propionibacterium spp.* Es creu que aquesta microbiota procedeix de la superfície cutània de la mare i de l'ambient, ja que el nadó no traspasa el canal vaginal (32). Així mateix, gràcies a l'estudi realitzat per Jakobsson *et al.* (33) es coneix que els nadons nascuts a través d'una cesària presenten una reducció del fílum Bacteroidota i una menor diversitat microbiana en termes generals. A la **Figura 1** es pot observar aquesta diferència notable en la microbiota segons la via de naixement, especialment notable pel fílum Bacteroidota.

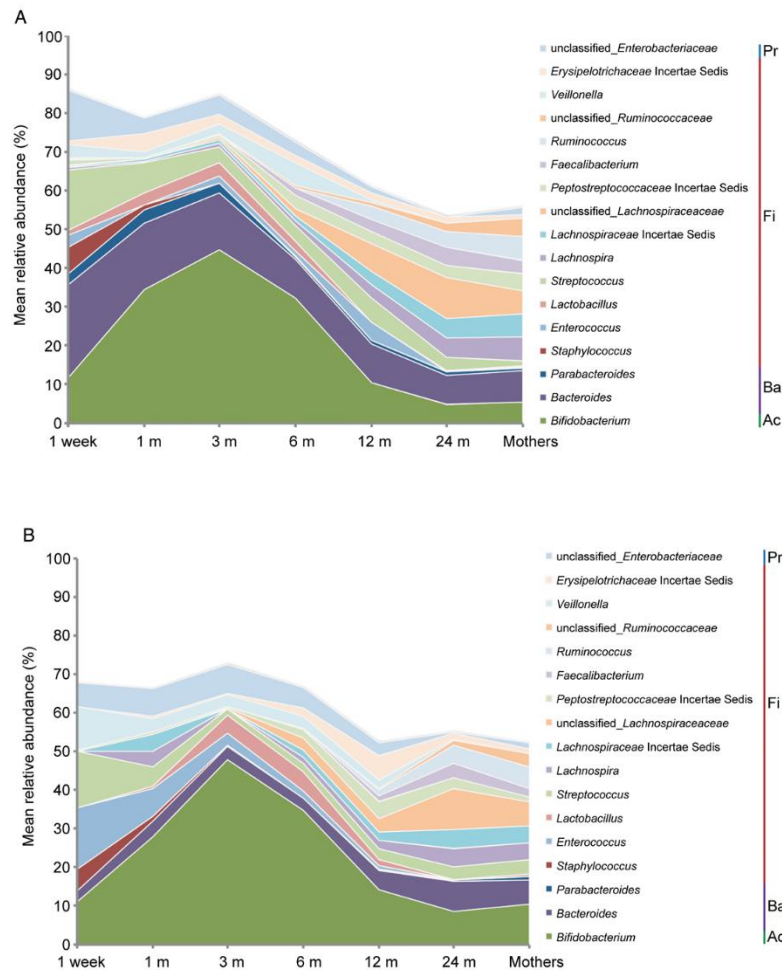


Figura 1. Composició de la microbiota en mares i nadons a 1 setmana, 1, 3, 6, 12 i 24 mesos en part vaginal (A) i cesària (B). Inclous només els gèneres que superen l'1%. Ac, Actinobacteria; Ba, Bacteroides; Fi, Firmicutes; Pr, Proteobacteria (33).

La diferència de microbiota segons la via de naixement s'ha relacionat amb algunes malalties, sent més prevalent la celiàquia (34), diabetis (35), asma (36), obesitat (37), entre d'altres, en nadons nascuts mitjançant una cesària. Tot i no ser un dels objectius d'aquest estudi, es considera aquesta una via potencial d'investigació per tractar de prevenir aquestes malalties en un futur. De fet, un estudi de Kuitunen *et al.* (38) demostra una reducció, únicament en nens nascuts per cesària, sobre la incidència d'al·lèrgies als 5 anys gràcies a la presa de probiòtics (incloïen *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium* i *Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii*) des del naixement fins als 6 mesos d'edat.

4.1.3 Influència de l'alimentació en la microbiota neonatal

El mode d'alimentació també és un element clau que influeix en la colonització microbiana, determinant així la composició de la microbiota intestinal neonatal i la funció gastrointestinal (1). L'alimentació d'un nadó, a terme i sa, pot consistir en dues opcions: la lactància materna o la lactància artificial.

La **lactància materna** consisteix en l'alimentació procedent únicament de la llet materna, i cap altre aliment sòlid o líquid, a excepció de solucions rehidratants, vitamines, minerals o medicaments (39). L'OMS recomana que la lactància materna comenci en la primera hora de vida i es mantingui, sempre que es pugui, fins als 6 mesos d'edat (40). Es coneix que les propietats de la llet materna compleixen un paper de protecció que compensa el dèficit immunològic (1) i regulen funcions rellevants com per exemple la maduració intestinal i el desenvolupament de la immunitat (41). Aquestes funcions es produeixen gràcies a la composició de la llet materna que conté hidrats de carboni, proteïnes, greixos, vitamines, minerals, enzims digestius i hormones. A més d'aquests nutrients, és ric en cèl·lules immunitàries, incloent-hi macròfags, cèl·lules mare i molècules bioactives diverses (42). Entre les molècules bioactives, es poden trobar prebiòtics complexos anomenats oligosacàrids de la llet materna (HMO), els quals constitueixen aproximadament un terç dels components sòlids del seu contingut. Els HMO proporcionen protecció directa, ja que interaccionen amb les cèl·lules epitelials de l'intestí, o indirecta a través de la modulació de la microbiota intestinal donat que estimulen la colonització per part dels bifidobacteris (43). A part d'aquests prebiòtics, s'ha constatat la presència en la llet materna d'una concentració de bacteris inferior a 10^3 UFC, entre els quals destaquen: *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* i ocasionalment *Escherichia spp.* (44). Estudis més recents, amb tècniques de piroseqüenciament, han permès detectar un conjunt de bacteris anaerobis obligats associats a l'intestí, com ara *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Parabacteroides* i membres dels Clostridia localitzats en les femtes i la llet materna, així com en les femtes neonatals (41).

La **lactància artificial** es defineix, segons el Comitè de Nutrició de la ESPGHAN, com un aliment adequat per substituir parcialment o totalment la llet humana, cobrint les necessitats nutricionals del nadó. Pot ser una opció per al nadó durant els primers 4-6 mesos de vida com a iniciació, i posteriorment com a part d'un règim d'alimentació mixt a partir dels 4-6 mesos d'edat (45). L'alimentació del nadó mitjançant fórmules artificials es pot produir per dos motius principals: Elecció voluntària per part de la mare o bé per alguna condició mèdica justificada, com per exemple baix pes en néixer, edat gestacional baixa i hipoglucèmies, entre d'altres (46). Actualment, la fabricació d'aquesta llet artificial per suplir la llet materna té per objectiu aconseguir la màxima similitud en qüestió de composició, tot i que mai arribarà a ser idèntica. La composició de les fórmules artificials estan sota una estricta regulació en referència a la composició i la quantitat, on els components principals com proteïnes, lípids i carbohidrats tenen un rang de valors mínims i màxims. D'altra banda, la bibliografia sustenta la necessitat d'afegir probiòtics i prebiòtics a les fórmules infantils per tal de fomentar la colonització intestinal, dominada especialment pels bifidobacteris, a la vegada que s'intenta mimetitzar els beneficis de la llet materna (42,47,48).

La composició de les fórmules infantils pot variar considerablement a causa de la diversitat i amplitud del mercat actual. No obstant això, gràcies als avenços en multitud d'estudis i investigacions, així com l'aplicació de certes normatives, aquestes fórmules

s'acosten progressivament a la composició de la llet materna. Per tant, és important ressaltar les possibles desigualtats que poden sorgir entre diversos estudis en funció de les fórmules utilitzades i de l'any en què es van dur a terme.

La importància de la composició de la llet materna enfront de la fórmula artificial resideix en gran part en els prebiòtics que conté. Segons l'estudi de Knol *et al.* (49) existeix una relació en vers els oligosacàrids, com per exemple galactooligosacàrids (scGOS) y fructooligosacàrids (lcFOS), i la composició microbiana, així com els canvis d'àcids grassos de cadena curta (AGCC), lactat i pH en el tracte gastrointestinal del nadó (49). A la **Figura 2** es pot observar una adaptació dels resultats, publicada a l'article de Oozeer *et al.* (50), de l'estudi Knol *et al.* (51) on es pot observar una notable diferència en la colonització de bifidobacteris segons el tipus d'alimentació.

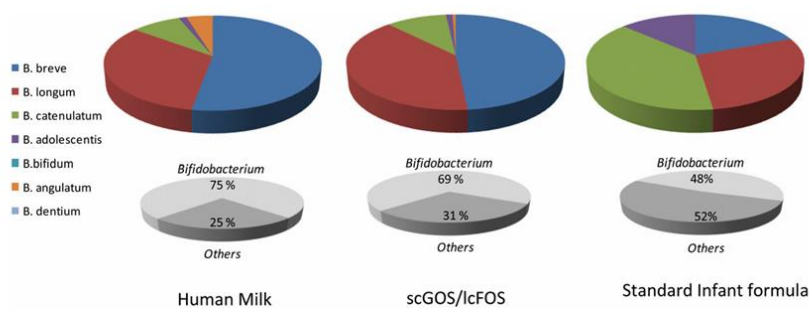


Figura 2. Espècies de *Bifidobacterium* en les femtes de nadons alimentats amb llet materna, scGOSs+lcFOSs o fórmula infantil estàndard. El gràfic de sectors inferior representa la proporció del *Bifidobacterium* com a percentatge de la càrrega bacteriana total mesurada mitjançant hibridació in situ de fluorescència. El període d'intervenció va ser de 6 setmanes. Es van observar diferències significatives entre els grups de llet materna o prebiòtics i els grups de fórmula infantil estàndard per a *Bifidobacterium catenulatum* i el total de *Bifidobacterium* (50).

En suport als resultats anteriors, es pot destacar un estudi realitzat per Bezirtzoglou *et al.* (52) on s'analitza el perfil de microbiota en femtes de nadons a través de la tècnica FISH (Fluorescence In Situ Hybridization). L'estudi va ser realitzat amb 12 nadons grecs, dels quals 6 van ser alimentats amb llet materna i 6 amb fórmula artificial, tots ells nascuts per part vaginal. S'exposen els resultats de l'estudi a la **Taula 1**. D'acord amb aquesta taula, els bifidobacteris són els predominants en tots dos casos, tot i que en els nadons alimentats amb fórmules artificials es troben en concentracions menors, on aproximadament representen la meitat. De fet, els nadons alimentats amb fórmules artificials posseeixen un nombre de *Bacteroides* i *Bifidobacterium* similar, mentre que en nadons amb lactància materna, la proporció és desigual, sent més gran el nombre de *Bifidobacterium* i menor el nombre de *Bacteroides* (52).

Taula 1. Resum dels resultats de l'estudi Bezirtzoglou *et al.* (52) Recull dels principals bacteris trobats mitjançant la sonda Bact338 en femtes de nadons classificats segons el tipus d'alimentació.

	Lactància materna Mitjana (%)	Lactància artificial Mitjana (%)
<i>Bifidobacterium</i>	69,12%	32,07%
<i>Bacteroides i Prevotella sp</i>	12,06%	28,86%
<i>E.coli</i>	3,0	3,0
<i>Atopobium</i>	1,08%	7,5%
<i>Lactobacillus i Enterococcus</i>	0,62%	0,13%
<i>Staphylococcus</i>	0,11%	0,42%
<i>Streptococcus i Lactococcus</i>	0,08%	0,4%
<i>Veillonella</i>	<0,01%	0,82%
<i>Clostridium group</i>	<0,01%	0,3%
<i>Eubacterium/clostridium group</i>	<0,01%	0,90%
<i>Streptococcus/Lactococcusgroup</i>	0,08%	0,5%

Així mateix, una lactància artificial pot promoure una colonització d'una microbiota més diversa, tal com s'aprecia a la taula, que pot incloure grups bacterians com *Bacteroides*, *Clostridium* i *Enterobacteriaceae*. Aquest fenomen és resultat d'una colonització reduïda de bifidobacteris, la qual cosa afavoreix un major espai per a la colonització d'altres espècies, creant un ecosistema menys beneficiós per al nadó (50,53).

4.2 Malalties infeccioses d'elevada prevalença en nadons.

Des del naixement, l'atenció mèdica és essencial per garantir un creixement i desenvolupament saludable del nadó, així com per reduir la probabilitat de morbiditat i mortalitat. Actualment, la salut infantil representa un pilar per a la salut pública, així com un indicador del desenvolupament socioeconòmic d'una societat.

Al llarg de les dècades, s'ha aconseguit un progrés significatiu a nivell global en la reducció de la mortalitat infantil. En menors de 5 anys, s'ha aconseguit reduir el nombre total de morts a nivell mundial de 12,8 milions el 1990 a 5 milions el 2021. D'altra banda, la mortalitat a nivell neonatal, també ha disminuït de 5,2 milions el 1990 a 2,3 milions el 2021. No obstant això, la disminució de la mortalitat neonatal de 1990 a 2021 ha estat més lenta que la de la mortalitat infantil post-neonatal. Aquesta tendència es fa evident en les 6.400 morts de nounats que es produeixen cada dia, representant gairebé el 47% de totes les morts infantils en menors de 5 anys (54).

4.2.1 Etiologia i epidemiologia d'infeccions bacterianes neonatals més prevalents

El nounat presenta un sistema immunitari debilitat que, en cas d'exposició a agents infecciosos, pot ocasionar un quadre clínic greu i inespecífic que pot posar en perill la seva vida. Les infeccions poden ser molt diverses, des d'una infecció localitzada, com l'*oftalmia neonatorum* produïda pel gonococ (*Neisseria gonorrohae*), o bé sistèmiques, com la septicèmia produïda per *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* o *Streptococcus agalactiae*. Per aquesta raó, i a causa de la seva clínica sovint inespecífica i poc evident, és crucial conèixer l'etiologia de les infeccions més prevalents i l'epidemiologia actual

d'aquestes. Referent a les infeccions neonatals, segons la literatura especialitzada, existeixen els següents criteris de classificació (55):

- Via d'adquisició. Aquest apartat inclou la transmissió **vertical**, és a dir, aquelles infeccions que s'adquireixen a través de la mare (embaràs, part o lactància), i la transmissió **horitzontal**, en què el contagi de les infeccions s'adquireix a partir de persones o objectes (fòmits) després del naixement.
- Moment del contagi. Aquest apartat inclou tres subtipus: i) el contagi **prenatal** engloba aquelles malalties que, quan la mare les pateix durant l'embaràs, es transmeten a l'embrió o al fetus a través de la via transplacentària; ii) el contagi **perinatal** es produeix quan el nadó adquireix la infecció durant el procés del part o poc abans d'aquest. Normalment, aquest tipus són provocades per agents infecciosos presents en el canal uterí, en les secrecions de la mare o en la sang; iii) el contagi **postnatal** és el que es dona en el període neonatal. Aquest tipus de contagi no s'acostuma a donar per via vertical, sinó que predomina la transmissió horitzontal.
- L'edat pre o postnatal de la manifestació de la malaltia: En algunes situacions, les manifestacions clíniques de la infecció adquirida en el període pre o perinatal poder aparèixer amb retard.
- L'etiologia de les infeccions: L'agent causal de les infeccions neonatals pot arribar a ser molt divers segons l'atenció sanitària de la regió. No obstant els bacteris predominants acostumen a ser gram-positius, com *Staphylococcus aureus* i *S. epidermidis*, i gram-negatius com *E.coli* o *Pseudomonas aeruginosa*.

Segons l'OMS, les infeccions neonatals d'origen bacterià que adquireixen més rellevància inclouen la sèpsia, la meningitis i la pneumònia (56, 57). En la bibliografia es pot observar sovint la consideració conjunta de sèpsia i meningitis, englobat pel terme infeccions bacterianes invasives (IBI). Això es deu a una epidemiologia, patogènia i etiologia semblants entre aquestes dues patologies. No obstant això, el diagnòstic d'una meningitis o una sèpsia, respecte al pronòstic, és ben diferent en ambdues malalties. Per aquest precís motiu, en aquest apartat s'exposarà per separat les tres patologies, aportant informació individualitzada per cadascuna d'elles (58).

La **sèpsia** neonatal es pot definir tant clínicament com microbiològicament mitjançant cultius positius de sang i/o líquid cefalorraquidi en nounats amb menys de 28 dies. Aquesta malaltia es pot classificar com a sèpsia d'inici precoç (EOS) o sèpsia d'inici tardà (LOS) basat en l'edat de presentació després del naixement, utilitzant 72 hores o 7 dies com a límit de temps. La classificació té rellevància clínica, ja que l'EOS es deu principalment a bacteris adquirits abans i durant el part, mentre que el LOS es deu a bacteris adquirits després del part, que provenen de fonts nosocomials o comunitàries (59–61). Tot i que hi ha diferències en el consens temporal a la bibliografia, s'estableix

que l'EOS apareix durant les primeres 72 hores i l'LOS després d'aquests període de temps (61).

Tal com s'ha esmentat abans, l'epidemiologia pot arribar a variar molt segons la regió. Per exemple, la incidència de sèpsia neonatal és de 7,1 a 38 casos per 1000 naixements vius a l'Àsia, de 6,5 a 23 a l'Àfrica, de 3,5 a 8,9 a Amèrica del Sud i el Carib, i de 6 a 9 als Estats Units i Austràlia (59). En relació amb aquesta major incidència a l'Àfrica, es va realitzar un estudi a Nigèria, en el qual Ogundare *et al.* (62) van investigar l'impacte de la sèpsia neonatal i es va evidenciar que aquesta condició va ser responsable del 16% de les admissions a la Unitat de Cures Especials per a Nadons. En concret, del total de 72 nadons amb sèpsia, 56 (77,8%) van presentar EOS en comparació amb 16 (22,2%) que van tenir LOS.

La **EOS** està generalment causada per la transmissió de patògens des del sistema genitourinari femení al nadó o al fetus. Es pot transmetre quan la dona encara està embarassada, ascendint per la vagina i el coll de l'úter fins a infectar el líquid amniòtic, o bé durant el part, en passar pel canal vaginal (61). Els organismes freqüentment més implicats en la EOS, tant en nadons a terme com prematurs, són l'estreptococ del grup B (*S. agalactiae*) i *E. coli*, els quals representen aproximadament el 70% de les infeccions combinades (63, 64). En consonància amb aquestes afirmacions, existeixen estudis realitzats a Corea que analitzen el canvi epidemiològic/etirològic de les infeccions invasives des de 2006 fins a 2020. Aquest estudi estableix que entre els nadons menors de 3 mesos, *S. agalactiae* (n = 626, 40,4%), *E. coli* (n = 596, 38,5%) i *S. aureus* (n = 276, 17,8%) van ser els patògens més comuns i responsables del 96,7% de IBI (65). Altres bacteris que també poden causar sèpsia, tot i que amb menor incidència, són els bacteris anaerobis facultatius grampositius, per exemple *Staphylococcus aureus*, estafilococ coagulasa-negatiu (CoNS), *Streptococcus pneumoniae* i *Listeria monocytogenes*; i bacteris gramnegatius com *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Haemophilus* i *Salmonella* (64, 66). No obstant això, diversos estudis han confirmat una disminució en la incidència de EOS atribuïda al cribratge sistemàtic de *S. agalactiae* i a l'augment de l'ús de teràpia antibiòtica intrapart (67, 68).

La **LOS** sol ocórrer mitjançant la transmissió de patògens des de l'entorn circumdant després del part, com ara el contacte directe amb personal sanitari o cuidador, tot i que també pot ser una manifestació tardana d'infecció transmesa verticalment (61). Des del 1979 fins al 1988, l'EOS representava el 46% de tots els casos de sèpsia en nadons. No obstant això, durant els últims 15 anys, aquest percentatge ha disminuït fins al 21%, amb l'LOS comportant la majoria de casos (53%) (64). Aquesta incidència dels casos de LOS augmentada pot donar-se a l'increment de supervivència en els nens prematurs (69). Aquesta argumentació es basa en la relació inversa, documentada per diversos estudis, entre LOS, el pes al néixer i l'edat gestacional. A tall d'exemple, s'han obtingut les taxes més altes d'infecció en nadons de 401-750 grams (43%) o 25 setmanes de gestació (46%) (70). Els bacteris implicats en la incidència de LOS estaven representats per grampositius, principalment Estafilococ coagulasa negatiu (CoNS) i *S. aureus*. També es va identificar un nombre important de gramnegatius com *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*,

Enterobacter i *Pseudomonas* (61, 71, 72), així com de fongs, dels quals els més comuns són *Candida albicans* i *Candida parapsilosis* (72, 73).

La **meningitis** neonatal es defineix com una situació clínica caracteritzada per la presència de signes i símptomes d'infecció sistèmica, juntament amb indicadors inflamatoris com l'hemograma i la proteïna C-reactiva, entre altres. A més a més, es detecten alteracions en el líquid cefalorraquidi (LCR) que suggereixen inflamació meníngia, amb presència de leucòcits (74). La meninge inclou tres capes: La duramàter (capa externa adherida a l'interior del crani), l'aracnoide (capa mitjana amb líquid cefalorraquidi) i la piamàter (capa interna en contacte amb l'encèfal, el sistema nerviós i la medul·la) (75, 76). Aquesta malaltia és un problema de salut pública que ocasiona una magnitud important de morbiditat i mortalitat, sobretot a nivell neonatal. La incidència de la meningitis neonatal és de 0,1 a 0,4 per cada 1000 naixements vius en països desenvolupats, i és encara més elevada en països en vies de desenvolupament. D'altra banda, la incidència és de 10-15 vegades més alta en nadons de molt baix pes en néixer, arribant a 2/1000, amb un predomini masculí (77). Encara que la incidència d'aquesta patologia en els països menys desenvolupats és incerta, s'estima que les taxes de letalitat oscil·len entre el 10 i el 30%, i dels supervivents del 20 al 50% desenvolupen seqüeles neurològiques (59, 77).

Sense tractament, la taxa de mortalitat de la meningitis neonatal és d'un 100% (77). D'altra banda, la supervivència de meningitis neonatal amb tractament pot ser variada, confirmant-se que està relacionada amb factors com l'edat, l'estabilitat clínica abans del tractament amb antibiòtics, el nombre de bacteris en el LCR, entre d'altres (59). Tal com s'ha esmentat, la supervivència de meningitis neonatal sovint està relacionada amb una probabilitat més elevada de tenir seqüeles o discapacitats moderades a severes. No només s'ha confirmat que la probabilitat de discapacitat és més elevada en els casos de meningitis neonatal en comparació amb els nens que van patir meningitis després d'un mes d'edat, sinó que també tenen una major tendència a presentar problemes més subtils, com ara dèficits visuals, malalties en l'orella mitjana i problemes de comportament (77, 78).

Malgrat que en aquest treball es descriu la sèpsia i la meningitis com a malalties separades, estan relacionades entre si. Sovint, la meningitis és una complicació o seqüela de la sèpsia, ja que comparteixen la mateixa patogènia. La classificació és la similar a l'anterior, perquè pot ser d'inici precoç o tardà. A l'inici precoç els bacteris s'adquireixen del canal vaginal durant el part i poden provocar una mortalitat que oscil·la entre el 3% i 50%. La malaltia de començament tardà es defineix com aquella que es desenvolupa després de 72 hores fins als 6 dies de vida i solen adquirir-se per via nosocomial o en l'àmbit comunitari (59, 79).

L'etiologia d'una meningitis neonatal pot variar segons l'edat gestacional del nadó en el moment del naixement, l'edat en la presentació i la ubicació geogràfica (80). Els bacteris implicats acostumen a ser l'estreptococ beta-hemolític del grup B (*S. agalactiae*) i *E. coli*. (58, 81, 82). Algunes referències bibliogràfiques menys actualitzades esmenten com un dels bacteris principals a *Listeria monocytogenes*, això no obstant, els estudis més actuals demostren una posició secundària i no predominat d'aquest bacteri (58, 65, 83). Així

mateix, l'estudi d'Okike *et al.* (84) es menciona la possible presència de *L.monocytogenes* en el primer mes de vida, però no pas en edats més avançades del nadó. Contràriament, es registra una baixa freqüència en el primer mes de vida de bacteris com pneumococ o meningococ.

És important destacar la diferència notable en referència a la bibliografia més actualitzada. Segons l'estudi retrospectiu d' Erickson *et al.* (85) publicat el 2021, dels 694 nadons amb meningitis, l'etiologia més comuna va ser viral (51%) principalment causada per enterovirus (95%). Un quart dels casos van ser causats per infeccions bacterianes (27%), on la causa més comuna va ser *S. agalactiae* (32%), seguit per bacils gramnegatius diferents de *E. coli* (21%), i *E. coli* (19%). D'altra banda, estudis encara més recents amb un nombre de mostres similar arriben a conclusions diferents. Segons l'estudi retrospectiu realitzat per Oncel *et al.* (86), els bacteris (95,1%) van ser la causa més comuna de la meningitis neonatal, incloent-hi CoNS (45,3%), *Klebsiella* spp (16,9%), *E. coli* (6,2%), *Acinetobacter* spp (4,6%) i *Staphylococcus aureus* (4,6%). Pel que fa als organismes virals i fúngics, van ser aïllats només en el 3,2% i l'1,7% dels nadons, respectivament. Tal com s'observa, els resultats dels dos estudis retrospectius presenten discrepàncies, molt segurament com a conseqüència dels motius exposats a l'inici del paràgraf; En concret, la diferència geogràfica d'ambdós estudis (L'estudi d'Erickson *et al.* es realitza a Texas i el de Oncel *et al.* a Turquia) i, el fet que, la mostra de pacients per cada estudi difereix en l'edat gestacional (Oncel *et al.* considerava només com a mostra els nadons nascuts a terme dins dels 28 dies de vida o nadons prematurs nascuts dins les 44 setmanes de l'edat post menstrual i l'estudi d'Erickson *et al.* compren nadons menors de 90 dies d'edat). Per aquest motiu, es necessitaria una metaanàlisi actualitzat per poder afirmar de manera precisa l'etiologia de la meningitis a nivell neonatal segons localització geogràfica i edat gestacional.

Per concloure, cal fer referència a l'estudi epidemiològic dut a terme per Song *et al.*(65) que va durar 15 anys i va analitzar les IBI, incloent-hi la meningitis i la sèpsia, en nadons menors de 3 mesos. Aquest estudi va confirmar que *S. agalactiae*, *E. coli* i *S. aureus* van ser els patògens més comuns durant tot el període de l'estudi, cosa que coincideix parcialment amb l'etiologia exposada en aquest present treball.

La **pneumònia** és reconeguda com la principal causa de mortalitat infantil a escala mundial. Aquesta malaltia va ser responsable de la mort de 740,180 nens menors de 5 anys el 2019 (87). Dels 6,3 milions de nens que van morir en els seus primers 5 anys de vida el 2013, gairebé un milió (0,935 milions) van ser causades per pneumònia (88).

La pneumònia és una infecció que causa una acumulació de líquid i pus als alvèols, provocant tos, mucus i secrecions al nadó, alhora que li dificulta la respiració. La gravetat de la pneumònia depèn de factors com l'edat i la causa de la infecció (89). La pneumònia es pot classificar en diferents subtipus (90):

- Pneumònia congènita: La infecció s'estableix durant la vida fetal que pot resultar d'una infecció ascendent a través de les membranes corioamniòtiques o d'una via transplacentària hematogènica. Encara que la capacitat microbida del líquid amniòtic està constatada en la bibliografia (91,92), si es produeix una infecció aguda

intrauterina, facilita el contacte directe entre el patògen i la mucosa respiratòria del fetus (90). Els patògens més comuns són: *Toxoplasma gondii*, *virus herpes simplex*, *virus Cytomegalovirus* i *Treponema pallidum* (90).

- **Pneumònia d'inici precoç:** Es desenvolupa dins de la primera setmana de vida i resulta de l'exposició a patògens perinatals, ja sigui intrauterí o durant el pas pel canal del part. L'agent causal principal d'aquest tipus de pneumònia és l' *Streptococcus agalactiae* del grup B. Així mateix, s'ha registrat casos d'infecció adquirida del tracte genital en passar pel canal del part al voltant del 0,1 al 0,4% dels nounats, amb sèpsia en l'1% i amb una mortalitat del 20-50% (93). No obstant això, hi ha altres bacteris que també són causants d'EOP com ara *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis*, *Pneumococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* (94).
- **Pneumònia d'inici tardà:** Es desenvolupa després de la primera setmana de vida a partir de l'exposició a patògens ambientals, sovint nosocomials. La pneumònia d'inici tardà es produeix a causa de la colonització de la mucosa orofaríngia per part d'un patògen potencial, el qual després es dispersa al tracte respiratori inferior on una defensa immune inadequada permet la disseminació. En aquest àmbit nosocomial, els patògens més freqüents segons Gastmeier *et al.* (95) són: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E.coli*, *Enterobacter sp*, *Acinetobacter spp.* i *Stenotrophomonas maltophilia*.

4.3 Prescripcions d'antibiòtics predominants en nadons.

Els antibiòtics són els medicaments emprats per tractar les infeccions causades per bacteris (96). Des del descobriment de la penicil·lina pel científic Alexander Fleming el 1928, s'ha produït un impacte significatiu en la reducció de la morbimortalitat associada a les malalties infeccioses. A través del desenvolupament i l'ús d'antibiòtics, s'ha pogut combatre eficaçment un ampli ventall de patògens, proporcionant una millora substancial en la salut pública i augmentant l'esperança de vida (97).

Els nadons, sobretot els que neixen prematurament o amb anomalies congènites, tenen una probabilitat més elevada de patir infeccions bacterianes greus. D'aquesta manera, resulta comprensible que els antibiòtics siguin els medicaments més prescrits en les unitats de cures intensives neonatals (98). De fet, es considera els antibiòtics els medicaments més prescrits en l'àmbit pediàtric (99). Youngster *et al.* (99) va dissenyar una anàlisi transnacional de 7 cohorts pediàtriques en 6 països diferents amb l'objectiu d'esbrinar les taxes d'ús d'antibiòtics pediàtrics en aquests 6 països pertanyents a 3 continents diferents. Tot i que l'estudi inclou totes les edats pediàtriques fins als 18 anys, a la **Taula 2** s'exposa el rang d'edat que millor s'ajusta al present treball, és a dir, de 0 a 2 anys. Corea és el país que presenta una major taxa de prescripcions d'antibiòtics (3.41) en aquesta franja d'edat, seguit per Itàlia (1.62) i Espanya (1.55). En relació amb altres franges d'edat, aquest estudi demostra una prescripció total d'antibiòtics més elevada en la franja corresponent als 0-2 anys (20 325 285) en comparació amb la resta de franges: 3-5 (179 870 41), 6-12 (18 055 248) i 13-18 (10 962 743).

Taula 2. Antibiòtics administrats per nen i any en els països participants (2008-2012) (99).

GRUP D'EDAT	PAÍS	Nº SUBJECTES	PRESCRIPCIONS D'ANTIBIÒTICS PER ANY I NEN
0-2	US	1 502 945	1.06
	Korea	3 666 303	3.41
	Italy (L)	872 767	1.62
	Italy (P)	162 869	1.38
	Germany	3 035 082	1.04
	Spain	717 618	1.55
	Norway	923 132	0.45

Schwartz *et al.* (100) van demostrar que la variabilitat en la prescripció antibiòtica està probablement relacionada amb els hàbits de prescripció individuals dels metges. Això és degut en gran part a l'escassa adherència per part dels metges, sobretot europeus, a les guidelines recomanades (101). D'altra banda, la pràctica clínica en l'àmbit infeccions sovint no es basa en un diagnòstic, sinó en l'administració d'un tractament empíric que proporciona una cobertura al nadó sobre els patògens probables, mentre s'obtenen els resultats de les diferents proves que es realitzen. A continuació, s'aplica la teràpia definitiva que s'ha d'adaptar en funció dels resultats dels estudis clínics i l'estat clínic del nadó (66). Tots aquests factors poden donar lloc a unes discrepàncies en els resultats clínics dels estudis d'antibiòtics segons l'experiència clínica del metge prescriptor, la localització, les guidelines recomanades, així com les malalties i patògens més prevalents en cada regió.

SuryawanShi1 *et al.* (102) van dur a terme un estudi observacional prospectiu, durant 6 mesos en l'any 2014, l'objectiu del qual va ser avaluar els patrons de prescripció d'antibiòtics a la unitat de cures intensives neonatals d'un hospital de nivell terciari a Western Mahārāshṭra, Índia. Els resultats van demostrar que es van prescriure un total de 1123 antibiòtics a 370 nadons, d'entre els quals 207 nadons (55,9%) van rebre entre 1 i 2 antibiòtics, 138 nadons (37,3%) van tenir receptats entre 3 i 5 antibiòtics, mentre que 25 (6,7%) nadons van rebre més de 5 antibiòtics. Amb relació al tipus d'antibiòtic, els sistèmics (67,7%) han estat els més prescrits, seguits pels medicaments dirigits al sistema respiratori i nerviós. Concretament, l'Amikacina i la Cefotaxima es van administrar més als nadons a terme, mentre que altres antibiòtics com Levofloxacina, Piperacil·linazobactam i Meropenem es van prescriure més als nadons prematurs, cobrint tant els bacteris grampositius com els gramnegatius.

Zhang *et al.* (103) van analitzar les prescripcions d'antimicrobians en nadons hospitalitzats a la Xina anualment des del 2017 fins al 2019. Aquest estudi destaca precisament les malalties més prevalents en nounats, tal i com indica l'OMS i com s'ha esmentat en l'apartat anterior, són la sèpsia, la pneumònia i meningitis. A la **Taula 3** s'exposen els resultats d'aquest estudi en relació amb aquestes tres malalties. La principal causa de prescripció d'antibiòtic va ser la pneumònia (458 prescripcions) seguit de la sèpsia (275 prescripcions). També, tot i que no està dintre de les tres més freqüents, es menciona i destaca la meningitis (90 prescripcions). S'observa que els antibiòtics més

freqüents són els carbapenems i les cefalosporines de tercera generació, cosa que resulta convenient donat que tots dos són antibiòtics d'ampli espectre i poden eliminar la gran varietat de bacteris causants d'aquestes malalties. Convé mencionar la prohibició a la Xina de la gentamicina, així com el desús dels aminoglicòsids en general, que, per altra banda, són predominants en altres països.

Taula 3. Recopilació dels cinc antibiòtics predominants segons la malaltia en nounats xinesos.

MALALTIA	ANTIBIÒTICS
Pneumònia	Latamoxef (14.5%) Ceftizoxima (11.4%) Penicil·lina (10.1%) Meropenem (7.3%) Cefoperazona/Sulbactam (7.3%)
Sèpsia	Meropenem (25.8%) Penicil·lina (11.3%) Cefotaxima (10.5%) Vancomicina (9.8%) Ampicil·lina/Sulbactam (6.2%)
Meningitis	Meropenem (33.3%) Penicil·lina (18.9%) Ceftriaxona (12.2%)

Finalment, esmentar l'estudi Hsia *et al.* (104) amb 23.572 pacients de 56 països diferents que té per objectiu millorar la qualitat de l'ús d'antibiòtics en hospitals. Aquest estudi constata que la gentamicina i l'ampicil·lina eren prescrits habitualment als nadons hospitalitzats en la majoria de les regions (Àfrica, les Amèriques, el Mediterrani Oriental, Europa i el Sud-est Asiàtic). A la regió del Pacífic Occidental, l'ús de l'amoxicil·lina i l'inhibidor de β lactamasa, la ceftizoxima, i el meropenem eren elevats entre els nadons hospitalitzats, coincidint amb la tendència esmentada en l'estudi de Zhang *et al.* (103).

4.4 Efecte de l'ús d'antibiòtics en la microbiota intestinal del nadó.

El sistema immune del nadó, especialment durant el període neonatal, és immadur, la qual cosa provoca una probabilitat d'infecció més elevada. Tal com s'ha assenyalat en els apartats anteriors, a causa d'infeccions que afecten els nadons com ara la sèpsia, la pneumònia o la meningitis, els antibiòtics són els medicaments més prescrits en l'àmbit neonatal.

L'ús antibiòtic d'ampli espectre en etapes primerenques de vida pot afectar en gran proporció a la comunitat bacteriana intestinal del nadó, provocant diverses alteracions en el patró inicial d'establiment (105). Reyman *et al.* (5) van confirmar una diferència significativa de microbiota intestinal entre nadons tractats amb antibiòtics i els nadons no tractats o controls. Fins i tot van detectar que, encara que en la majoria dels nadons els antibiòtics ja s'havien interromput després de 48 hores, l'impacte encara era mesurable al cap de 12 mesos de vida.

Es coneix que l'administració dels antibiòtics en nadons preterme disminueix la diversitat i riquesa bacteriana en el seu intestí, a la vegada que s'incrementa la presència de gens de resistència als antibiòtics (106). Reyman *et al.* (5) va estudiar els canvis en la diversitat

microbiana, observant que immediatament després del naixement, els gèneres anaerobis facultatius com *Escherichia* i *Staphylococcus* eren prevalents com a microbiota bàsica, seguits ràpidament per la predominança del gènere *Bifidobacterium*. Després d'administrar tractaments antibiòtics, van observar que els infants tractats amb antibiòtics mostraven una menor abundància de *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia* i *Staphylococcus spp.*, així com la reducció de 28 taxes pertanyents al gènere *Bacteroides*, comparats amb els controls. D'altra banda, els infants tractats amb antibiòtics presentaven una major abundància de *Klebsiella* i *Enterococcus spp.* (5). D'acord amb això, Fouhy *et al.* (107) va comparar la microbiota intestinal de nou nadons, els que van ser tractats amb ampicil·lina i gentamicina parenteral en les primeres 48 hores. Aquest estudi va corroborar que els infants tractats amb aquests antibiòtics mostraven una major presència de *Proteobacteris* i una menor presència d'*Actinobacteris*, *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* que els no tractats, 4 setmanes després de finalitzar el tractament. A la vuitena setmana, s'observa que els nivells de *Proteobacteris* continuen elevats, mentre que els altres nivells s'havien recuperat. A més, es destaca la recuperació en el nombre total de *Bifidobacterium*, tot i que no hi ha una recuperació total en relació amb la diversitat d'espècies.

En referència als antibiòtics, l'estudi de Reyman *et al.* (5) exposa la diferència d'efecte en vers la microbiota intestinal segons el règim d'antibiòtics. En l'article es menciona l'estudi de tres règims diferents: Penicil·lina + gentamicina, co-amoxiclav + gentamicina o amoxicil·lina + cefotaxima. L'impacte més notable en relació amb la composició de la comunitat microbiana i al perfil dels gens de resistència als antibiòtics, s'observa amb l'ús d'amoxicil·lina + cefotaxima, mentre que la combinació de penicil·lina + gentamicina mostra efectes significativament menors. D'aquesta manera, es confirma que no tots els règims antibiòtics posseeixen la mateixa toxicitat per la microbiota intestinal del nadó, sent un aspecte d'especial interès en la millora de les prescripcions d'antibiòtics.

S'ha evidenciat que aquestes alteracions en la colonització microbiana, poden afectar a la maduració immune. Hi ha estudis que confirmen que una absència de bacteris a l'intestí pot desencadenar la desregulació de diferents mecanismes fisiològics i immunològics (7). Algunes **desregulacions immunològiques** directes causades per aquesta falta de microbiota intestinal inclouen; **i)** reducció del 47% en relació amb el gruix de la capa de mucus intestinal en ratolins lliures de bacteris (108). La capa de mucus intestinal representa un reforç per la capa epitelial, si el gruix és menor, pot comportar una deficiència en la protecció de l'entorn intestinal; **ii)** un augment dels nivells sèrics d'IgE, el que comporta un augment en la incidència de trastorns al·lèrgics i autoimmunes (109); **iii)** una reducció en la resposta immunitària de la melsa i els nòduls limfàtics, així com un desenvolupament més pobre de l'acció de les cèl·lules immunitàries (110); **iv)** disminució de la producció d'IgA, la qual representa una primera barrera de protecció, inhibint la unió de bacteris i virus a les cèl·lules epitelials (111); **v)** disminució de la producció de citocines com IL-7 o IL-10 (112), **vi)** disminució de la maduració postnatal de les cèl·lules TH1, resultant en una desviació immunitària polaritzada cap a TH2, les quals estan implicades en les reaccions autoimmunes...

D'altra banda, s'ha de tenir en compte els **metabòlits** beneficiosos que aporten la microbiota, que també estan implicats en la immunitat del mateix hoste. Si la microbiota intestinal està debilitada per l'acció d'un antibiòtic, es pot produir de manera indirecta una deficiència en el desenvolupament immunitari. Alguns d'aquests metabòlits beneficiosos i la seva relació amb el sistema immune són: **i)** el butirat i propionat, fabricats per bacteris comensals, es relaciona amb l'equilibri entre cèl·lules pro i antiinflamatòries (113); **ii)** els nivells d'oligosacàrids, D-pinitol, SCFAs, aminoàcids i àcids biliars en els perfils fecals poden estar afectats després d'un tractament amb antibiòtics, correlacionats fermament amb l'abundància de *Bacteroides*, *Barnesiella*, *Alistipes* i *Prevotella*; **iii)** disminució SCFA i factors HIF que provoca una funcionalitat de la barrera protectora disminuïda (114), entre d'altres.

D'aquesta manera, l'administració d'antibiòtics en les primeres etapes de la vida pot modificar la composició de la microbiota i, per tant, influir en la producció de metabòlits, així com debilitar el sistema immune. Aquest fenomen de desregulació provocat pels antibiòtics, s'ha relacionat amb possibles efectes a llarg termini i certes malalties com ara al·lèrgies/ atòpies, asma, obesitat i diabetis, entre d'altres.

4.4.1 Associació entre l'obesitat i l'exposició d'antibiòtics en edats primerenques.

L'**obesitat** representa un problema de salut pública global donat que des de 1990 l'obesitat en adults s'ha duplicat i en adolescents s'ha quadruplicat. Segons l'OMS en 2022, 2500 milions d'adults (de 18 anys o més) tenien sobrepès. D'aquests, 890 milions eren obesos (115).

S'ha de considerar la microbiota intestinal humana com un òrgan metabòlic que regula entre altres funcions el guany de pes. De fet, els resultats experimentals de diversos estudis indiquen que l'exposició als antibiòtics durant la primera infància pot tenir un efecte durador en la microbiota intestinal, el metabolisme de l'amfitrió, el guany de pes i l'adipositat. A més, i coherent amb alguns descobriments epidemiològics, aquests efectes semblen dependre del moment, tipus, dosi i durada de l'exposició (116).

Els models animals de ratolins en els quals s'administrava tractament antibiòtic subterapèutic (STAT) amb penicil·lina, vancomicina o clortetraciclina, va confirmar un increment significatiu de la massa de greix total en tots quatre grups STAT que en el grup de control. Cho *et al.* (117) va postular que el motiu d'aquest fenomen era degut a una selecció natural davant l'exposició dels antibiòtics. Aquesta selecció va fomentar una microbiota amb alta capacitat metabòlica capaç d'extreure una proporció més alta de calories dels carbohidrats complexos dietètics que eren relativament indigestibles en els ratolins control. Donat que és un model animal mamífer, es suggereix la possibilitat que l'alteració de la microbiota intestinal humana en edats primerenques degut a l'administració d'antibiòtics pugui tenir repercussions metabòliques a llarg termini que influèncin l'adipositat de l'infant.

Li et al. (118) van realitzar un estudi de cohorts en el qual van incloure 2140 de parelles mare -infant, amb l'objectiu d'observar l'exposició d'antibiòtics durant el primer any de

vida, els canvis de la microbiota davant aquesta exposició i l'associació d'aquests fenòmens amb el sobrepès i obesitat infantil accelerats. Dels 2140 subjectes de l'estudi, 53,04% van ser exposats als antibiòtics, principalment a cefalosporines (53,39%) i eritromicines (27,67%). Els resultats demostren que en comparació amb el grup control, l'exposició als antibiòtics durant el primer any de vida es va associar amb un augment de la prevalença tant de sobrepès com d'obesitat infantil, des de l'any a dos anys i mig, amb un IMC significativament més alt.

Finalment, cal destacar la metaanàlisi realitzada per Shao *et al.* (119) en què es va incloure 15 articles i 445,880 participants. Els resultats van suggerir que l'exposició als antibiòtics durant la primera infància incrementava significativament el risc de sobrepès i obesitat infantil, i hi havia una clara relació dosi-dependent. Respecte a els paràmetres, es destaca l'augment significatiu dels Z-scores, de l'IMC infantil i del pes corporal, proporcionant evidències contundents de l'impacte d'aquesta exposició el risc d'adipositat infantil (119).

4.4.2 Associació entre asma i l'exposició a antibiòtics en edats primerenques.

L'asma és una de les principals malalties no transmissibles (MNT) que afecta tant nens com a adults; tot i això és considerada com a malaltia crònica més habitual en la població infantil. S'estima que l'asma va afectar aproximadament 262 milions de persones el 2019, tenint un impacte devastador que va conduir a 455.000 morts (120).

Com s'ha comentat en aquest treball, la microbiota intestinal no només és un ecosistema propi del sistema digestiu, sinó que també està relacionada amb certes funcions sistèmiques entre les quals es troben el metabolisme i el sistema immunitari. La bibliografia actual també dona suport a la relació establerta entre la desregulació de la microbiota intestinal degut a l'exposició a antibiòtics i l'aparició d'asma en infants. Bentouhami *et al.* (121) van realitzar un estudi de densitat d'incidència en el qual van determinar que els nens exposats a quatre o més cicles d'antibiòtics sistèmics durant el primer any de vida tenen més del doble de probabilitats d'incidència d'asma que els nens exposats a menys de quatre cicles.

D'altra banda, Yu *et al.* (122) van realitzar una cohort en què es va examinar les associacions entre l'exposició a antibiòtics en la primera infància (0-24 mesos) i les trajectòries de l'asma durant la infància (6-15 anys). Es va identificar 4 fenotips diferents en relació amb l'asma: i) baix risc (3508/79.0%) que va servir com el grup de referència; ii) resolució primerenca (213 /7.1%) havia desenvolupat asma als 6 anys, la qual es va resoldre progressivament amb l'edat; iii) el grup de persistència primerenca (384 /7.9%), el qual comença als 6 anys amb una probabilitat alta d'asma fins als 15 anys; iv) el grup d'inici tardà (213 /6.0%), amb una baixa probabilitat d'asma als 6 anys, que augmenta a partir dels 6 anys fins als 15 anys. Aquest estudi va revelar resultats interessants que demostren aquest tipus de relació entre els antibiòtics en edats primerenques i la possibilitat de desenvolupar asma. En primer lloc, va confirmar que els nens que van ser exposats a antibiòtics en la primera infància tenien **2.1 vegades** més probabilitats de desenvolupar asma persistent primerenca en comparació amb el grup de risc baix. A continuació, van fer una anàlisi més específica en quant a variables, indicant els següents resultats: i) el temps d'exposició és un modificador d'efecte, amb l'exposició als antibiòtics

entre 6-12 mesos mostrant el risc més gran d'asma persistent primerenca; ii) l'exposició a cefalosporines de segona generació es va associar amb un augment del **2.7** en referència al risc d'asma persistent primerenca; iii) De manera similar al que exposava Bentouhami *et al.* (121), es va confirmar que per a l'exposició a 3 cursos d'antibiòtics, hi havia un risc **2.6** vegades major d'asma persistent primerenca. De la mateixa manera, altres estudis com Yoshida *et al.* (123) obtenen resultats similars, establint una relació entre exposició antibiòtica i aparició d'asma a edats primerenques. En resum, tot i que els mecanismes no s'esmenten a la bibliografia, ja que encara s'estan estudiant, s'especula sobre la possible alteració de la microbiota causada per l'exposició als antibiòtics, associant-la amb una deficiència immunitària en etapes crucials del desenvolupament, la qual podria contribuir a l'aparició de malalties de caràcter immunitari.

4.4.3 Associació entre diabetis i l'exposició a antibiòtics en edats primerenques.

La diabetis tipus I o autoimmune sorgeix en edats primerenques, normalment per una falta de secreció d'insulina. Es considera un important problema de salut pública i una de les quatre malalties no transmissibles seleccionades pels líders mundials per intervenir amb caràcter prioritari. Si s'analitzen les dades actuals d'epidemiologia, les xifres de diabètics s'han quadruplicat, passant de ser 108 milions de diabètics a 1980 a 422 milions el 2014 (124).

L'any 2014, Candon *et al.* (125) van realitzar un estudi en models animals, en concret en ratolins diabètics no obsessos, amb l'objectiu d'investigar com la disbiosis intestinal, induïda per diferents règims d'antibiòtics, influeix en la progressió de la diabetis tipus I en ratolins NOD. De fet, aquest estudi va relacionar una depleció de cèl·lules productores de IL-17 i altres cèl·lules T, a causa de l'administració d'antibiòtics, amb l'augment en paral·lel dels casos de diabetis de tipus I en ratolins NOD. No obstant, n'hi ha altres estudis amb resultats oposats que defensen que l'augment d'expressió de IL-17A es relaciona amb l'augment en la incidència de diabetis de tipus I (126, 127).

Així mateix, estudis en humans demostren la mateixa controvèrsia respecte els resultats; D'una banda, existeixen estudis observacionals de tipus cohort amb mostres de nens entorn de 60.000 -70.000, que conclouen una no relació entre l'ús d'antibiòtics en edats primerenques i el risc de desenvolupar diabetis (128, 129). D'altra banda, n'hi ha estudis que evidencien la possible relació entre l'ús d'antibiòtics a edats primerenques i un risc incrementat de risc de diabetis. Es destaca l'estudi de cohorts realitzat per Wernroth *et al.* (130), que com a mostra van monitorar tots els nens únics (n = 797.318) nascuts a Suècia entre l'1 de juliol de 2005 i el 30 de setembre de 2013. De fet, es proposa com a possible hipòtesi que l'ús d'antibiòtics pot provocar una desregulació i una falta de maduració de la microbiota, augmentant així el risc de diabetis tipus 1. No obstant, s'ha d'assenyalar que el risc absolut de desenvolupar diabetis tipus 1 com a resultat de l'ús d'antibiòtics és baix, sent major els beneficis obtinguts pel seu ús en comparació amb el risc de diabetis de tipus I.

4.4.4 Associació entre al·lèrgies i l'exposició a antibiòtics en edats primerenques.

L'al·lèrgia es defineix com una situació en què es veu alterada la capacitat reactiva de l'organisme, el qual respon de manera exagerada davant d'una substància o al·lèrgen a la qual normalment els altres individus no reaccionen. Aquesta patologia autoimmune s'ha vist incrementada en els últims anys sobretot en els països occidentals, considerant-

se la causa més freqüent de malaltia crònica no infecciosa en l'edat pediàtrica (131). L'al·lèrgia respiratòria (rinoconjuntivitis i/o asma al·lèrgica) afecta al voltant del 25% de la població general, seguit de l'al·lèrgia a aliments amb una incidència del 2-3% i la d'al·lèrgia a fàrmacs amb un 0,5% (132).

K.Yamamoto-Hanada *et al.* (133) van dissenyar un estudi de cohort prospectiu de naixement en el qual es van reclutar 1.701 dones embarassades en la primera visita prenatal que va resultar en un total de 1.550 nounats registrats des de març del 2004 fins a agost del 2006. S'ha vinculat l'ús d'antibiòtics durant els primers 2 anys de vida amb una alteració de la microbiota, la qual cosa provoca una maduració deficient del sistema immune i un augment de les malalties al·lèrgiques. Aquestes malalties poden incloure: l'asma al·lèrgica, la rinitis al·lèrgica i la dermatitis atòpica. A més, cal destacar que les cefalosporines estaven associats amb l'asma i la rinitis al·lèrgica, i els antibiòtics macròlids estaven relacionats amb la dermatitis atòpica actual. Un estudi de cohorts anterior realitzat per Alm *et al.* (134) a Suècia occidental, corrobora aquest risc incrementat de rinitis al·lèrgica, sobretot als 5 anys.

Finalment, s'ha de destacar la metaanàlisi realitzada per Ahmadizar1 *et al.* (135) en la que es va duu a terme una revisió sistemàticament i una quantificació de la relació entre l'exposició als antibiòtics durant els primers 2 anys de vida i el risc d'al·lèrgies/atòpies. Aquesta metaanàlisi va incloure un total de 34 estudis procedents de les bases de dades PubMed i Web of Science, publicats des de gener de 1966 fins l'11 de novembre de 2015. Els resultats d'aquest estudi semblen relacionar l'exposició als antibiòtics en les primeres etapes de la vida amb un augment del risc de símptomes al·lèrgics, rinitis al·lèrgica, dermatitis atòpica i al·lèrgia alimentària en etapes més tardanes. De manera notable, s'evidencia una associació entre l'exposició a antibiòtics amb l'aparició de símptomes al·lèrgics, però no amb la sensibilització al·lèrgica. Per aquest motiu, es suggereix l'existència d'un mecanisme diferent per als símptomes al·lèrgics i l'atòpia mediada a través de l'ús d'antibiòtics en les primeres etapes de la vida. Així mateix, aquest estudi destaca la diferència de susceptibilitat a l'exposició a antibiòtics en nens que han rebut lactància materna. Altres revisions sistemàtiques com la realitzada per Netea *et al.* (136) afirma una possible relació entre l'exposició a antibiòtics i aquestes malalties al·lèrgiques en infants. No obstant això, destaca la baixa consistència en el disseny d'aquests estudis i la incertesa de saber si és una relació causal o correlacional a causa de la variabilitat en els dissenys.

5. CONCLUSIONS

- ❖ La microbiota intestinal és un ecosistema que posseeix un paper rellevant en la fisiologia digestiva. El seu establiment i la seva colonització constitueix un procés dinàmic influenciat per dos factors: la via de naixement i l' alimentació.
 - Respecte a la **via de naixement**, la composició de la microbiota intestinal pot adquirir-se i assemblar-se a la microbiota vaginal, o bé, pot ser semblant als microorganismes de l'ambient o de la superfície cutània de la mare, en funció de si hi ha hagut un part natural o part quirúrgic, respectivament.
 - Respecte a l'**alimentació**, els nadons alimentats amb llet materna porten una població més estable i uniforme en comparació amb els nadons alimentats amb fórmula estàndard; mentre que la microbiota intestinal dels nadons alimentats amb fórmula, sense suplementes de prebiòtics, generalment no està dominada per espècies de *Bifidobacterium*, els quals generen un ecosistema menys beneficiós.
- ❖ Segons l'OMS, les infeccions neonatals d'origen bacterià que adquireixen més rellevància inclouen la sèpsia, la meningitis i la pneumònia.
 - En la **sèpsia**, els microorganismes més prevalent en aquestes infeccions són l'estreptococ del grup B (*S. agalactiae*), *E. coli*, l'estafilococ coagulasa negatiu i *S. aureus*.
 - En la **meningitis** els microorganismes més prevalent són l'estreptococ beta-hemolític del grup B (*S. agalactiae*) i *E. coli*.
 - En les **pneumònies** els microorganismes més prevalent depenen de l'origen de la malaltia. En la **congènita** ho són *Toxoplasma gondii*, virus herpes simplex, virus Cytomegalovirus i *Treponema pallidum*; en les **d'inici precoç** trobem *Streptococcus agalactiae* del grup B; i en les **d'inici tardà** es troben *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E.coli*, *Enterobacter sp*, *Acinetobacter spp.* i *S. tenotrophomonas maltophilia*.
- ❖ Els antibiòtics es consideren els medicaments **més prescrits en l'àmbit pediàtric**. La gentamicina i l'ampicil·lina representen els antibiòtics predominants en les regions d'Àfrica, les Amèriques, el Mediterrani Oriental, Europa i el Sud-est Asiàtic. Per contra, a la regió del Pacífic Occidental, predomina l'ús de l'amoxicil·lina i l'inhibidor de β -lactamasa, la ceftizoxima, i el Meropenem.
- ❖ L'administració dels antibiòtics en nadons disminueix la diversitat i riquesa bacteriana en el seu intestí que poden afectar a la maduració immune. Aquest fenomen de desregulació immunològica i metabòlica, s'ha relacionat amb possibles efectes a llarg termini.
- ❖ Aquest present treball ha confirmat, segons les dades existents, una possible associació entre l'administració d'antibiòtics en nadons amb malalties com l'asma, l'obesitat i l'al·lèrgia. D'altra banda, s'ha considerat com no concloent l'associació entre l'ús d'antibiòtics en nadons i la diabetis de tipus I, ja que es necessiten més estudis per establir afirmacions més contundents.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4):e00036-17.
2. Salazar N, Arboleya S, Valdés L, Stanton C, Ross P, Ruiz L, et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet.* 21 novembre 2014;5:406.
3. Beltrán de Heredia MR. Microbiota autóctona. *Farm Prof.* 1 març 2017;31(2):17-21.
4. Serra J. Microbiota intestinal. *Aten Primaria.* juny 2016;48(6):345-346.
5. Reyman M, van Houten MA, Watson RL, Chu MLJN, Arp K, de Waal WJ, et al. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat Commun.* 16 febrer 2022;13(1):893.
6. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, Pediatric Dysbiosis, and Disease. *Cell Host Microbe.* maig 2015;17(5):553-564.
7. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol.* juny 2004;4(6):478-85.
8. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Consumos Antibióticos Sector Comunitario [Internet]. [citat 24 febrer 2024]. Disponible a: <https://resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de-consumo/consumo-antibioticos-humana/consumos-antibioticos-en-atencion-primaria>
9. Pérez Solís D, Gómez de Oña C, Nicieza García ML, Suárez Gil P, Pérez Solís P, Suárez Mier B, et al. Consumo de antibióticos en pediatría de atención primaria antes y durante la pandemia de COVID-19. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* novembre 2023;41(9):529-34
10. Ríos Laorden J, Marcilla Vázquez C, Lloret Callejo A, Tejada Cifuentes F, Tirado Peláez MJ. Utilización de antibióticos en la población menor de 14 años. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2022;24(94):137-47.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Objetivos de mejora prioritarios en Atención Primaria. Juny 2017. [10 març 2024]. Disponible a: https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/202204/objetivos_de_mejora_prioritarios_ap_pediatria.pdf
12. Gutiérrez-Urbón JM, Arenere-Mendoza M, Fernández-de-Gamarra-Martínez E, Fernández-Polo A, González-Suárez S, Nicolás-Picó J, et al. Estudio PAUSATE: prevalencia y adecuación del uso hospitalario de antimicrobianos en España. *Farm Hosp.* Octubre 2022;46(5):271-81.
13. Obolski U, Kassem E, Na'amnih W, Tannous S, Kagan V, Muhsen K. Unnecessary antibiotic treatment of children hospitalised with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis: risk factors and prescription patterns. *J Glob Antimicrob Resist.* 1 desembre 2021;27:303-8.
14. Gil Hernandez V, Escriche Costa MT, Brescò O, Rosa AM. Institut Obert de Catalunya. Cures bàsiques d'infermeria aplicades a les necessitats de l'ésser humà [Internet]. [citat 10 març 2024]. Disponible a: https://ioc.xtec.cat/materials/FP/Recursos/fp_cai_c04_/web/fp_cai_c04_htmlindex/WebContent/u4/a3/continguts.html

15. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 28 abril 2017;5(1):48.
16. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 22 març 2016;6(23129).
17. Walker RW, Clemente JC, Peter I, Loos RJF. The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero? *Pediatr. Obes*. 2017;12(S1):3-17.
18. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Octubre 2012;9(10):565-76.
19. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med*. 21 maig 2014;6(37).
20. Younge N, McCann JR, Ballard J, Plunkett C, Akhtar S, Araújo-Pérez F, et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. *JCI Insight*. 2019;4(19):e127806.
21. Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V, Allaker RP. Possible association between amniotic fluid micro-organism infection and microflora in the mouth. *BJOG*. Maig 2002;109(5):527-33.
22. Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Nueno-Palop C, et al. Isolation of Commensal Bacteria from Umbilical Cord Blood of Healthy Neonates Born by Cesarean Section. *Curr Microbiol*. Octubre 2005;51(4):270-4.
23. Stanford Medicine. Trabajo de parto [Internet]. [citad 16 març 2024]. Disponible a: <https://www.stanfordchildrens.org//es/topic/default?id=labor-85-P04320>
24. Coelho GDP, Ayres LFA, Barreto DS, Henriques BD, Prado MRMC, Passos CMD. Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 19 Juliol 2021;29:e3446.
25. Matamoros S, Gras-Leguen C, Vacon FL, Potel G, Cochetiere MF de L. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends in Microbiol*. 1 abril 2013;21(4):167-73.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee Opinion No. 761. Cesarean Delivery on Maternal Request. *Obstet Gynecol*. gener 2019;133(1):e73-7.
27. Instituto Nacional Estadística (INE) Nacimientos por edad de la madre, tipo de parto y maduridad. [Internet]. [citad 17 març 2024]. Disponible a: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=31938>
28. Secretaría General de Sanidad y Consumo Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Evolución de la Tasa de Cesáreas en los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud: Años 2001 – 2011 [Internet]. 2013 [citad 17 març 2024]. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Ev_de_Tasa_Cesareas.pdf
29. Alonso-Colon M, Ramis_Prieto R. Partos por cesárea en España (2010-2018). *Boletín Epidemiológico Semanal*. 31 març 2023;31(1):44-55.

30. World Health Organization (WHO). Statement on caesarean section rates [Internet]. Switzerland,2015 [citat 17 març 2024]. Disponible a: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-15.02>
31. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 3 febrer 2014;2(1):4.
32. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29 juny 2010;107(26):11971-5.
33. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut*. 1 abril 2014;63(4):559-66.
34. Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laaß M, Ney D, et al. Cesarean Delivery Is Associated With Celiac Disease but Not Inflammatory Bowel Disease in Children. *Pediatrics*. 1 juny 2010;125(6):e1433-40.
35. Algert CS, McElduff A, Morris JM, Roberts CL. Perinatal risk factors for early onset of Type 1 diabetes in a 2000–2005 birth cohort. *Diabet Med*. desembre 2009;26(12):1193-7.
36. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38(4):629-33.
37. Pei Z, Heinrich J, Fuertes E, Flexeder C, Hoffmann B, Lehmann I, et al. Cesarean Delivery and Risk of Childhood Obesity. *J Pediatr*. 1 maig 2014;164(5):1068-1073.e2.
38. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol*. febrer 2009;123(2):335-41.
39. Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) Lactancia materna [Internet]. Mèxic. [citat 21 març 2024]. Disponible a: <https://www.unicef.org/mexico/lactancia-materna>
40. Organización Mundial de la Salud (OMS). Lactancia materna [Internet]. [citat 21 març 2024]. Disponible a: <https://www.who.int/es/health-topics/breastfeeding>
41. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Rochat F, Chassard C. Vertical mother–neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ Microbiol*. 2014;16(9):2891-904.
42. Martin CR, Ling PR, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*. 11 maig 2016;8(5):279.
43. Vandenplas Y, Berger B, Carnielli VP, Ksiazek J, Lagström H, Sanchez Luna M, et al. Human Milk Oligosaccharides: 2'-Fucosyllactose (2'-FL) and Lacto-N-Neotetraose (LNnT) in Infant Formula. *Nutrients*. 24 agost 2018;10(9):1161.
44. Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*. març 2007;119(3):e724-732.
45. Dalmau Serra J, Ferrer Lorente B, Vitoria Miñana I. Lactancia artificial. *Pediatr Integral* 2015; XIX (4): 251-259

46. Servei de Salut de les Illes Balears. Programa de salut Infanto. Anexo 5.Lactancia artificial. [Internet]. [citad 23 març 2024]. Disponible a : <https://www.ibsalut.es/apmallorca/attachments/article/1608/anexo-05-lactancia-artificial.pdf>
47. Vandeplass Y, Zakharova I, Dmitrieva Y. Oligosaccharides in infant formula: more evidence to validate the role of prebiotics. *Br J Nutr.* 14 maig 2015;113(9):1339-44.
48. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* agost 2010;104 Suppl 2:S1-63.
49. Knol J, Scholtens P, Kafka C, Steenbakkers J, Gro S, Helm K, et al. Colon Microflora in Infants Fed Formula with Galacto- and Fructo-Oligosaccharides: More Like Breast-Fed Infants: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* gener 2005;40(1):36-42.
50. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, Ben Amor K, Martin R, Wind RD, et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1 agost 2013;98(2):561S-571S.
51. Knol J, Boehm G, Lidestri M, Negretti F, Jelinek J, Agosti M, et al. Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr Suppl.* octubre 2005;94(449):31-3.
52. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence *in situ* hybridization (FISH). *Anaerobe.* 1 desembre 2011;17(6):478-82.
53. Penders J, Vink C, Driessen C, London N, Thijs C, Stobberingh EE. Quantification of *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* and *Clostridium difficile* in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR. *FEMS Microbiol Lett.* 1 febrer 2005;243(1):141-7.
54. World Health Organization. Child mortality and causes of death [Internet]. [citad 6 abril 2024]. Disponible a: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/child-mortality-and-causes-of-death>
55. Salcedo Abidanza S. Infección neonatal [Internet]. 2019 [citad 8 abril 2024]. Disponible a: <https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2019/01/1-6.pdf>
56. World Health Organization. Newborn infections [Internet]. [citad 7 abril 2024]. Disponible a: <https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/newborn-health/newborn-infections>
57. Ren Z, Yang S, Han J, Nie C, Wang C, Wang J, et al. Reduction of antibiotic use and multi-drug resistance bacteria infection in neonates after improvement of antibiotics use strategy in a level 4 neonatal intensive care unit in southern China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 gener 2023;42(1):87-98.
58. Olmedo Díaz I, Pallás Alonso CR, Miralles Molina M, Simón de las Heras R, Rodríguez Otero J, Chasco Irigoyen A. Neonatal meningitis: study of 56 cases. *An Esp Pediatr.* febrer 1997;46(2):189-94.
59. Bhutta ZA, Saeed MA. Childhood Infectious Diseases: Overview. *International Encyclopedia of Public Health.* 26 agost 2008;620-40.

60. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 1 agost 2002;110(2):285-91.
61. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citat 13 abril 2024]. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/>
62. Ogundare E, Akintayo A, Aladekomo T, Adeyemi L, Ogunlesi T, Oyelami O. Presentation and outcomes of early and late onset neonatal sepsis in a Nigerian Hospital. *Afr Health Sci*. setembre 2019;19(3):2390-9.
63. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Microbiol Rev*. gener 2014;27(1):21-47.
64. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-Five Years of Neonatal Sepsis at Yale: 1928–2003. *Pediatrics*. 1 setembre 2005;116(3):595-602.
65. Song SH, Lee HJ, Song ES, Ahn JG, Park SE, Lee T, et al. Changes in Etiology of Invasive Bacterial Infections in Infants Under 3 Months of Age in Korea, 2006–2020. *Pediatr Infect Dis J*. desembre 2022;41(12):941-6.
66. Baird SD. Antibiotic Stewardship. *Neonatal Infections: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citat 27 abril 2024]. p. 239-46. Disponible a: https://doi.org/10.1007/978-3-319-90038-4_27
67. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of Risk of Early-Onset Sepsis in Newborns ≥ 34 Weeks' Gestation. *Pediatrics*. gener 2014;133(1):30-6.
68. Vornhagen J, Adams Waldorf KM, Rajagopal L. PERINATAL GROUP B STREPTOCOCCAL INFECTIONS: VIRULENCE FACTORS, IMMUNITY AND PREVENTION STRATEGIES. *Trends Microbiol*. novembre 2017;25(11):919-31.
69. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). Aviso de prensa: El índice de supervivencia de los bebés extremadamente prematuros aumenta en la red de investigación financiada por los NIH [Internet]. 2022 [citat 17 abril 2024]. Disponible a: <https://espanol.nichd.nih.gov/noticias/prensa/011822-indice-supervivencia-bebes-prematuros>
70. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol*. agost 2003;27(4):293-301.
71. Mariani M, Parodi A, Minghetti D, Ramenghi LA, Palmero C, Ugolotti E, et al. Early and Late Onset Neonatal Sepsis: Epidemiology and Effectiveness of Empirical Antibacterial Therapy in a III Level Neonatal Intensive Care Unit. *Antibiotics (Basel)*. 21 febrer 2022;11(2):284.
72. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care*. Febrer 2021;21(1):49-60.
73. Shim GH, Kim SD, Kim HS, Kim ES, Lee HJ, Lee JA, et al. Trends in Epidemiology of Neonatal Sepsis in a Tertiary Center in Korea: A 26-Year Longitudinal Analysis, 1980-2005. *J Korean Med Sci*. febrer 2011;26(2):284-9.
74. Colomer BF, Sastre JL, Cotallo GDC, Aparicio AR, Fernández AI. Meningitis Neonatal. *ERGON 2011* [Internet]. Servicio de Neonatología Hospital Universitario Central de Asturias.

- Oviedo. [citat 21 abril 2024]. Disponible a : https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/22_0.pdf
75. Stanford Medicine. Meningitis [Internet]. [citat 18 abril 2024]. Disponible a: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=meningitis-85-P03882>
76. Ambientech. ¿Qué son las meninges? [Internet]. [citat 18 abril 2024]. Disponible a: <https://ambientech.org/meninges>
77. Baud O, Aujard Y. Chapter 114. Neonatal bacterial meningitis. Handbook of Clinical Neurology. Volume 112 [Internet] Elsevier; 2013 [citat 19 abril 2024]. p. 1109-13. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444529107000301>
78. Bedford H, De Louvois J, Halket S, Peckham C, Hurley R, Harvey D. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *BMJ*. 8 setembre 2001;323(7312):533-533.
79. Nizet V, Klein JO. CHAPTER 6 - Bacterial Sepsis and Meningitis. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn (Seventh Edition) [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011 [citat 21 abril 2024]. p. 222-75. Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416064008000067>
80. Bundy LM, Rajnik M, Noor A. Neonatal Meningitis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citat 20 abril 2024]. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532264/>
81. Ouchenir L, Renaud C, Khan S, Bitnun A, Boisvert AA, McDonald J, et al. The Epidemiology, Management, and Outcomes of Bacterial Meningitis in Infants. *Pediatrics*. 1 juliol 2017;140(1):e20170476.
82. Cohen R, Romain O, Tauzin M, Gras-Leguen C, Raymond J, Butin M. Neonatal bacterial infections: Diagnosis, bacterial epidemiology and antibiotic treatment. *Infect Dis Now*. Novembre 2023;53(8S):104793.
83. Hassoun A, Stankovic C, Rogers A, Duffy E, Zidan M, Levijoki C, et al. Listeria and Enterococcal Infections in Neonates 28 Days of Age and Younger: Is Empiric Parenteral Ampicillin Still Indicated? *Pediatr Emerg Care*. Abril 2014;30(4):240-3.
84. Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, Blackburn RM, Muller-Pebody B, Ladhani SN, et al. Incidence, Etiology, and Outcome of Bacterial Meningitis in Infants Aged <90 Days in the United Kingdom and Republic of Ireland: Prospective, Enhanced, National Population-Based Surveillance. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):e150-157.
85. Erickson TA, Munoz FM, Troisi CL, Nolan MS, Hasbun R, Brown EL, et al. The Epidemiology of Meningitis in Infants under 90 Days of Age in a Large Pediatric Hospital. *Microorganisms*. Març 2021;9(3):526.
86. Oncel MY, Cizmeci MN, Karadag-Oncel E, Elvan-Tuz A, Canpolat FE, Akin MA, et al. Epidemiology and Outcomes of Neonatal Meningitis: Results of the Turkish Neo-Meningitis Nationwide Study. *J Pediatr Infect Dis*. Abril 2024;43(4):365-70.
87. Organización Mundial de la Salud. Neumonía infantil [Internet]. 2022 [citat 24 abril 2024]. Disponible a: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
88. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 31 gener 2015;385(9966):430-40.

89. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. ¿Qué es la neumonía? [Internet]. 2022 [citat 25 abril 2024]. Disponible a: <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/neumonia>
90. Hooven TA, Polin RA. Pneumonia. *Semin Fetal Neonatal Med.* Agost 2017;22(4):206-13.
91. Wang B, Navath RS, Menjoge AR, Balakrishnan B, Bellair R, Dai H, et al. Inhibition of bacterial growth and intramniotic infection in a guinea pig model of chorioamnionitis using PAMAM dendrimers. *Int J Pharm.* 16 agost 2010;395(1):298-308.
92. Schlievert P, Johnson W, Galask RP. Bacterial growth inhibition by amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol.* Agost 1976;125(7):899-905.
93. Gomes FB de P S Rueda Esteban, C Paredes Mercado, E Barbosa. Neumonías neonatales. *Acta Pediátrica Española.* 2008; 66(10): 481-486
94. Liu J. Infectious Pneumonia of the Newborn. Liu J, Sorantin E, Cao HY, editors. *Neonatal Lung Ultrasonography* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2018 [citat 26 abril 2024]. p. 73-88. Disponible a: http://link.springer.com/10.1007/978-94-024-1549-0_6
95. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Rüden H, Vonberg RP, Welte T. Early- and Late-Onset Pneumonia: Is This Still a Useful Classification? *Antimicrob Agents Chemother.* juliol 2009;53(7):2714-8.
96. Instituto Nacional del Càncer (NCI). Definición de antibiótico [Internet]. 2011 [citat 27 abril 2024]. Disponible a: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/antibiotico>
97. Adedeji WA. THE TREASURE CALLED ANTIBIOTICS. *Ann Ib Postgrad Med.* desembre 2016;14(2):56-7.
98. Neonatal Infections [Internet]. Joseph B. Cantey editor 2018 [citat 27 abril 2024]. Disponible a: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-90038-4>
99. Youngster I, Avorn J, Belleudi V, Cantarutti A, Díez-Domingo J, Kirchmayer U, et al. Antibiotic Use in Children – A Cross-National Analysis of 6 Countries. *J Pediatr.* 1 març 2017;182:239-244.e1.
100. Schwartz KL, Brown KA, Etches J, Langford BJ, Daneman N, Tu K, et al. Predictors and variability of antibiotic prescribing amongst family physicians. *J Antimicrob Chemother.* 1 juliol 2019;74(7):2098-105.
101. Haggard M. Poor adherence to antibiotic prescribing guidelines in acute otitis media—obstacles, implications, and possible solutions. *Eur J Pediatr.* 2011;170(3):323-32.
102. Suryawanshi S, Pandit V, Suryawanshi P, Panditrao A. Antibiotic Prescribing Pattern in a Tertiary Level Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Diagn Res.* novembre 2015;9(11):FC21-4.
103. Zhang J, Lin L, Lu G, Wu K, Tian D, Tang L, et al. Patterns of antibiotic administration in Chinese neonates: results from a multi-center, point prevalence survey. *BMC Infect Dis.* 12 febrer 2024;24(1):186.
104. Hsia Y, Lee BR, Versporten A, Yang Y, Bielicki J, Jackson C, et al. Use of the WHO Access, Watch, and Reserve classification to define patterns of hospital antibiotic use (AWaRe): an analysis of paediatric survey data from 56 countries. *Lancet Glob Health.* 1 juliol 2019;7(7):e861-71.

105. Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen*. 13 gener 2022;11(1):e1260.
106. Gasparrini AJ, Wang B, Sun X, Kennedy EA, Hernandez-Leyva A, Ndao IM, et al. Persistent metagenomic signatures of early-life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome. *Nat Microbiol*. desembre 2019;4(12):2285-97.
107. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, et al. High-Throughput Sequencing Reveals the Incomplete, Short-Term Recovery of Infant Gut Microbiota following Parenteral Antibiotic Treatment with Ampicillin and Gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. Novembre 2012;56(11):5811-20.
108. Szentkuti L, Riedesel H, Enss ML, Gaertner K, Von Engelhardt W. Pre-epithelial mucus layer in the colon of conventional and germ-free rats. *Histochem J*. Setembre 1990;22(9):491-7.
109. Cahenzli J, Köller Y, Wyss M, Geuking MB, McCoy KD. Intestinal Microbial Diversity during Early-Life Colonization Shapes Long-Term IgE Levels. *Cell Host Microbe*. 13 novembre 2013;14(5):559-70.
110. Bauer H, Horowitz RE, Levenson SM, Popper H. The Response of the Lymphatic Tissue to the Microbial Flora. *Studies on Germfree Mice*. *Am J Pathol*. abril 1963;42(4):471-83.
111. Andrew J. Macpherson, Therese Uhr. Induction of Protective IgA by Intestinal Dendritic Cells Carrying Commensal Bacteria. *Science*. 2004; 303(5664): 1662-1665.
112. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiome shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. maig 2009;9(5):313-23.
113. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. desembre 2013;504(7480):451-5.
114. Kelly CJ, Zheng L, Campbell EL, Saeedi B, Scholz CC, Bayless AJ, et al. Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. *Cell Host Microbe*. 13 maig 2015;17(5):662-71.
115. Organización Mundial de la Salud. *Obesidad y sobrepeso* [Internet]. 2024 [citat 14 maig 2024]. Disponible a: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
116. Azad MB, Moossavi S, Owora A, Sepehri S. Early-Life Antibiotic Exposure, Gut Microbiota Development, and Predisposition to Obesity. *Intestinal microbiome: Functional aspects in health and diseases*. [citat 16 maig 2024] E. Isolauri; P.M. Sherman; W.A. Walker editors; 2017 Disponible a: <https://karger.com/books/book/232/chapter/5159487/Early-Life-Antibiotic-Exposure-Gut-Microbiota>
117. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*. 30 agost 2012;488(7413):621-6.
118. Li P, Chang X, Chen X, Wang C, Shang Y, Zheng D, et al. Early-life antibiotic exposure increases the risk of childhood overweight and obesity in relation to dysbiosis of gut microbiota: a birth cohort study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 3 novembre 2022;21:46.
119. Shao X, Ding X, Wang B, Li L, An X, Yao Q, et al. Antibiotic Exposure in Early Life Increases Risk of Childhood Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol* 20 juliol 2017; 8

120. Organización Mundial de la Salud. Asma [Internet]. 2024 [citat 16 maig 2024]. Disponible a: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
121. Bentouhami H, Bungwa MK, Casas L, Coenen S, Weyler J. Asthma occurrence in children and early life systemic antibiotic use: an incidence density study. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 6 març 2023;19(1):18.
122. 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 (Basel)*. 3 febrer 2023;12(2):314.
123. Yoshida S, Ide K, Takeuchi M, Kawakami K. Prenatal and early-life antibiotic use and risk of childhood asthma: A retrospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):490-5.
124. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [Internet]. 2023 [citat 19 maig 2024]. Disponible a: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
125. Candon S, Perez-Arroyo A, Marquet C, Valette F, Foray AP, Pelletier B, et al. Antibiotics in Early Life Alter the Gut Microbiome and Increase Disease Incidence in a Spontaneous Mouse Model of Autoimmune Insulin-Dependent Diabetes. *PLoS One*. 13 maig 2015;10(5):e0125448.
126. Emamaullee JA, Davis J, Merani S, Toso C, Elliott JF, Thiesen A, et al. Inhibition of Th17 Cells Regulates Autoimmune Diabetes in NOD Mice. *Diabetes*. Juny 2009;58(6):1302-11.
127. Qiu AW, Cao X, Zhang WW, Liu QH. IL-17A is involved in diabetic inflammatory pathogenesis by its receptor IL-17RA. *Exp Biol Med (Maywood)*. Gener 2021;246(1):57-65.
128. Antvorskov JC, Morgen CS, Buschard K, Jess T, Allin KH, Josefsen K. Antibiotic treatment during early childhood and risk of type 1 diabetes in children: A national birth cohort study. *Pediatr Diabetes*. Desembre 2020;21(8):1457-64.
129. Lee D, Choi S, Chang J, Park YJ, Kim JH, Park SM. Association of antibiotics exposure within the first 2 years after birth with subsequent childhood type 1 diabetes. *Endocrine*. 1 juny 2022;77(1):21-9.
130. Wernroth ML, Fall K, Svennblad B, Ludvigsson JF, Sjölander A, Almqvist C, et al. Early Childhood Antibiotic Treatment for Otitis Media and Other Respiratory Tract Infections Is Associated With Risk of Type 1 Diabetes: A Nationwide Register-Based Study With Sibling Analysis. *Diabetes Care*. 4 març 2020;43(5):991-9.
131. Mazón A, Nieto A, Uixera S. Alergia de las vías respiratorias altas: rinitis, faringitis, tos crónica y otitis media. *An Pediatr Contin*. 1 març 2011;9(2):81-8.
132. Hospital Clínic Barcelona. Incidencia y tipos de Alergia [Internet]. [citat 23 maig 2024]. Disponible a: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/alergia/incidencia-y-tipos>
133. 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. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Juliol 2017;119(1):54-8.
134. Alm B, Goksör E, Pettersson R, Möllborg P, Erdes L, Loid P, et al. Antibiotics in the first week of life is a risk factor for allergic rhinitis at school age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(5):468-72.

135. Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, 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.
136. Netea SA, Messina NL, Curtis N. Early-life antibiotic exposure and childhood food allergy: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 1 novembre 2019;144(5):1445-8.