

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**USO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE LA GESTACIÓN Y ASMA EN NIÑOS DE
2 A 5 AÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL ESSALUD CUSCO, 2018 - 2021**

PRESENTADO POR:

BACH. CAMILA DUEÑAS ZAMALLOA

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL
DE MÉDICO CIRUJANO**

ASESOR:

DR. RONNY BREIBAT TIMPO

CUSCO - PERÚ

2025

INFORME DE ORIGINALIDAD

(Aprobado por Resolución Nro.CU-303-2020-UNSAAC)

El que suscribe, Asesor del trabajo de investigación/tesistitulada:

Uso de antibioticos durante la gestacion y asma en niños de
2 a 5 años atendidos en el Hospital ESSALUD Cusco, 2018-2021

Presentado por: Camilo Deras Zavalloa DNI N° 73764411

presentado por: DNI N°:

Para optar el título profesional/grado académico de Médico Cirujano

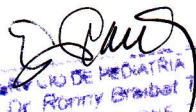
Informo que el trabajo de investigación ha sido sometido a revisión por 2 veces, mediante el Software Antiplagio, conforme al Art. 6° del Reglamento para Uso de Sistema Antiplagio de la UNSAAC y de la evaluación de originalidad se tiene un porcentaje de 2%.

Evaluación y acciones del reporte de coincidencia para trabajos de investigación conducentes a grado académico o título profesional, tesis

Porcentaje	Evaluación y Acciones	Marque con una (X)
Del 1 al 10%	No se considera plagio.	X
Del 11 al 30 %	Devolver al usuario para las correcciones.	
Mayor a 31%	El responsable de la revisión del documento emite un informe al inmediato jerárquico, quien a su vez eleva el informe a la autoridad académica para que tome las acciones correspondientes. Sin perjuicio de las sanciones administrativas que correspondan de acuerdo a Ley.	

Por tanto, en mi condición de asesor, firmo el presente informe en señal de conformidad y adjunto las primeras páginas del reporte del Sistema Antiplagio.

Cusco, 1 de Abril de 2025


Firma

Post firma Ronny Breibat Timpo

Nro. de DNI 71584936

ORCID del Asesor 0000-0001-8996-9368

Se adjunta:

- Reporte generado por el Sistema Antiplagio.
- Enlace del Reporte Generado por el Sistema Antiplagio: oid: 27259:445045106 ✓

Camila Dueñas Zamalloa

USO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE LA GESTACIÓN Y ASMA EN NIÑOS DE 2 A 5 AÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL ESSA

 Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid::27259:445045106

Fecha de entrega

2 abr 2025, 6:14 a.m. GMT-5

Fecha de descarga

2 abr 2025, 6:23 a.m. GMT-5

Nombre de archivo

USO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE LA GESTACIÓN Y ASMA EN NIÑOS DE 2 A 5 AÑOS ATENDIDOS E....pdf

Tamaño de archivo

2.3 MB

62 Páginas

16.269 Palabras

91.956 Caracteres

2% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Filtered from the Report

- Bibliography
- Quoted Text
- Cited Text
- Small Matches (less than 20 words)
- Submitted works

Top Sources

- 2%  Internet sources
- 0%  Publications
- 0%  Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

0 Integrity Flags for Review

No suspicious text manipulations found.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.

CONTENIDO

RESUMEN.....	iv
ABSTRACT.....	v
INTRODUCCIÓN.....	vi
CAPITULO I	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.1. Fundamentación del problema	1
1.2. Antecedentes teóricos	2
1.3. Formulación del problema	6
1.3.1. Problema general.....	6
1.3.2. Problemas específicos	6
1.4. Objetivos.....	6
1.4.1. Objetivo general.....	6
1.4.2. Objetivos específicos	6
1.5. Justificación	6
1.6. Limitaciones de la investigación	7
1.7. Aspectos éticos	7
2.1. Marco teórico.....	9
2.1.1. Asma.....	9
2.1.2. Antibióticos en la gestación:	14
2.1.3. Uso de antibióticos en la gestación y asma	16
2.2. Definición de términos básicos.....	17
2.3. Hipótesis.....	18
2.3.1. Hipótesis general.....	18
2.4. Variables	18
2.5. Definiciones operacionales.....	19
CAPITULO III	
DE INVESTIGACIÓN.....	MÉTODOS 23
3.1. Tipo de investigación	23
3.2. Diseño de investigación	23
3.3. Población y muestra	24
3.3.1. Descripción de la población	24
3.3.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	24
3.3.3. Muestra: Tamaño de muestra y método de muestreo.....	25

3.4. Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de datos	26
3.4.1. Técnicas.....	26
3.4.2. Instrumentos.....	26
3.4.3. Procedimientos de recolección de datos	26
3.5. Plan de análisis de datos	27
CAPITULO IV	28
RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	28
4.1. RESULTADOS.....	28
4.1.1 Análisis descriptivo	28
4.1.2. ANALISIS BIVARIADO	35
4.1.3 ANALISIS MULTIVARIADO	39
4.2. DISCUSION.....	40
4.3. Conclusiones	42
4.4. Sugerencias	43
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA	48
ANEXO 2: INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN	50
ANEXO 3: Autorización del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco para realizar el estudio	51
PRESUPUESTO	¡Error! Marcador no definido.
CRONOGRAMA.....	¡Error! Marcador no definido.

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas de las gestantes atendidas en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.....	28
Tabla 2. Características clínicas de las gestantes atendidas en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.	29
Tabla 3. Características clínicas maternas de pacientes gestantes que recibieron tratamiento antibiótico atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.....	32
Tabla 4. Características sociodemográficas de los hijos de pacientes gestantes que recibieron o no tratamiento antibiótico atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.	33
Tabla 5. Frecuencia de asociación entre los factores sociodemográficos maternos en gestantes que recibieron tratamiento antibiótico e hijos con diagnóstico de asma atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.....	35
Tabla 6. Frecuencia de asociación entre los factores clínicos maternos en gestantes que recibieron tratamiento antibiótico e hijos con diagnóstico de asma atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.....	36
Tabla 7. Frecuencia de asociación entre los factores sociodemográficos en hijos de gestantes que recibieron tratamiento antibiótico atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.	38
Tabla 8. Análisis multivariado de los factores asociados al diagnóstico de asma en hijos de pacientes gestantes que recibieron tratamiento antibiótico atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.....	39

INDICE DE GRAFICAS

Gráfico 1. Histograma de la variable “Edad” de pacientes gestantes atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.....	29
Gráfico 2. Uso de antibióticos clasificados por trimestre de gestación en pacientes gestantes atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.....	30
Gráfico 3. Antibióticos usados como tratamiento en pacientes gestantes atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.....	30
Gráfico 4. Patologías más frecuentes diagnosticados en pacientes gestantes atendidas en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.....	31
Gráfico 5. Histograma de la variable “Edad” de los hijos de pacientes gestantes atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.....	34
Gráfico 6. Prevalencia de Asma en hijos de pacientes gestantes que recibieron o no tratamiento antibiótico atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.....	34

RESUMEN

“USO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE LA GESTACIÓN Y ASMA EN NIÑOS DE 2 A 5 AÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL ESSALUD CUSCO, 2018 - 2021”

Dueñas Zamalloa C.

Introducción: El asma es una enfermedad respiratoria crónica que representa un importante problema de salud pública a nivel mundial, cuya prevalencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas sobre todo en la población infantil; afectando la calidad de vida de los pacientes y sus familias, generando ausentismo escolar, limitaciones en actividades físicas y una considerable carga económica para los sistemas de salud. Por otro lado, se estima que aproximadamente 25% de embarazadas reciben al menos un ciclo de antibiótico en este periodo lo que produce una alteración del microbioma provocando un desequilibrio en la respuesta inmune aumentando el riesgo de reacciones alérgicas en la descendencia.

Metodología: Estudio observacional de cohorte retrospectivo, estando la muestra constituida por 356 gestantes y 356 infantes del total de la población de pacientes atendidos en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco del Cusco durante los años 2018-2021, teniendo como instrumentos una ficha de recolección de datos a partir de las historias clínicas de las pacientes.

Resultados: Existe asociación estadísticamente significativa entre el uso de antibióticos durante el embarazo y el desarrollo de asma en niños de 2 a 5 años con un RR de 1.25 [1.12-2.78] y un RRa 1.21 [1.07-2.39]. Lo que nos indica que los hijos de madres expuestas tienen 21% más riesgo de desarrollar asma ($p=0.001$). no se encontró asociación con factores sociodemográficos, factores clínicos.

Conclusiones: El estudio evidenció que la exposición prenatal a antibióticos aumenta el riesgo de asma pediátrica. La asociación es independiente del momento de la exposición y de los factores maternos infantiles.

Palabras clave: antibióticos, embarazo, asma, asma pediátrica.

ABSTRACT

“USE OF ANTIBIOTICS DURING PREGNANCY AND ASTHMA IN CHILDREN AGED 2 TO 5 YEARS ATTENDED AT ESSALUD HOSPITAL CUSCO, 2018 - 2021”

Dueñas Zamalloa C.

Introduction: Asthma is a chronic respiratory disease that represents a major public health issue worldwide, with its prevalence significantly increasing over recent decades, particularly in the pediatric population. It affects the quality of life of patients and their families, causing school absenteeism, limitations in physical activities, and a considerable economic burden on healthcare systems. On the other hand, it is estimated that approximately 25% of pregnant women receive at least one course of antibiotics during this period, which produces an alteration of the microbiome, causing an imbalance in the immune response and increasing the risk of allergic reactions in their offspring.

Methodology: This is a retrospective cohort observational study with a sample consisting of 356 pregnant women and 356 infants from the total population of patients treated at the Adolfo Guevara Velasco National Hospital in Cusco during the years 2018-2021. The study used a data collection sheet based on the patients' medical records.

Results: A statistically significant association was found between the use of antibiotics during pregnancy and the development of asthma in children aged 2 to 5 years, with an RR of 1.25 [1.12-2.78] and an adjusted RR of 1.21 [1.07-2.39]. This indicates that the children of exposed mothers have a 21% higher risk of developing asthma ($p=0.001$). No association was found with sociodemographic or clinical factors.

Conclusions: The study demonstrated that prenatal exposure to antibiotics increases the risk of pediatric asthma. The association is independent of the timing of exposure and maternal or infant factors.

Keywords: antibiotics, pregnancy, asthma, pediatric asthma.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad respiratoria crónica que representa un importante problema de salud pública a nivel mundial, afectando aproximadamente a 339 millones de personas según la OMS. En la población pediátrica, su prevalencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas, generando preocupación en la comunidad médica y científica por identificar los factores de riesgo modificables que contribuyen a su desarrollo.

Durante mi rotación por pediatría, he observado cómo el asma infantil impacta significativamente en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, generando ausentismo escolar, limitaciones en actividades físicas y una considerable carga económica para los sistemas de salud. Según estudios recientes publicados en el *European Respiratory Journal*, los costos directos e indirectos asociados al asma infantil representan entre el 1-2% del gasto total en salud en países desarrollados.

La evidencia científica emergente sugiere una relación entre el uso de antibióticos durante el embarazo y el desarrollo posterior de asma en la descendencia. Una revisión sistemática publicada en *Pediatrics* (2018) que analizó 28 estudios observacionales, encontró que la exposición prenatal a antibióticos aumentaba el riesgo de asma infantil en un 20-30%. Estos hallazgos son particularmente relevantes considerando que aproximadamente el 20-25% de las gestantes reciben antibióticos durante el embarazo, según datos del *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.

El mecanismo propuesto involucra la alteración del microbioma materno-fetal, crucial para el desarrollo del sistema inmune del feto. Los antibióticos pueden alterar este delicado equilibrio, potencialmente programando el sistema inmune hacia una respuesta más alérgica. Un estudio publicado en *Nature Reviews Immunology* (2023) detalla cómo estas alteraciones tempranas en la composición microbiana pueden tener efectos duraderos en la susceptibilidad a enfermedades alérgicas.

Esta problemática plantea un importante dilema clínico: equilibrar la necesidad de tratar infecciones maternas con antibióticos versus el riesgo potencial para el desarrollo respiratorio fetal. Como futura médica, considero fundamental profundizar en la comprensión de esta relación para optimizar el uso de antibióticos durante la gestación y desarrollar estrategias preventivas efectivas contra el asma infantil.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Fundamentación del problema

El asma es una enfermedad crónica común en la infancia, caracterizada por la inflamación y el estrechamiento de las vías respiratorias (1). Debido a su elevada prevalencia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha incluido esta patología en su Plan de Acción Mundial para la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles (ENT) y en la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas (2).

Aproximadamente 300 millones de personas en todo el mundo sufren de asma y su prevalencia ha aumentado en los países desarrollados en las últimas décadas. Se reporta que su incidencia anual oscila del 10-12% en adultos y del 15% en niños(3). De acuerdo con los datos de 2017 del Estudio de la Carga Global de Enfermedades, América Latina y el Caribe tienen la tasa de prevalencia más alta de asma infantil a nivel mundial. En esta región, el asma afecta al 11,7% de los niños de 2 a 4 años, con un incremento constante desde 2005(4,5).

En el Perú, reportes del Ministerio de Salud (MINSA) indican que la prevalencia general de asma en niños: 13-15%, en menores de 5 años: 8.5-10% y esta prevalencia es mayor en zonas urbanas y costeras. Para 2023 MINSA notificó una incidencia de 4.53 episodios de asma por cada 10 mil habitantes de asma, con una razón de 24.8 episodios por cada 1000 menores de 5 años (6,7). En la ciudad del Cusco para el año 2022, el Hospital Regional reportó que las atenciones por asma ocupaban la sexta causa de atenciones en el servicio de neumología (8), otros reportes mencionan que la tasa de incidencia de asma fue 1.2 por cada 1000 menores de 5 años para la semana epidemiológica 42 de 2023(7). Esta creciente incidencia de asma infantil subraya la importancia de investigar los factores de riesgo asociados, como la exposición a antibióticos durante el embarazo.

El asma pediátrica no solo representa un desafío clínico, sino también un problema de salud pública con implicaciones económicas y sociales. El costo económico del asma no solo incluye costos médicos si no también pérdidas por ausentismo laboral y escolar. En el caso del asma infantil se ve afectado el rendimiento educativo y la salud mental de los niños. Los niños con asma tienen un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad, y son más propensos a necesitar apoyo educativo especial debido a problemas de salud mental y física. (9)

Las infecciones, como las del tracto urinario o respiratorio, son comunes durante el embarazo, y los antibióticos se emplean frecuentemente para tratarlas (10). Investigaciones señalan que el desarrollo embrionario y fetal es clave para la maduración de los sistemas inmunológicos y neuroendocrino (11). Además, el asma es una de las infecciones respiratorias más comunes y, junto con otras infecciones respiratorias agudas, representa una de las principales causas de mortalidad en niños menores de 5 años en países en desarrollo como el nuestro (12). En este contexto, la exposición prenatal a antibióticos podría influir en el aumento del riesgo de que los niños desarrollen asma. Este estudio busca determinar la relación entre el uso de antibióticos durante el embarazo y la aparición de asma en la niñez.

1.2. Antecedentes teóricos

Tai S, Lin Y, Lin C, Lin M. (Taiwán, 2024) en su estudio titulado: “La exposición a antibióticos durante el embarazo aumenta el riesgo de enfermedades atópicas infantiles: un estudio de cohorte a nivel nacional” cuyo objetivo fue determinar la asociación entre la toma de antibióticos durante la gestación con las enfermedades atópicas infantiles desde una perspectiva poblacional a nivel nacional; para lo cual realizaron un estudio de cohorte de base poblacional a nivel nacional el cual consideró las primeras gestaciones en el periodo del 2004 al 2016; los niños de la cohorte fueron seguidos por 5 años; en el que hallaron que el consumo de antibióticos prenatales se asoció a padecer de asma (HR: 1.07; IC95%: 1.06 - 1.08), dermatitis atópica (HR: 1.12; IC95%: 1.11 - 1.13) y rinitis alérgica (HR: 1.08; IC95%: 1.08 - 1.09), los cuales fueron estadísticamente significativos. Dichos cocientes aumentaron cuanto mayor fue el número de veces que los niños fueron expuestos prenatalmente a antibióticos. De esta manera concluyeron que la exposición prenatal a antibióticos puede incrementar el riesgo de padecer patologías atópicas infantiles (13).

Moore L, et al. (Alberta - Canadá, 2023) en su estudio titulado: “Factores perinatales y de la vida temprana y control del asma entre niños en edad preescolar: un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional” cuyo fin fue determinar la asociación entre factores maternos, perinatales y de vida temprana; y el control de asma después del diagnóstico en niños en edad preescolar, para lo cual realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional en Alberta, Canadá. La población de estudio fueron todos los niños nacidos en Alberta entre el 2010 y el 2012 diagnosticados con asma antes de los 5 años. En donde obtuvieron como resultado que el uso materno de antibióticos (RRa: 1.19; IC 95%: 1.06 - 1.33) y el tabaquismo materno (RRa: 1.18; IC 95%: 1.02 - 1.37) durante el embarazo se asociaron con un mayor riesgo de asma parcialmente controlada

en el niño. Concluyendo así, que el uso de antibióticos y el tabaquismo en la gestación están vinculados a un riesgo elevado de control deficiente del asma en niños en edad preescolar (14).

Okoshi K, Sakurai K, Midori Y, Mori C. (Japón, 2023) en su estudio titulado: “Exposición materna a antibióticos y alergias infantiles: Estudio sobre el medio ambiente y los niños en Japón” con el objetivo de evaluar la asociación de la exposición materna de consumo de antibióticos durante la gestación con las enfermedades alérgicas infantiles hasta los 5 años; para lo cual realizaron un estudio de cohortes, en el cual obtuvieron como resultados que la exposición a antibióticos prenatal se asoció a asma infantil (ORa: 1.12; IC95%: 1.06 - 1.19), sibilancias (ORa: 1.11; IC95%: 1.07 - 1.15), rinoconjuntivitis alérgica (ORa: 1.10; IC95%: 1.03 - 1.17) y cualquier enfermedad alérgica (ORa: 1.09; IC95%: 1.05 - 1.14) en niños hasta los 5 años de edad. Por lo que concluyeron que el consumo de antimicrobianos durante la gestación se asocia a un mayor riesgo de alergias respiratorias en la infancia (15).

Rantala A., Tapia G., Magnus M., Stene L. (Noruega-2022) en su estudio titulado “Uso de antibióticos por parte de la madre e infecciones durante el embarazo y asma en la descendencia: el estudio de cohorte” que tuvo como objetivo determinar la asociación del uso materno de antibióticos y las infecciones durante el embarazo con el riesgo de asma en la descendencia, para el cual se emplearon dos cohortes basadas en la población: el estudio de cohorte noruego de madres, padres e hijos (n = 53 417) y una cohorte basada en registros (n = 417 548). Se obtuvo como resultados que el uso materno de antibióticos durante el embarazo se asoció con asma a los 7 años en ambas cohortes (RRa: 1.23; IC 95%: 1.11 – 1.37) en el cohorte de madres, padres e hijos y (RRa: 1.21; IC 95%: 1.16 – 1.25) en la cohorte de registro y asma a los 13 años en la cohorte de registro (RRa: 1.13; IC 95%: 1.03 – 1.23) después de ajustar las características maternas. En la cohorte de madres, padres e hijos, la estimación se atenuó después de ajustar las infecciones durante el embarazo. Las infecciones maternas de las vías respiratorias superiores e inferiores (RRa: 1.30; IC 95%: 1.07 – 1.57) y (RRa: 1.19; IC 95%: 1.09 – 1.30) respectivamente y las infecciones del tracto urinario (RRa: 1.26; IC 95%: 1.11 – 1.42) mostraron asociaciones con asma a los 7 años. La cohorte de registro también mostró un mayor riesgo de asma en relación con los antibióticos maternos antes y después del embarazo. Se concluyó que tanto los antibióticos maternos como las infecciones durante el embarazo influyen en el riesgo de asma en la descendencia (16).

Cait A., Wedel A., Jeanne L., Cait J., Alhasan M. (2022) en su estudio titulado: “Exposición prenatal a antibióticos, asma y marcha atópica: una revisión sistemática y un

metanálisis”, que tuvo como objetivo evaluar la exposición prenatal a antibióticos y el riesgo de sibilancias o asma en la infancia. Dicho metaanálisis obtuvo como resultado que el uso de antibióticos durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo relativo (RR) de desarrollar sibilancias (RRa: 1.51; IC 95%: 1.17 – 1.94) o asma (RRa: 1.28; IC 95%: 1.22 – 1.34) durante la infancia. En 18 de 20 estudios, esta relación fue estadísticamente significativa. Los análisis de sensibilidad adicionales indicaron un efecto de moderación en un modelo de metarregresión con heterogeneidad residual estimada por separado para cómo se recopilaron los datos de exposición a antibióticos. En el análisis de subgrupos por trimestre, el metaanálisis de ocho estudios reveló un efecto significativo de los antibióticos tomados durante cualquier trimestre y el riesgo relativo de desarrollar asma infantil: 1er trimestre (RRa: 1.17; IC 95%: 1.02 – 1.35), 2do trimestre (RRa: 1.22; IC 95%: 1.10 – 1.35), 3er trimestre (RRa: 1.21; IC 95%: 1.10 – 1.34). Las comparaciones por pares no revelaron diferencias en el desarrollo del asma entre los tres períodos de administración del trimestre. Se concluyó que el uso materno de antibióticos durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de sibilancias o asma en los niños, así como de enfermedades involucradas en la marcha atópica (17).

Wang I, Hu X, Xiang C. (China - 2022) en su estudio titulado: “¿El momento de exposición a antibióticos durante el embarazo afecta el riesgo de desarrollar asma pediátrica?: Una revisión sistemática y un metanálisis, cuyo objetivo fue explorar si el riesgo de asma pediátrica varía con la exposición a antibióticos en cada trimestre mediante una revisión sistemática y un metanálisis en los cuales se buscaron en diferentes bases de datos, en las que encontraron que existe un aumento estadísticamente significativo del riesgo de asma con la exposición de antibióticos en el primer trimestre (RR: 1.13; IC 95%: 1.10 - 1.17), segundo trimestre (RR: 1.14; IC 95%: 1.07 – 1.21) y tercer trimestre (RR: 1.14; IC 95%: 1.08 – 1.20), por lo que concluye que los antibióticos administrados durante cualquier trimestre del embarazo aumentan el riesgo de asma infantil, sin embargo, se requieren más estudios que se ajusten a las variables de confusión para obtener evidencia más sólida (18).

Bai L, et al. (Newcastle - Ottawa, 2018) en su estudio titulado: “Asociación específica por trimestre entre la exposición a antibióticos durante el embarazo y el asma o las sibilancias infantiles: el papel de los factores de confusión” cuyo objetivo fue evaluar el consumo de antibióticos durante el embarazo por trimestre sobre el desarrollo de sibilancias infantiles y asma, así como evaluar los posibles factores de confusión. En este estudio hallaron una asociación positiva cruda entre el uso de antibióticos en la gestación y el riesgo de asma infantil o sibilancias (RR: 1.28; IC 95%: 1.09 - 1.51) para el primer trimestre; (RR: 1.25; IC 95%: 1.02 - 1.52), para el segundo trimestre (RR: 1.25; IC 95%:

1.05 - 1.49) y para el tercer trimestre (RR: 1.25; IC 95%: 1.05 - 1.49). Concluyeron que existe una asociación positiva cruda entre el uso de antibióticos en la gestación y el riesgo de presentar asma o sibilancias (19).

Jong L., Mahmud M, (Canada-2017) en su estudio “Exposición prenatal a antibióticos y asma infantil: un estudio poblacional” que tuvo como objetivo fue determinar y caracterizar la asociación entre la exposición prenatal a antibióticos y el asma infantil. Realizaron un estudio cohorte de base poblacional que utilizó datos de atención médica administrativa, obtuvo como resultado que el 10,1% de los niños cumplieron con la definición de caso de asma y el 36,8% estuvo expuesto prenatalmente a antibióticos. La exposición prenatal a antibióticos se asoció con un mayor riesgo de asma (HRa: 1.29; IC 95%: 1.26 – 1.33). Esta asociación persistió en el sexo, el lugar de residencia, la edad gestacional, el número de hermanos y la exposición posnatal a antibióticos durante la infancia (HRa: 1.23; IC 95%: 1.20 – 1.27). Sin embargo, el uso materno de antibióticos durante los 9 meses anteriores al embarazo (HRa: 1.28; IC 95%: 1.24 – 1.31) y los 9 meses posteriores al parto (RRa: 1.32; IC 95%: 1.29 – 1.36) se asoció de manera similar con el asma infantil. Se concluyó que el uso materno de antibióticos antes, durante y después del embarazo se asoció con un aumento moderado, dependiente de la dosis, del riesgo de asma en la descendencia (20).

Lapin B, et al. (Chicago, EE.UU. 2014), en su estudio Relación entre el uso de antibióticos prenatales y el asma en niños en riesgo, buscaron evaluar el uso de antibióticos durante el embarazo y el diagnóstico de asma en los tres primeros años de vida. Realizaron un seguimiento de tres años a 298 niños nacidos en Chicago y a cuyas madres se les había realizado una intervención educativa sobre el uso de antibióticos. Encontraron que, el uso de antibióticos prenatales fue un factor de riesgo para el asma (ORa: 3,1, IC 95% 1,4-6,8), no encontraron una asociación significativa entre la presencia de sibilancias y el uso de antibióticos prenatales. Concluyeron que existe una asociación entre el uso de antibióticos prenatales y el desarrollo de asma en niños (21).

Stokholm J, et al. (Dinamarca, 2014), en su estudio titulado: “Propensión materna a las infecciones y riesgo de asma infantil: un estudio de cohorte basado en registros”, realizaron un estudio en base a registros nacionales en el periodo 1997 – 2010, en el que hallaron que el uso materno de antibióticos en el embarazo se asoció con un mayor riesgo de asma infantil (RRla: 1.24; IC 95%: 1.18 – 1.30) para admisión hospitalaria, (RRla: 1.22; IC 95%: 1.18 – 1.26) para la asistencia ambulatoria y (RRla: 1.18; IC 95%: 1.15 – 1.20) para el uso de corticoides inhalados. Concluyendo de esta forma que el uso materno de antibióticos representa un mayor riesgo de asma en la descendencia (22).

1.3. Formulación del problema

1.3.1. Problema general

¿El uso de antibióticos durante la gestación se asocia a la presencia de asma en niños de 2 a 5 años atendidos en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 - 2021?

1.3.2. Problemas específicos

- ¿Cuáles son las características sociodemográficas de la madre y el niño con diagnóstico de asma en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 - 2021?
- ¿Cuál es la incidencia de asma en niños cuyas madres usaron antibióticos durante la gestación atendidos en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 - 2021?
- ¿Cuáles son las características del consumo de antibióticos (tipo de antibiótico, motivo de prescripción, trimestre de prescripción) durante la gestación de los niños atendidos en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 - 2021?

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

- Determinar si el uso de antibióticos durante la gestación se asocia a la presencia de asma en niños de 2 a 5 años atendidos en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 – 2021.

1.4.2. Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de la madre y el niño con diagnóstico de asma atendido en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 – 2021.
- Describir la incidencia de asma en niños cuyas madres usaron antibióticos durante la gestación atendidos en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 – 2021.
- Describiremos las características del consumo de antibióticos (tipo de antibiótico, motivo de prescripción, trimestre de prescripción) durante la gestación de los niños atendidos en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 – 2021.

1.5. Justificación

El asma infantil es una de las enfermedades respiratorias crónicas más comunes en la población pediátrica y su prevalencia ha ido en aumento en las últimas décadas (2). Diversos factores, tanto genéticos como ambientales, han sido implicados en su desarrollo. Entre ellos, la exposición prenatal a ciertos medicamentos, como los antibióticos, ha suscitado interés debido a sus potenciales efectos sobre el sistema inmunológico en desarrollo del feto (11).

Aunque se han logrado avances en la comprensión de los factores que contribuyen al asma infantil, aún persisten debates y desacuerdos sobre la relación entre el uso de antibióticos durante el embarazo y el desarrollo de esta enfermedad. En Perú, el asma infantil se considera una prioridad en investigación, ya que es parte de los problemas de salud vinculados a las infecciones respiratorias (23).

Este estudio se justifica por la necesidad de clarificar el impacto de los antibióticos en el embarazo sobre la salud respiratoria de los niños, aportando evidencia científica que permita optimizar las decisiones clínicas y prevenir enfermedades crónicas como el asma. Además, los resultados podrían tener implicaciones importantes para las recomendaciones sobre el uso de antibióticos en mujeres embarazadas, contribuyendo a mejorar la calidad de vida de las futuras generaciones.

1.6. Limitaciones de la investigación

El presente estudio podría presentar el sesgo de información por tratarse un estudio de base de datos secundaria y retrospectivo. Al tomar las historias clínicas de los individuos que presenten la exposición, el evento ya habrá ocurrido en los participantes por lo que esto puede influir en la selección para el estudio, la cual se evitará al realizar primero la búsqueda de las historias clínicas de los participantes que tuvieron la exposición a antibióticos en la etapa prenatal para luego realizar la búsqueda de los que desarrollaron la enfermedad.

Así también puede presentar el sesgo de selección donde se puede realizar una clasificación errónea de las historias clínicas de los niños que presentaron la exposición a antibióticos en la etapa prenatal, el cual se reducirá al desarrollar un instrumento óptimo que mida de forma adecuada esta variable (6).

1.7. Aspectos éticos

Para los procedimientos a realizarse en la presente investigación se tomará en consideración los principios bioéticos que son aplicables en la investigación en seres humanos, de acuerdo a lo instaurado en la “Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial” acerca de “Principios éticos para las investigaciones médicas en humanos”, este estudio protegiendo su privacidad, dignidad, integridad y confidencialidad de los participantes, pues los datos serán anonimizados y usados únicamente para este estudio.

Así también se respetarán los principios del informe de Belmont serán resguardados durante la aplicación del instrumento, se salvaguardarán los datos

de identificación de los participantes, se preserva también el principio de beneficencia ya que el presente estudio es de tipo observacional, por lo cual no se intervendrá en las variables a estudiar; y el principio de justicia al garantizar la participación equitativa de los participantes de la presente investigación (24).

Se obtendrán los permisos pertinentes de las autoridades del Hospital ESSALUD - Cusco para llevar a cabo el presente estudio. La investigación será anónima y confidencial, y la selección de muestra del estudio se llevará a cabo de manera aleatoria de tal manera que sea imparcial y justa. Los resultados obtenidos se utilizarán exclusivamente con fines académicos, de manera reservada, y la investigadora se compromete a proporcionar una copia de los resultados al Hospital de ESSALUD Cusco una vez concluida la investigación.

CAPITULO II

MARCO TEORICO CONCEPTUAL

2.1. Marco teórico

2.1.1. Asma

2.1.1.1. Definición:

El asma es un trastorno pulmonar heterogéneo, obstructivo con exacerbaciones caracterizadas por síntomas de falta de aire, tos, opresión en el pecho y/o sibilancias. Los síntomas son causados por la inflamación crónica de las vías respiratorias(30).

2.1.1.2. Epidemiología:

De acuerdo con el Estudio de la Carga Global de Enfermedades (GBD), se estimó que en 2019 aproximadamente 262 millones de personas sufrían de asma, con una tasa ajustada por edad de 3,416 casos por cada 100,000 habitantes. El asma se situó en el puesto 34 entre las principales causas de carga de enfermedad, siendo responsable de una quinta parte del total de años de vida ajustados por discapacidad atribuibles a enfermedades respiratorias crónicas. (26).

Si bien en los países de ingresos bajos se observó una ligera disminución en la prevalencia de síntomas de asma, los países de ingresos medianos bajos experimentaron un incremento en dichos síntomas (26). En América Latina y el Caribe se tiene la tasa de prevalencia más alta de asma infantil a nivel mundial. En esta región, el asma afecta al 11,7% de los niños de 1 a 4 años, al 11,2% de los de 5 a 9 años, y al 7,3% de los de 10 a 14 años, con un incremento constante desde 2005(4,5).

2.1.1.3. Etiopatogenia:

El asma es una enfermedad multifactorial, que se desarrolla en un individuo previamente susceptible sobre el que interactúan una serie de factores que interactúan entre sí.

Entre los factores propios del sujeto se encuentra la predisposición genética, la atopia y la hiperreactividad bronquial, además de aspectos como el sexo y la raza o etnia, que también juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad (27).

Por otro lado, los factores ambientales tienen un papel crucial. Algunos de ellos determinan la susceptibilidad de un individuo a desarrollar asma, como la exposición a alérgenos en espacios interiores (polvo doméstico, alérgenos animales, cucarachas y hongos) o exteriores (pólenes y hongos), sensibilizantes ocupacionales (como el humo de tabaco, tanto activo como pasivo) y la contaminación ambiental, tanto interior como exterior. Otros factores que influyen incluyen infecciones respiratorias, como lo plantea la teoría de la higiene, infecciones parasitarias, el nivel socioeconómico, el número de hermanos, la dieta, el uso de ciertos medicamentos y la obesidad (27).

Durante las últimas décadas, se han identificado dos mecanismos inmunológicos principales que causan obstrucción en las vías respiratorias debido a la inflamación alérgica, ambos relacionados con las células T auxiliares tipo 2 (células TH2). Estas células TH2 secretan citocinas específicas como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, que desempeñan un papel crucial en la inflamación alérgica(28).

El primer mecanismo es la respuesta de hipersensibilidad inmediata, que depende de la inmunoglobulina E (IgE). Esta IgE es producida por células B activadas por IL-4. La IgE se une a receptores específicos en mastocitos, basófilos y eosinófilos presentes en las vías respiratorias. Cuando estos mastocitos y basófilos se encuentran nuevamente con el antígeno, se activa la liberación de moléculas inflamatorias que conducen a la obstrucción de las vías respiratorias(28).

La segunda vía inmunológica dependiente de células TH2 que contribuye a la obstrucción de las vías respiratorias es la respuesta de hipersensibilidad tipo 4 y está mediada principalmente por las citocinas TH2 IL-4 e IL-13. Ambas citocinas afectan directamente el músculo liso y el epitelio de las vías respiratorias, provocando hiperreactividad, aumento de la producción de glucoproteínas y eosinofilia. Aunque IL-4 e IL-13 tienen efectos similares a los de los leucotrienos en la enfermedad respiratoria, actúan a través de un receptor diferente que involucra la cadena α del receptor de IL-4 y diversas proteínas asociadas. Además, IL-4 e IL-13 también juegan un papel indirecto en la hipersensibilidad inmediata tipo 1: IL-4, junto con IL-9, es necesaria para la maduración de mastocitos y la

producción de IgE, y junto con IL-5, facilita el reclutamiento de eosinófilos al pulmón (28).

Debido a estos mecanismos de inflamación, las vías respiratorias de los pacientes asmáticos pueden ser normales o mostrar sólo cambios histológicos leves entre los ataques asmáticos.

Remodelación de las vías respiratorias

La remodelación de las vías respiratorias se refiere a los cambios estructurales progresivos que ocurren en respuesta a episodios repetidos de inflamación. Estos cambios son impulsados por la producción de proteínas de matriz y factores de crecimiento por células inflamatorias. Además, el daño y la posterior reparación del epitelio pueden contribuir a esta remodelación. Las vías respiratorias que han experimentado una remodelación significativa pueden no responder bien a los broncodilatadores debido a la pérdida de elasticidad, el aumento en la masa muscular y el edema de la mucosa (27).

2.1.1.4. Cuadro clínico

Los signos y síntomas clásicos del asma incluyen disnea intermitente, tos y sibilancias. Aunque estos son característicos del asma, no son exclusivos de la enfermedad, lo que a menudo complica su diferenciación de otras afecciones respiratorias. Para un diagnóstico definitivo de asma, es necesario contar con una historia o la presencia de síntomas respiratorios compatibles, junto con la evidencia de una obstrucción variable en el flujo aéreo espiratorio.

2.1.1.5. Diagnóstico:

El diagnóstico clínico del asma se sugiere cuando las manifestaciones clínicas son variables, están asociadas a desencadenantes específicos o inespecíficos, tienden a empeorar durante la noche y responden al tratamiento. Sin embargo, el diagnóstico puede ser más complicado en pacientes que presentan únicamente tos como síntoma(27).

El hallazgo más común durante la exploración física de estos pacientes es la presencia de sibilancias, principalmente espiratorias y generalmente difusas. Sin embargo, debido a la naturaleza variable de la enfermedad, es posible que la exploración física resulte normal. Durante episodios agudos severos, las sibilancias son más intensas y pueden abarcar tanto la inspiración como

la espiración. En casos donde la obstrucción bronquial es tan grave que el flujo aéreo disminuye considerablemente, las sibilancias pueden desaparecer, generando un "silencio auscultatorio". Otros signos que pueden observarse, dependiendo de la gravedad, incluyen hiperinsuflación torácica, uso de músculos accesorios para la respiración y signos indicativos de una posible insuficiencia respiratoria(27).

Pruebas de función respiratoria

Las pruebas funcionales respiratorias permiten demostrar de manera objetiva alteraciones compatibles con el asma, comúnmente una obstrucción variable del flujo espiratorio. Dado que los síntomas y signos no son específicos del asma, su realización requiere la participación de personal capacitado y el uso de espirómetros homologados.

La espirometría forzada es difícil de llevar a cabo en niños menores de 4 o 5 años, pero una vez que se obtiene la colaboración del niño, la técnica y su interpretación son similares a las de los adultos.

En niños, la relación FEV1/FVC se correlaciona mejor con la gravedad del asma que el FEV1 solo. A diferencia de los adultos, que tienen valores de referencia más bajos, se considera que hay obstrucción cuando la relación FEV1/FVC es inferior al 80-85%, y algunos autores incluso consideran que es alterada si es inferior al 90%. La medición de los flujos espiratorios forzados en mesoflujos (FEF25-75), que indica el grado de obstrucción en las vías aéreas pequeñas o distales, depende en gran medida de la calidad de la maniobra del paciente, lo que puede dificultar su interpretación.

Aunque la valoración de la espirometría se ha realizado tradicionalmente en base al porcentaje de normalidad respecto a valores de referencia, recientemente se han publicado ecuaciones de regresión para el rango de edad de 3 a 95 años. Estos modelos valoran los resultados en relación con el límite inferior de normalidad y utilizan z-scores en lugar de compararlos únicamente con un valor medio.

Se recomienda llevar a cabo una prueba de broncodilatación, incluso cuando los valores espirométricos se encuentren dentro de los límites normales. Se considera que la prueba es positiva si se observa un aumento del FEV1 de al menos el 12% en relación con el valor basal, o superior al 9% en comparación con el valor teórico esperado para el individuo (11).

DIAGNÓSTICO DE ASMA INFANTIL

Durante los primeros tres años de vida, la definición, los criterios diagnósticos e incluso la clasificación del asma son complejos y motivo de controversia, lo que dificulta determinar su prevalencia en esta etapa. Esto se debe a que los síntomas típicos, como tos, sibilancias y dificultad respiratoria, son niños comunes en menores de 3 años sin asma, además de que es complicado evaluar de forma rutinaria la función pulmonar(30).

Un diagnóstico definitivo requiere descartar otras enfermedades que pueden presentar signos y síntomas similares. De hecho, algunas de estas patologías podrían estar relacionadas. La presencia de atopía personal o familiar es el principal factor de riesgo para desarrollar asma más adelante. Otros factores incluyen la edad de aparición, la gravedad y frecuencia de los episodios, el sexo masculino y la bronquiolitis grave causada por virus como el VRS o rinovirus(30).

se asocia a la presencia de asma

Índice Predictivo de Asma	
Condición previa	
Lactante con 3 o más episodios al año de sibilancias durante los primeros 3 años de vida que cumplen un criterio mayor o dos criterios menores	
Criterios mayores	
• Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres • Diagnóstico médico de eccema atópico (a los 2-3 años de edad)	
Criterios menores	
• Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico (a los 2-3 años de edad) • Sibilancias no asociadas a resfriados. • Eosinofilia en sangre periférica igual o superior al 4%	
Valores predictivos para el diagnóstico de asma en algún momento entre los 6-13 años de edad	
• Valor predictivo positivo de 77% • Valor predictivo negativo del 68%	

Figura 1. Índice predictivo de asma infantil, recuperado de Guía española para el manejo de asma (30)

Tratamiento:

Para el tratamiento del asma se utilizan dos categorías de fármacos.

- Primero, están los medicamentos de alivio, que se utilizan para abordar los síntomas y las exacerbaciones, ya que ofrecen una rápida reversibilidad de la obstrucción al relajar el músculo liso de las vías respiratorias(27).
 - Agonistas β 2-adrenérgicos de acción corta
 - Anticolinérgicos de acción corta
 - Teofilinas de acción corta
 - Glucocorticoesteroides sistémicos

- En segundo lugar, se encuentran los fármacos de control o preventivos, que se toman de forma continua para mantener la enfermedad bajo control a largo plazo, ya que actúan sobre la inflamación, que es el proceso subyacente en el desarrollo del asma (27).
 - Glucocorticoesteroides inhalados
 - Cromonas
 - Modificadores de los leucotrienos
 - Teofilinas de acción sostenida
 - Anticolinérgicos de acción larga
 - Omalizumab
 - Agonistas β 2-adrenérgicos de acción larga
 - Glucocorticoesteroides sistémicos

2.1.2. Antibióticos en la gestación:

2.1.2.1. Antibiótico

El término antibiótico se refiere a moléculas orgánicas producidas por un microorganismo, que son capaces de inhibir o eliminar a una bacteria; actualmente se usa para englobar todo tipo de fármacos antimicrobianos, ya que este se refiere a moléculas naturales y aquellas sintetizadas por el hombre, y cuyo espectro de actividad incluye virus, bacterias, parásitos y hongos.(31) Hay muchos antibióticos que actúan contra más de una categoría de microorganismos, en especial los que se dirigen a vías con mayor conservación evolutiva. La clasificación de un antibiótico puede realizarse en función de varios aspectos, como la clase y el espectro de microorganismos que destruye, la vía bioquímica en la que interfiere y su estructura química.(31,32)

Los antibióticos son utilizados principalmente con dos fines: terapéutico, para el tratamiento de infecciones bacterianas, por ejemplo, neumonía, infección urinaria

y meningitis bacteriana; y profiláctico, siendo este uso más restringido y sólo aceptado en contextos clínicos determinados (31).

2.1.2.2. Antibióticos empleados en el embarazo y la FDA

La administración de fármacos durante el embarazo presenta unas características particulares debido a los cambios fisiológicos que acompañan a la gestación y que pueden obligar al reajuste en la dosificación de los medicamentos. Los fármacos pueden afectar al embrión o al feto y provocar malformaciones congénitas u otros efectos adversos que pueden manifestarse inclusive en el período posterior del desarrollo posnatal. Medicamentos bien tolerados por los adultos pueden causar importantes malformaciones congénitas. El período durante el cual un fármaco representa mayor riesgo de producir alteraciones congénitas es durante las primeras 8 semanas de gestación, pero la posibilidad de producir efectos adversos persiste a lo largo de toda la gestación.(33)

Según las guías de la FDA sobre el uso de antibióticos durante el embarazo estas se centran en minimizar los riesgos teratogénicos y tóxicos para el feto, al tiempo que se asegura el tratamiento efectivo de infecciones en la. Según la literatura médica, los antibióticos como las penicilinas y las cefalosporinas son generalmente considerados seguros durante el embarazo y son de primera línea (34)

La FDA clasifica estos medicamentos en cinco categorías respecto a su empleo en embarazadas, A: Estudios controlados no muestran riesgos, B: No hay evidencia de riesgo en humanos, C: No se puede descartar riesgo, D: Evidencia positiva de riesgo, X: Contraindicado en embarazo(35). Los antibióticos más usados durante la gestación son:

- PENICILINAS: Donde se encuentran la amoxicilina, ampicilina, penicilina. Son los más prescritos durante el embarazo por su amplia experiencia de uso y excelente perfil de seguridad y pertenecen a la categoría B de la FDA (36)
- CEFALOSPORINAS: Son consideradas seguras durante todo el embarazo, las más utilizadas son la cefalexina, cefuroxima y ceftriaxona y pertenecen a la categoría B de la FDA(36)
- NITROFURANTOÍNA: Que pertenece a la Categoría B de la FDA. Comúnmente usada para ITUs durante el embarazo, excepto cerca del término.(36)

- FOSFOMICINA: Categoría B de la FDA. Especialmente útil para ITUs por dosis única.(36)
- CLINDAMICINA: Categoría B de la FDA. Usada principalmente para infecciones vaginales y dentales.(36)

2.1.3. Uso de antibióticos en la gestación y asma

Los antibióticos representan el 80% de los medicamentos recetados durante el embarazo, y se estima que entre el 20% y el 25% de las mujeres embarazadas reciben al menos un ciclo de antibiótico durante este período de tiempo. Los antibióticos alteran el microbioma intestinal materno, y ello puede influir potencialmente en la descendencia tanto en el útero como inmediatamente después del nacimiento. Además, durante el nacimiento, los microbiomas vaginal y fecal maternos son determinantes de la colonización temprana del tracto intestinal del bebé, por lo tanto, heredar la disbiosis puede tener implicaciones duraderas para la salud infantil. Por lo tanto, es de suma importancia comprender si el uso materno de antibióticos durante el período prenatal puede cambiar la propensión a la marcha atópica y el eventual diagnóstico de asma en los niños. La alta frecuencia de uso de antibióticos en mujeres embarazadas y la prevalencia de enfermedades alérgicas en niños llevaron a especular sobre una relación causa-efecto. (17,37)

En una revisión sistemática de 20 estudios, el metanálisis mostró una fuerte asociación entre la exposición prenatal a antibióticos y el riesgo de desarrollar asma en la infancia (RR 1,28, IC 1,22-1,34); y concluyó que existe una asociación significativa entre la exposición prenatal a antibióticos y una mayor susceptibilidad al asma infantil. (17) En otra revisión sistemática, 13 de 21 estudios obtuvieron como resultado un riesgo estadísticamente significativo de desarrollar asma/sibilancias infantiles después del uso materno de antibióticos durante el embarazo (OR = 1,29; IC 95 % 1,16-1,43). De manera similar, también mostraron que el uso de antibióticos prenatales puede aumentar el riesgo de asma/sibilancias en los hijos posteriores (RR = 1,28, IC 95 % 1,22 a 1,34). (37)

Por ello, es importante que los profesionales de la salud sean selectivos al recetar antibióticos a las mujeres embarazadas para minimizar el uso innecesario de antibióticos; y de esta manera, reducir la incidencia de asma relacionado al mismo. (37)

El uso de antibióticos durante la gestación puede aumentar el riesgo de asma infantil a través de múltiples mecanismos interrelacionados:

1. **Alteración de la microbiota materna e infantil:** La disbiosis inducida por antibióticos interrumpe el desarrollo normal del sistema inmunológico, favoreciendo respuestas proinflamatorias y la susceptibilidad a enfermedades alérgicas como el asma.
2. **Interferencia en el desarrollo inmunológico fetal:** Durante el embarazo, el sistema inmunológico del feto está en desarrollo y se caracteriza por un equilibrio entre respuestas de tipo Th1 (proinflamatorias) y Th2 (antiinflamatorias). Los antibióticos pueden disminuir la exposición del feto a microorganismos importantes que estimulan el desarrollo de respuestas inmunológicas de tipo Th1, necesarias para combatir infecciones lo que favorecer una inclinación hacia un perfil inmunológico de tipo Th2, que está relacionado con alergias y asma.

2.2. Definición de términos básicos

Antibióticos: Es una sustancia química antimicrobiana, que puede ser de origen sintético o natural. Usado para el tratamiento de infecciones, al atacar a los microorganismos que las producen (38).

Gestación: Es el tiempo que ocurre desde la implantación del óvulo fecundado hasta el parto, en este periodo se produce el crecimiento y desarrollo del feto en el útero. Tiene una duración aproximada de 38 semanas (39).

Niño (a): Es todo ser humano entre 0 hasta los 11 años, 11 meses y 29 días. Es un periodo de tiempo de desarrollo mental y físico importante en el ciclo de la vida (40).

Asma: Es una enfermedad heterogénea, crónica caracterizada por la inflamación de las vías respiratorias, donde la inflamación y la contracción de los músculos que rodean los bronquios produce dificultad de la respiración (30)

Asma pediátrica: Es una enfermedad crónica importante en la infancia, pues se suele presentar en esta etapa de vida, sin embargo, algunos pueden mejorar de forma espontánea sin embargo es difícil predecir su evolución (41).

2.3. Hipótesis

2.3.1. Hipótesis general

El uso de antibióticos durante de la gestación está asociado a asma en niños de 2 a 5 años atendidos en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 – 2021.

2.4. Variables

- **Variable independiente:** Uso de antibióticos durante la gestación
- **Variable dependiente:** Asma infantil

- **Variables intervinientes:**

Características maternas:

- Edad
- Grado de instrucción
- Estado civil

Características del uso de antibióticos:

- Tipo de antibiótico
- Trimestre de prescripción
- Tipo de patología tratada

Características del niño

- Sexo
- Edad

2.5. Definiciones operacionales

VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA DE LA VARIABLE	DIMENSIONES O DOMINIOS	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO	EXPRESIÓN FINAL DE LA VARIABLE	ITEM	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA VARIABLE
Variable dependiente									
Asma	El asma es un trastorno pulmonar obstructivo con exacerbaciones caracterizadas por síntomas de falta de aire, tos, opresión en el pecho y/o sibilancias.	Cualitativo	Hallazgo médico	Diagnóstico de asma bronquial	Nominal dicotómica	Ficha de recolección de datos	Diagnóstico de asma ☐ Sí ☐ No	14	La variable se define como el diagnóstico de asma bronquial por medio del índice predictivo de asma.
Variable independiente									
Uso de antibiótico durante la gestación	Se refiere a la administración de medicamentos antimicrobianos prescritos para tratar infecciones	Cualitativo	Prescripción médica de antibiótico	Uso de antibióticos durante de la gestación.	Nominal dicotómica	Ficha de recolección de datos	Uso de antibiótico durante la gestación ☐ Sí ☐ No	4	La variable se define como el uso de antibióticos durante el periodo de la gestación.

	bacterianas durante la etapa de la gestación.			Tipo de antibiótico usado	Nominal	Ficha de recolección de datos	Tipo de antibiótico usado: _____	5	La variable se define como el tipo de antibiótico que se usó durante el periodo de la gestación.
				Trimestre de la gestación en el momento de uso de antibióticos.	Nominal politómico	Ficha de recolección de datos	Trimestre de la gestación de uso de antibióticos ☐ Primer trimestre ☐ Segundo trimestre ☐ Tercer trimestre	6	La variable se define como el trimestre de la gestación de uso de antibióticos.
				Tipo de patología tratada	Nominal	Ficha de recolección de datos	Motivo de prescripción _____	7	La variable se define como el tipo de patología tratada con antibióticos durante el periodo de la gestación.
Covariables									
Características sociodemográficas maternas									

Edad	Tiempo vivido de una persona en años	Cualitativo	Factores sociodemográficos	Años cumplidos	Cuantitativo de razón	Ficha de recolección de datos	Edad: _____ años	1	La variable se define como la cantidad de años cumplidos en el momento de iniciar la gestación.
Grado de instrucción	Nivel de instrucción más alto alcanzado.	Cualitativo	Factores sociodemográficos	Grado de instrucción	Ordinal politómica	Ficha de recolección de datos	Grado de instrucción: ☐ Primaria ☐ Secundaria ☐ Superior universitaria ☐ Superior no universitaria	2	La variable se define como el grado más elevado de estudios realizados.
Estado civil	Condición de una persona en relación del matrimonio constatado en el Registro Nacional de Identificación y Estado Civil	Cualitativo	Factores sociodemográficos	Estado civil	Nominal	Ficha de recolección de datos	Estado civil: ☐ Soltera ☐ Casada ☐ Viuda ☐ Divorciada	3	La variable se define como el estado civil de la participante
Características sociodemográficas del niño									

Sexo	Características físicas y fisiológicas que diferencian a los hombres y mujeres.	Cualitativo	Factores sociodemográficos	Sexo	Nominal dicotómica	Ficha de recolección de datos	Sexo ☐ Masculino ☐ Femenino	11	La variable se define como el sexo biológico del niño participante del estudio.
Edad	Tiempo vivido de una persona en años	Cualitativo	Factores sociodemográficos	Años cumplidos	Cuantitativo de razón	Ficha de recolección de datos	Edad: _____ años	12	La variable se define como la cantidad de años cumplidos.

CAPITULO III

MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

3.1. Tipo de investigación

Se realizará un estudio cuantitativo, longitudinal y analítico.

Cuantitativo

En este tipo de estudios, los datos se recopilan para su análisis mediante mediciones numéricas y procedimientos estadísticos, lo que permite identificar patrones de comportamiento.

Analítico

Los estudios correlacionales buscan establecer relaciones entre variables a través de patrones predecibles dentro de una población.

Longitudinal retrospectivo

Un estudio retrospectivo utiliza datos recolectados en el pasado, comenzando desde la exposición para investigar el desenlace, lo que permite analizar factores de riesgo asociados (42,43).

3.2. Diseño de investigación

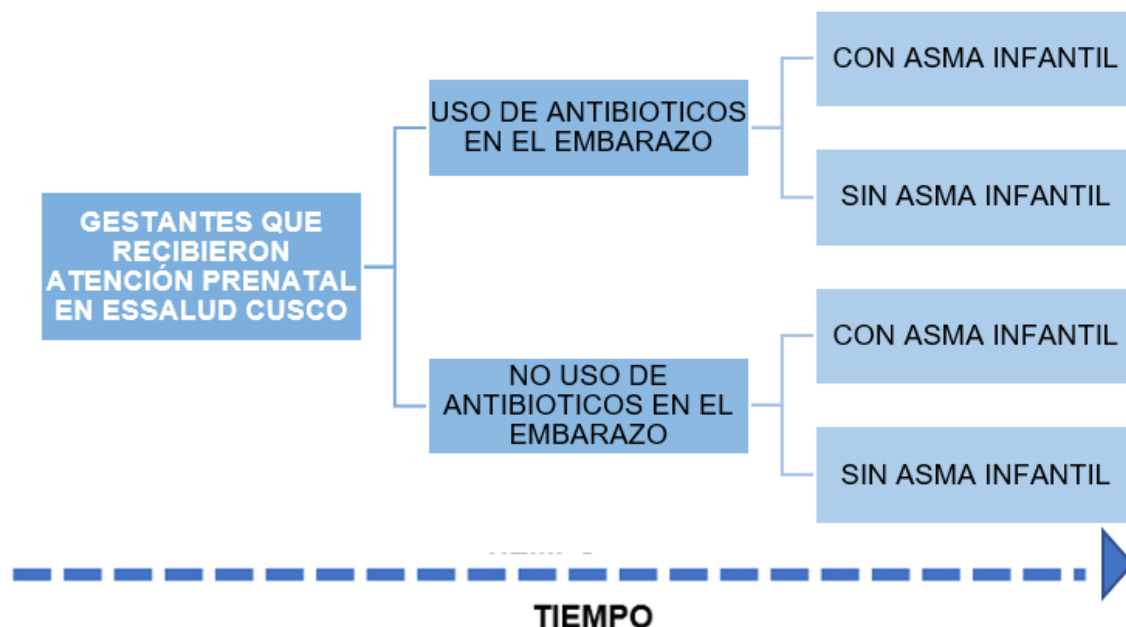
El diseño del presente estudio es observacional, de tipo cohortes retrospectivo.

Observacional

En estudios observacionales, el investigador no interviene ni manipula las variables.

Cohortes retrospectivo

En el que se selecciona un grupo de individuos (cohorte) basándose en la exposición a un factor de riesgo, y se estudia a lo largo del tiempo de manera retrospectiva para determinar la incidencia de un determinado desenlace (enfermedad o evento) (43). Para determinar la asociación del consumo de antibióticos durante la gestación y el desarrollo de asma en niños de 2 a 5 años atendidos en el hospital ESSALUD Cusco del 2021 al 2023.



3.3. Población y muestra

3.3.1. Descripción de la población

La población estará conformada por mujeres que recibieron atención prenatal y los niños que desarrollaron asma y no desarrollaron asma en el Hospital de ESSALUD del Cusco en los años de 2021 al 2023.

3.3.2. Criterios de inclusión y exclusión

3.2.1.1. Criterios de inclusión:

- Gestante que se hayan realizado la totalidad de sus controles prenatales en ESSALUD Cusco durante los años 2018 a 2021.
- Gestante cuyo parto sea eutócico
- Niño que cuenten con historias clínicas ESSALUD Cusco.
- Niños que hayan tenido al momento de su nacimiento diagnóstico de recién nacido a término y adecuado para la edad gestacional.
- Niños que cumplan con el diagnóstico de asma según el índice predictor de asma.

3.2.1.2. Criterios de exclusión:

- Madres que tengan antecedente de enfermedades atópicas.
- Madre que haya tenido complicaciones durante el embarazo o parto; o cuyo parto haya sido mediante cesárea.
- Madre con comorbilidad (diabetes, cáncer, hipertensión arterial).

- Madres con antecedentes nocivos.
- Pacientes con historias clínicas incompletas o que carezcan de datos necesarios para el análisis del estudio.
- Niños que hayan recibido lactancia artificial o lactancia mixta.
- Niños que presenten comorbilidades.

3.3.3. Muestra: Tamaño de muestra y método de muestreo

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizaron datos del estudio realizado por Lapin B (21), titulado “**Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children**” disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.11.014> donde la incidencia de expuestos fue de 22% y la incidencia de no expuestos fue de 10% , con una relación de 1:1 . El cálculo se realizó mediante el programa Epi Info V.7.2.5.0, con

- Nivel de confianza: 95%
- Potencia: 80%
- Relación de expuestos a no expuestos: 1:1

		ASMA	
		Sí	No
Uso de antibióticos durante el embarazo	Sí	23	80
	No	21	174

Unmatched Cohort and Cross-Sectional Studies (Exposed and Nonexposed)

Two-sided confidence level: 95% ▾

Power: 80 %

Ratio (Unexposed : Exposed): 1

% outcome in unexposed group: 10 %

Risk ratio: 2.2

Odds ratio: 2.53846

% outcome in exposed group: 22 %

	Kelsey	Fleiss	Fleiss w/ CC
Exposed	147	146	162
Unexposed	147	146	162
Total	294	292	324

El presente estudio se desarrollará con 356 participantes (añadiendo el 10% de la muestra obtenida) que tengan diagnóstico de asma y se hayan atendido en ESSALUD Cusco” en el periodo 2018 - 2021. Se realizará un muestreo aleatorio simple para la selección de los participantes del estudio.

3.4. Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de datos

3.4.1. Técnicas

Este estudio utilizó una ficha de recolección de datos, la cual fue completada con información recolectada a partir de las historias clínicas de los pacientes considerados para el estudio.

3.4.2. Instrumentos

La ficha de recolección de datos está compuesta por 13 preguntas, organizadas en dos secciones. La primera sección dirigida a la gestante que incluye 3 preguntas dirigidas a recopilar información sobre las características sociodemográficas de la madre, y 4 preguntas adicionales que abarcan las características clínicas de la madre. La segunda sección dirigida al niño que consta de 3 preguntas, de las cuales 2 indagan sobre las características sociodemográficas del niño, mientras que las otras 1 se enfocan en sus características clínicas esta segunda sección indaga la presencia del diagnóstico de asma bronquial en el niño.

3.4.3. Procedimientos de recolección de datos

Después de elaborar el protocolo de investigación se desarrolló el plan de trabajo que consistió en buscar un asesor para el estudio, con quien se realizaron sesiones de revisión y retroalimentación. Después, se incorporarán las correcciones y sugerencias al protocolo e instrumento de recolección de datos. Una vez que el protocolo fue aprobado por el jurado dictaminador del Instituto de Investigación Médica, se procedió a registrar el protocolo en la FMH de la UNSAAC.

Se envió una solicitud al director y al comité de ética del Hospital Nacional Alfonso Guevara Velasco de Cusco para la ejecución del proyecto de tesis. Con el permiso otorgado, se accedió a la base de datos EXPLOTA del hospital y se inició con la recolección de datos. Primero se revisaron historias de gestantes entre los años 2018-2021, se recolectaron los datos de aquellas gestantes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, y posteriormente se revisaron las historias clínicas de los niños.

Finalizada la recolección de datos, se ingresaron los registros a la base de datos, y se realizó la limpieza de las bases consolidadas. A continuación, se efectuó un primer

estadístico descriptivo de las variables en estudio, seguido de un análisis bivariado y, finalmente, un análisis multivariado, junto con la formulación de un modelo de regresión lineal. Después del análisis estadístico, se organiza una reunión con el asesor para discutir los resultados, lo que permitió redactar y analizar los hallazgos. Posteriormente, se escribió la discusión de los resultados y se elaboró el informe final. Los resultados fueron presentados a las autoridades de la UNSAAC, y el trabajo de investigación concluyó con la redacción de un artículo científico, que fue enviado a una revista para su publicación.

3.5. Plan de análisis de datos

La información recolectada fue ingresada a una base de datos del programa Microsoft Excel versión 16.43 y posteriormente se realizó el análisis estadístico en el paquete estadístico STATA 18, donde se hizo el análisis univariado, bivariado y multivariado.

En el análisis univariado se hizo uso de la estadística descriptiva para cada una de las variables según fueron numéricas o nominales. Para las variables numéricas se presentan las medias $\pm$ desviación estándar en caso la distribución fuera normal; mientras que, si la distribución de la variable no fue normal los resultados se informarán como medias y rangos intercuartílicos. Los resultados de las variables nominales se muestran en frecuencias absolutas y relativas.

En el análisis bivariado se realizó la prueba t de Student para la comparación de medias en caso de que las variables fueran numéricas y la prueba chi-2 para la comparación de variables cualitativas.

Este estudio consideró el riesgo relativo (RR) considerando un intervalo de confianza del 95% y valor de $p < 0,05$; que permitió conocer la probabilidad de que una persona que hubiera estado expuesta a los factores de estudio desarrollara el evento (asma).

Para la interpretación del riesgo relativo, si el RR fue mayor a 1, hizo referencia a que la variable exposición estudiada era un factor que incrementaba el riesgo de presentar la enfermedad; si el RR fue igual a 1 indicó que no existía asociación entre la variable dependiente y la exposición; mientras que, si el valor del RR fue menor a 1 se mostró a la exposición como posible factor protector ante la enfermedad en estudio.

CAPITULO IV

RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

4.1. RESULTADOS

4.1.1 Análisis descriptivo

Tabla 1. Características sociodemográficas de las gestantes atendidas en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS		TOTAL N (%)
Edad		31 (27-35) ^a
	12-17 años	8 (2.25)
	18-29 años	131 (36.80)
	30-49 años	217 (60.96)
Estado civil	Soltera	201 (56.46)
	Casada	153 (42.98)
	Vuida	0 (0.00)
	Divorciada	2 (0.56)
Grado de Instrucción	Primaria	0(0.00)
	Secundaria	142 (39.89)
	Superior no univeristario	106 (29.78)
	Superior univeristario	108 (30.34)

^a Variable expresada en función de mediana y rangos intercuartílicos (RIQ)

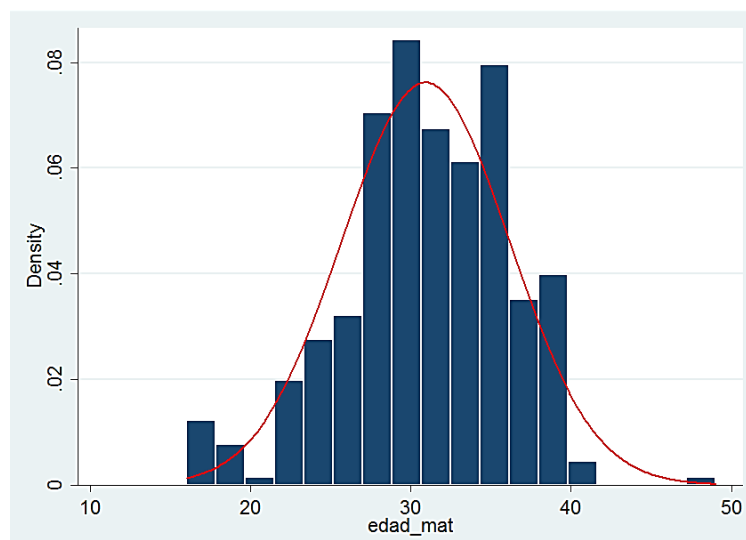
FUENTE: Elaboración propia a partir de base de datos-ESSALUD

INTERPRETACION

En los resultados encontrados, según la TABLA N° 1, se observa que de la totalidad que pacientes gestantes incluidas en el estudio (n=356), la edad en el 50% de ellos estuvo comprendido entre 27 y 35 años siendo la mediana de 31 años. Además, se infiere que el grupo etario estuvo constituido por población predominantemente adulta (30 a 39 años) representando éstos las 3/5 partes del total.

Asimismo, respecto a las variables de estudio *Estado civil* y *Grado de Instrucción*, más de la mitad eran solteras mientras que hasta el 60% de nuestra población de estudio tenían como mínimo una formación pedagógica superior (ya sea universitaria o no) frente a un 40% que solo pudo concluir la secundaria.

Gráfico 1. Histograma de la variable “Edad” de pacientes gestantes atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.



INTERPRETACION

En la siguiente gráfica (GRAFICO N° 1) se aprecia el patrón de distribución no normal representado en histogramas de la variable cuantitativa *Edad*, el cual según Prueba de normalidad de Kolmogorov presentó un valor de $p < 0.05$ ($p = 0.00002$) por lo que, por definición, estará representado en términos de mediana y rangos intercuartílicos.

Tabla 2. Características clínicas de las gestantes atendidas en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.

CARACTERISTICAS CLINICAS		TOTAL N (%)
Uso de antibióticos durante la gestación	No	189 (53.09)
	Sí	167 (46.91)

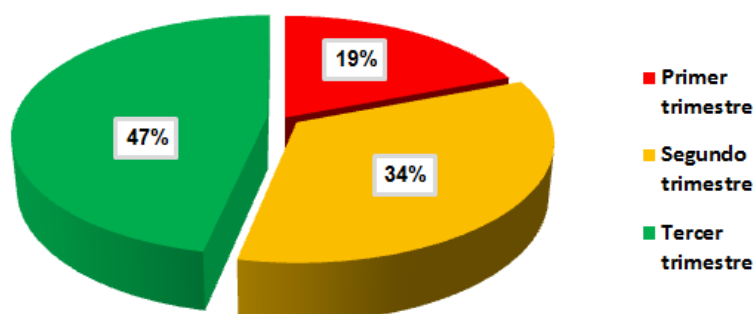
FUENTE: Elaboración propia a partir de base de datos-ESSALUD

INTERPRETACION

Entre las características clínicas de nuestra población, resulta importante rescatar que respecto a nuestra variable *Uso de antibióticos durante la gestación* (variable independiente o supuesta causa) que 8 de cada 17 participantes fueron gestantes que sí recibieron medicación antibiótica por alguna enfermedad concomitante sobreagregada a la gestación, ya sea durante el primer, segundo o tercer trimestre (47%) mientras que un porcentaje superior (53%) equivalente a 189 personas refirieron que no (Ver TABLA N° 2).

Gráfico 2. Uso de antibióticos clasificados por trimestre de gestación en pacientes gestantes atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.

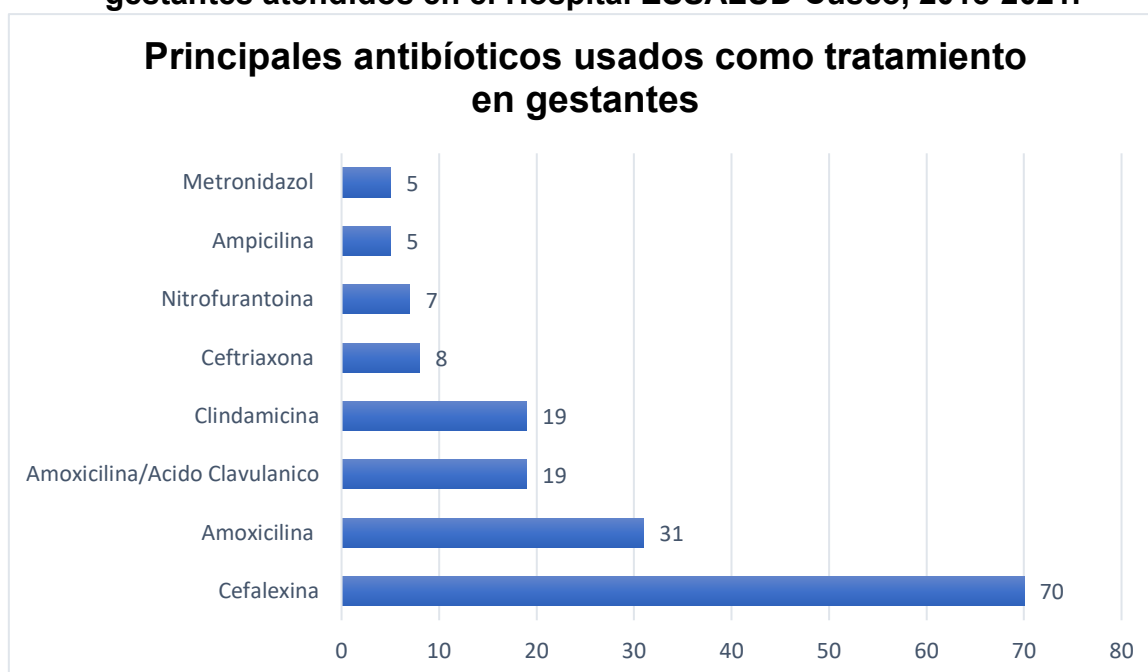
TRIMESTRE GESTACIONAL DE USO DE ANTIBIOTICOS EN GESTANTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL ESSALUD-CUSCO, 2018-2021



INTERPRETACION

Respecto al total de nuestra población identificada como grupo al cual sí se les brindó medicación (n=167), se extrapola que aproximadamente el 47% de los mismos fueron pacientes expuestos que recibieron la medicación antibiótica respectiva durante el tercer trimestre de gestación vs 34% y 19% que lo hicieron durante el segundo y primer trimestre de gestación, siendo éstos 78, 57 y 32 personas, respectivamente.

Gráfico 3. Antibióticos usados como tratamiento en pacientes gestantes atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.



INTERPRETACION

De la misma forma anterior, en la GRAFICA N° 3 se puede apreciar cuales fueron los principales antibióticos prescritos a las pacientes durante su periodo gestacional. Así entonces el uso de Cefalexina, antibiótico cefalosporina de primera generación, constituyó ser el más prescrito entre las gestantes (en 70 de ellos), seguido por otros en menor cuantía entre los que sobresalen el uso de Amoxicilina con un 19% (31 personas), y su presentación combinada con Ácido Clavulánico y Clindamicina con 11% ambos casos equivalentes a 19 personas. Otros antibióticos como Ceftriaxona, Metronidazol, Ciprofloxacino, Ampicilina, Nitrofurantoína entre otros estuvieron presentes en menos del 4%.

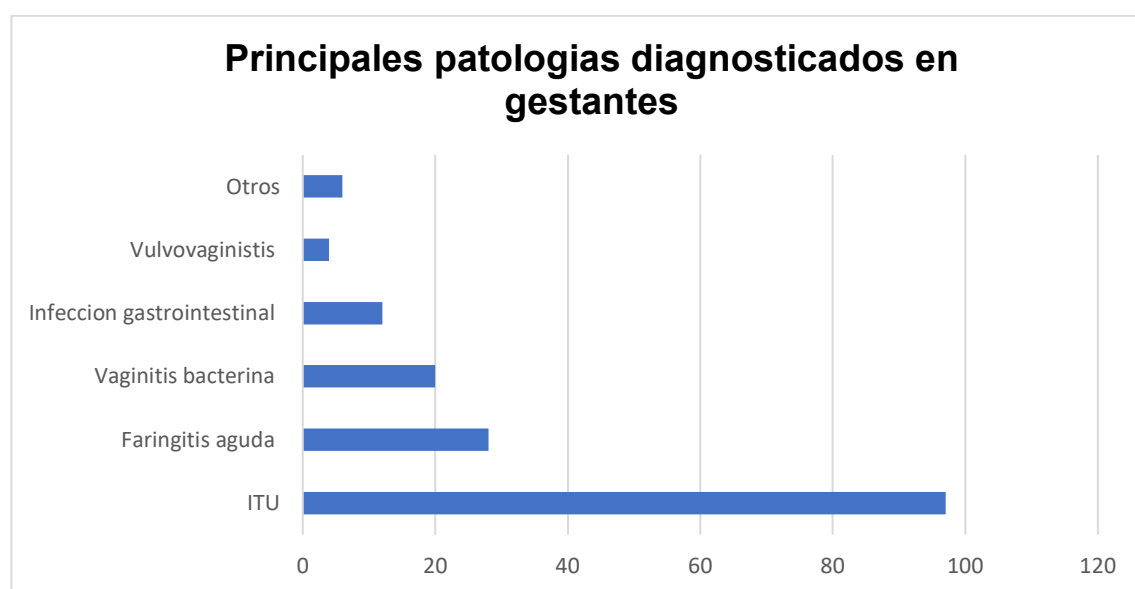


Gráfico 4. Patologías más frecuentes diagnosticadas en pacientes gestantes atendidas en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.

INTERPRETACION

Otra variable de interés del estudio son las patologías consideradas como causa de medicación antibiótica. En ellos la patología que se describe como principal comorbilidad asociada al embarazo fue la Infección del Tracto Urinario (ITU) con una prevalencia superior al 55% (97 de 167) con lo que podemos inferir 4 de cada 7 gestantes que consumieron antibióticos lo hicieron por tener el diagnóstico de ITU. Según la GRAFICA N° 4 se aprecia también que la Faringitis aguda, Vaginitis bacteriana e Infecciones gastrointestinales constituyeron también las patologías más prevalentes después de la ITU con 28, 20 y 12 casos, respectivamente.

Tabla 3. Características clínicas maternas de pacientes gestantes que recibieron tratamiento antibiótico atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		TOTAL N (%)
Uso de antibióticos durante la gestación	No	189 (53.09)
	Sí	167 (46.91)
	Primer trimestre	32 (19.16)
	Segundo trimestre	57 (34.13)
	Tercer trimestre	78 (46.71)
Tipo de antibiótico usado *	Cefalexina	70 (41.92)
	Amoxicilina	31 (18.56)
	Amoxicilina/Acido clavulánico	19 (11.38)
	Clindamicina	19 (11.38)
	Ceftriaxona	7 (4.19)
	Otros	21 (12.57)
Patología tratada *	ITU	97 (58.08)
	Faringitis aguda	28 (16.77)
	Vaginosis bacteriana	20 (11.98)
	Infección gastrointestinal	12 (7.19)
	Vulvovaginitis	4 (2.40)
	Otros	6 (3.59)

* Porcentajes hallados en función a gestantes que recibieron tratamiento antibiótico (n=167)

ITU: Infección del Tracto Urinario

FUENTE: Elaboración propia a partir de base de datos-ESSALUD

INTERPRETACION

Los hallazgos encontrados respecto a la pregunta ¿Cuáles son las características clínicas específicas de las gestantes que recibieron medicación antibiótica? lo encontramos en la TABLA N° 3. En ello se corrobora que de la totalidad de 167 (47%) gestantes expuestas al uso de antibióticos, una cantidad importante lo hicieron específicamente pasadas las 30 semanas de gestación, observándose además una relación directamente proporcional entre el consumo de antibiótico y la Edad gestacional.

Además, se infiere también que hasta el 75% de las patologías más frecuentes diagnosticadas durante la gestación estuvieron representadas mayoritariamente por ITU y Faringitis aguda guardando correlato respecto a los antibióticos prescritos a dicha población.

Tabla 4. Características sociodemográficas de los hijos de pacientes gestantes que recibieron o no tratamiento antibiótico atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS		TOTAL N (%)
Sexo	Masculino	175 (49.16)
	Femenino	181 (50.84)
Edad (años)		3.90±0.94 ^a
	2 años	25 (7.02)
	3 años	102 (28.65)
	4 años	111 (31.18)
	5 años	118 (33.15)

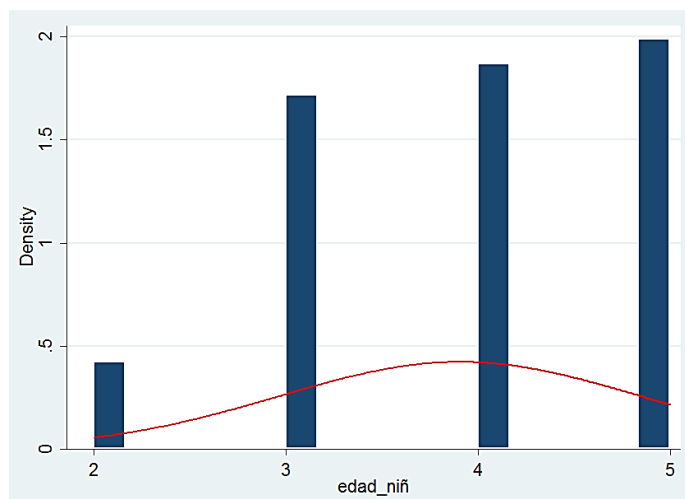
^a Variable expresada en función de media y desviación estándar (DS)

FUENTE: Elaboración propia a partir de base de datos-ESSALUD

INTERPRETACION

El análisis descriptivo en términos de las características sociodemográficas respecto a los hijos detalla un porcentaje similar entre varones y mujeres con cierta ventaja ligera del grupo femenino. Respecto a la variable *Edad*, notamos que ésta presenta una media de 3.9 años y una desviación estándar de 0.94. Por otro lado, la categorización de esta variable *Edad* nos muestra también porcentajes absolutos y relativos próximos y contiguos entre sí concentrando prácticamente al 93% a los niños entre los 3 a 5 años (Ver TABLA N° 4).

Gráfico 5. Histograma de la variable “Edad” de los hijos de pacientes gestantes atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.

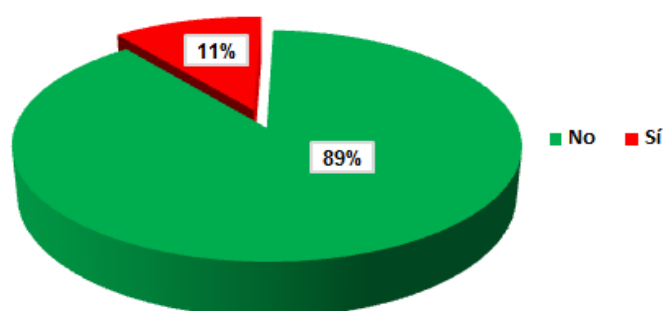


INTERPRETACION

En la GRAFICA N° 5 la variable cuantitativa *Edad* se caracteriza por presentar una distribución normal o simétrica obteniéndose un p-valor mayor a 0.05 ($p=0.26970$) según Prueba de Normalidad de Shapiro-Wilk. Así entonces, dicha variable numérica quedará expresada en términos de media como medida de tendencia central, y desviación estándar como medida de dispersión.

Gráfico 6. Prevalencia de Asma en hijos de pacientes gestantes que recibieron o no tratamiento antibiótico atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.

**DIAGNOSTICO DE ASMA EN HIJO DE GESTANTES
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL ESSALUD-CUSCO, 2018-
2021**



INTERPRETACION

Dentro de las características clínicas (Véase GRAFICO N° 6) respecto a los hijos, nótese que la carga de enfermedad representa solo el 11% equivalente a 40 niños vs 89% (n=316.) de los niños que no fueron diagnosticados e identificados con Asma durante el periodo de estudio. Finalmente se concluye que 1 de cada 8 niños fueron niños que manifestaron el desenlace o enfermedad indistintamente si la madre presentó o no exposición al factor de riesgo (Uso de antibióticos).

4.1.2. ANALISIS BIVARIADO

Tabla 5. Frecuencia de asociación entre los factores sociodemográficos maternos en gestantes que recibieron tratamiento antibiótico e hijos con diagnóstico de asma atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS		DIAGNOSTICO DE ASMA		Valor "p"
		NO (%)	SI (%)	
Edad	12-17 años	7 (87.50)	1 (12.50)	0.966 ^a
	18-29 años	117 (89.31)	14 (10.69)	
	30-49 años	192 (88.48)	25 (11.52)	
Estado civil	Soltera	182 (90.55)	19 (9.45)	0.399 ^b
	Casada	132 (86.27)	21 (13.73)	
	Vuیدا	0 (0.00)	0 (0.00)	
	Divorciada	2 (100.00)	0 (0.00)	
Grado de instrucción	Primaria	0 (0.00)	0 (0.00)	0.915 ^a
	Secundaria	127 (89.44)	15 (10.56)	
	Superior no univeristario	93 (87.74)	13 (12.26)	
	Superior univeristario	96 (88.89)	12 (11.11)	

^a Valor de "p" calculado mediante el Test de Chi Cuadrado

^b Valor de "p" calculado mediante la Prueba Exacta de Fisher

FUENTE: Elaboración propia a partir de base de datos-ESSALUD

INTERPRETACION

La analítica bivariada utilizando pruebas estadísticas o de hipótesis mostró resultados estadísticamente no significativos ($p > 0.05$) entre la presencia o no de Asma en los hijos y las variables sociodemográficas maternas *Edad*, *Estado civil* y *Grado de instrucción*. Sin embargo se puede observar, según la TABLA N° 5, la existencia de una relación proporcional entre la Edad materna y el diagnóstico de Asma siendo el 11% de las gestantes pertenecientes al grupo etario de 30 a

49 años el porcentaje cuyos hijos fueron diagnosticados de Asma entre los 2 a 5 años de edad (25 niños), mientras que se observó una menor incidencia de casos en aquellas entre 12 a 17 años donde solo en 1 de 8 de ellas la enfermedad se resultó manifestándose en su menor hijo, sin embargo estos resultados no presentaron, como se indicó al principio, significancia estadística ($p=0.512$).

Respecto a la variable independiente *Grado de Instrucción*, en contraposición a la variable *Edad*, no se observó relación alguna respecto a la variable *Outcome Asma* pues independientemente del grado de instrucción de la paciente observamos que el diagnóstico de asma fue en proporción de 4 es a 7 entre secundaria y formación superior.

Tabla 6. Frecuencia de asociación entre los factores clínicos maternos en gestantes que recibieron tratamiento antibiótico e hijos con diagnóstico de asma atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.

CARACTERISTICAS CLINICAS		DIAGNOSTICO DE ASMA		Valor "p"
		NO (%)	SI (%)	
Uso de antibióticos durante la gestación	No	170 (89.95)	19 (10.05)	0.001 ^a
	Sí	146 (87.43)	21 (12.57)	
Trimestre de gestación de uso de antibióticos *	Primer trimestre	24 (75.00)	8 (25.00)	0.502 ^a
	Segundo trimestre	50 (87.72)	7 (87.72)	
	Tercer trimestre	72 (92.31)	6 (7.69)	
Tipo de antibiótico usado *	Cefalexina	58 (82.86)	12 (17.14)	0.085 ^a
	Amoxicilina	25 (80.65)	6 (19.35)	
	Amoxicilina/Acido clavulánico	17 (89.47)	2 (10.53)	
	Clindamicina	19 (100.00)	0 (0.00)	
	Ceftriaxona	6 (85.71)	1 (14.29)	
	Otros	21 (100.00)	0 (0.00)	
Patología tratada *	ITU	81 (83.51)	16 (16.49)	0.553 ^b
	Faringitis aguda	26 (92.86)	2 (7.14)	
	Vaginosis bacteriana	18 (90.00)	2 (10.00)	
	Infección gastrointestinal	12 (100.00)	0 (0.00)	
	Vulvovaginitis	4 (100.00)	0 (0.00)	
	Otros	5 (83.33)	1 (16.67)	

^a Valor de "p" calculado mediante el Test de Chi Cuadrado

^b Valor de "p" calculado mediante la Prueba Exacta de Fisher

* Porcentajes hallados en función a gestantes que recibieron tratamiento antibiótico (n=167)

FUENTE: Elaboración propia a partir de base de datos-ESSALUD

INTERPRETACION

Al establecer las posibles relaciones entre las características clínicas maternas y el diagnóstico de Asma, es importante ponderar la asociación positiva encontrada entre las variables *Uso de antibióticos durante la gestación vs Asma* donde se extrapola que del total de pacientes en los que se corroboró uso de antibióticos durante la gestación (n=167) en el 12% de sus hijos, equivalente a 21, la enfermedad terminó manifestándose, mientras que en aquellas pacientes que no registraron el antecedente de consumo de medicamentos la prevalencia de Asma alcanzó el 10%. Tener en cuenta que estos hallazgos reflejan ser estadísticamente significativos con un p-Valor de 0.001 ($p < 0.05$).

Otra observación importante también que resaltar es que, si bien no se logró encontrar asociación entre *Asma* y las variables como *Trimestre de gestación de uso de antibióticos*, *Tipo de antibiótico usado* y *Patología a tratar*, es peculiar que la prevalencia de casos de Asma sea de predominio durante el primer y segundo trimestre respecto al tercer trimestre con cargas de 25% y 12% frente a 7%, respectivamente. No se logró determinar, desde el punto de vista del análisis bivariado si un determinado antibiótico predispone en mayor medida al desarrollo de Asma, pero sí se pudo obtener hallazgos relativos respecto a los principales fármacos prescritos. Por ejemplo, aquellas gestantes que fueron tratadas con Amoxicilina 6 de 31 de sus hijos desarrollaron clínica compatible con el diagnóstico de Asma, de igual forma, aunque en menor influencia para los antibióticos Amoxicilina/Ácido Clavulánico y Cefalexina con 10% y 12%, respectivamente.

La Infección de Tracto Urinario (ITU), Faringitis aguda y Vaginosis bacteriana fueron entre las enfermedades sobreagregadas el motivo principal de medicación antibiótica prescrito a las pacientes gestantes. Si bien no es posible hacer alegaciones de asociación entre la variable desenlace, se observa que los casos de Asma estuvieron presentes en el 16% de las gestantes que fueron tratados por ITU, 7% de los tratados por Faringitis aguda y 10% en los tratados por vaginosis.

Todo lo anterior explicado resultaron no tener significancia estadística puesto que el valor de “p” fue mayor a 0.05 (Véase TABLA N° 6).

Tabla 7. Frecuencia de asociación entre los factores sociodemográficos en hijos de gestantes que recibieron tratamiento antibiótico atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS		DIAGNOSTICO DE ASMA		Valor "p"
		NO (%)	SI (%)	
Sexo	Masculino	155 (88.57)	20 (11.43)	0.91 ^a
	Femenino	161 (88.95)	20 (11.05)	
Edad (años)	2 años	21 (84.00)	4 (16.00)	0.007 ^a
	3 años	97 (95.10)	5 (4.90)	
	4 años	102 (91.89)	9 (8.11)	
	5 años	96 (81.36)	22 (18.64)	

^a Valor de "p" calculado mediante el Test de Chi Cuadrado

FUENTE: Elaboración propia a partir de base de datos-ESSALUD

INTERPRETACION

La variable Sexo dentro del acápite de características sociodemográficas en los hijos si bien tampoco mostró asociación causal entre el diagnóstico de Asma se encontraron casos positivos indistintamente del género, 20 casos de Asma en varones frente a 20 en mujeres.

Un hallazgo de p-valor igual a 0.007 no hace sino mostrarnos el perfil de riesgo encontrado entre el desarrollo de Asma y la Edad del menor replicándose nuevamente una relación de proporcionalidad directa entre ambas variables de estudio, así entonces es posible inferir que a mayor edad del infante el riesgo de manifestación y predisposición de Asma se verá incrementado. Por ejemplo, de la TABLA N° 7, se observa que el 19% (22) de los niños de 5 años fueron diagnosticados con la enfermedad frente al 16% (4) de entre los de 2 años de edad.

4.1.3 ANALISIS MULTIVARIADO

Tabla 8. Análisis multivariado de los factores asociados al diagnóstico de asma en hijos de pacientes gestantes que recibieron tratamiento antibiótico atendidos en el Hospital ESSALUD-Cusco, 2018-2021.

USO DE ANTIBIOTICOS DURANTE LA GESTACION Y ASMA EN NIÑOS DE 2 A 5 AÑOS		RR CRUDO (IC95%)	Valor "p" crudo	RR AJUSTADO * (IC95%)	Valor "p" ajustado
Uso de antibióticos durante la gestación	No	Ref.	-	Ref.	-
	Sí	1.25 [1.12-2.78]	0.045	1.21 [1.07-2.39]	0.03
Edad del niño (años)	2 años	Ref.	-	Ref.	-
	3 años	1.02 [0.78-4.32]	0.104	1.32 [0.92-3.01]	0.052
	4 años	1.63 [1.29-6.70]	0.031	2.33 [0.11-5.25]	0.075
	5 años	2.16 [1.91-8.94]	0.017	1.99 [1.44-3.59]	0.043

RR: Riesgo relativo

IC95%: Intervalo de confianza al 95%

RR ajustado para las variables: Uso de antibióticos durante la gestación y Edad del niño expresado en años

* Para el modelo ajustado se cumplieron criterios de Multicolinealidad y Factor de Inflación de Varianza (VIF)

Ref.: Referencia

FUENTE: Elaboración propia a partir de base de datos-ESSALUD

Interpretación

El análisis multivariado empleando criterios estadísticos de regresión de Poisson con varianza robusta muestra detalles sobresalientes respecto a aquellos factores que influyen en la susceptibilidad a manifestar Asma en niños cuyas madres recibieron medicación antibiótica durante la gestación como tratamiento alternativo de enfermedad sobreagregada a dicho estado.

Respecto a la variable *Uso de antibióticos durante la gestación* se puede afirmar con un 95% de confianza que aquellos hijos cuyas madres tuvieron antecedente previo de exposición a tratamiento antibiótico presentan 1.25 veces el riesgo de desarrollar Asma entre los 2 a 5 años en comparación con aquellos cuyas madres no requirieron dicho tratamiento, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p=0.03$). Seguidamente se observa también que al ser ajustado (RRa) a variables confusoras o no intervinientes (*Uso de antibióticos durante la gestación y Edad del infante*) dicha medida de impacto aumenta en 21% veces el riesgo.

En los niños con edades comprendidas entre los 2 a 5 años se observó un patrón de perfil de riesgo proporcional a su edad. Así, en el modelo multivariado de Poisson (Modelo ajustado) se extrapola que los infantes de 5 años de edad presentan 2.16 veces más riesgo a desarrollar el desenlace o enfermedad que los niños de 2 años de edad, de igual manera los de 4 años con 1.63 veces el

riesgo. Cabe recalcar que dicho perfil de riesgo se estableció también para el modelo de regresión bivariado (RRc).

4.2. DISCUSION

El presente estudio tuvo como objetivo determinar si existe una asociación de riesgo entre el uso de antibióticos durante la gestación y el desarrollo de asma en niños de 2 a 5 años atendidos en el hospital Essalud Cusco. Los resultados de esta investigación revelaron la asociación estadísticamente significativa entre el consumo de antibióticos durante la gestación y el desarrollo de asma infantil en niños de 2 a 5 años, este resultado va acorde con la evidencia actual que sugiere una asociación significativa entre la exposición prenatal a antibióticos y el desarrollo de asma infantil sin embargo la causalidad directa aún no está completamente establecida por lo que es fundamental considerar las limitaciones Metodológicas de este trabajo. A continuación, discutimos los hallazgos en consonancia con los objetivos generales y específicos, comparándolos con investigaciones previas y el marco teórico.

El estudio no encontró una relación significativa entre la edad materna, el estado civil o el nivel educativo con el desarrollo de asma infantil. Sin embargo, el análisis bivariado mostró que la edad del niño era un factor de riesgo importante, con un aumento progresivo en la prevalencia de asma a medida que los niños envejecían. Este hallazgo es consistente con los estudios previos de Tai S et al. (13) y Rantala et al. (16) quienes indican que el asma infantil puede manifestarse con mayor claridad a medida que los niños crecen y son expuestos a factores ambientales desencadenantes.

Con respecto a las características clínicas de las gestantes el estudio reveló que 8 de cada 17 participantes fueron gestantes que si recibieron antibiótica lo que representa un 47 % resultados similares en los estudios de Tai S et al. (13) y Jong et al. (20). Las infecciones del tracto urinario con un 58% fueron la indicación más común para el uso de antibióticos durante la gestación seguido de faringitis aguda resultados que son consistentes con los estudios Stokholm et al. (22) y Lapin et al. La infección del tracto urinario representa una de las complicaciones más frecuentes durante el embarazo, siendo fundamental su diagnóstico y tratamiento oportuno para prevenir resultados adversos materno-fetales. Sin embargo durante la recolección de datos pudimos observar que la mayorías de gestantes no contaban con urocultivo.

El tipo de antibiótico el análisis bivariado del estudio no encontró asociación estadísticamente significativa, sin embargo se obtuvo hallazgos relativos como el que aquellas gestantes tratadas con cefalosporina específicamente con cefalexina (n= 70) 12 y amoxicilina (n=31) 6 de sus hijos desarrollaron clínica compatible con el diagnóstico de asma resultado que se asemeja al del estudio Cait et al (17) donde cefalosporinas (RR 1,26, IC 0,92-1,74) y Penicilinas (RR 1,27, IC 1,19-1,36) tienen una asociación con el riesgo de asma en la infancia frente a otros antibióticos con los cuales no se halló relación, sugiriendo que estos antibióticos tienen mayor impacto en las alteraciones del microbioma materno y fetal, lo que podría explicar el riesgo aumentado de enfermedades inmunológicas en los niños.

El estudio no encontró una asociación estadística significativa entre el trimestre de exposición y el riesgo de asma, sin embargo, es importante resaltar que existe una mayor prevalencia de casos de asma en niños cuyas madres consumieron antibióticos durante el primer y segundo trimestre, este hallazgo es similar a los de Stockholm et al. (2014), quienes encontraron que la exposición en el primer trimestre tenía una asociación ligeramente más fuerte con el desarrollo de asma en comparación con el tercer trimestre. Esto podría estar relacionado con etapas clave en el desarrollo del sistema inmunológico fetal.

El presente estudio encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso de antibióticos durante el embarazo y el desarrollo de asma en niños de 2 a 5 años, con un riesgo relativo ajustado (RRa) de 1.21 (IC95%: 1.07-2.39, $p < 0.001$). Esto indica que los niños cuyas madres recibieron antibióticos tienen aproximadamente un 21% más de riesgo de desarrollar asma en comparación con aquellos cuyas madres no los usaron. Este hallazgo es consistente con estudios previos, como el de Tai et al. HR 1.07; IC 95% [1.06-1.08], Moore et al. RRa 1.19; IC95% [1.06-1.33], Rantala et al. RRa 1.23 IC 95% [1.11-1.37], Bai et al. RRa 1.28 IC 95% [1.22-1.34], Stockholm et al. RRa 1.24; IC 95% [1.18-1.30]; que también reportaron una asociación entre la exposición prenatal a antibióticos y un mayor riesgo de asma infantil, sugiriendo que las alteraciones del microbioma materno pueden afectar el desarrollo inmunológico del feto.

Sin embargo, algunos estudios recientes han matizado esta relación, indicando que la indicación del antibiótico (infección materna) podría ser un factor confusor. Un metaanálisis de Mulder et al. (2020) sugieren que la relación entre antibióticos

y asma puede estar mediada en parte por la infección subyacente en lugar del antibiótico per se.

4.3. Conclusiones

1. El estudio determinó que existe asociación estadísticamente significativa entre el uso de antibióticos durante el embarazo y el desarrollo de asma en niños de 2 a 5 años. Los análisis estadísticos multinivel descriptivo, bivariado y multivariado revelaron una asociación con un RR de 1.25 [1.12-2.78] y un RRA 1.21 [1.07-2.39]. Lo que nos indica que los hijos de madres expuestas tienen 21% más riesgo de desarrollar asma ($p=0.001$). Sin embargo, no se encontró asociación con características sociodemográficas (edad, estado civil, grado de instrucción), características clínicas de la gestante (tipo de antibiótico, trimestre de uso de antibiótico, patología tratada). El estudio aporta datos específicos para la población de Cusco sobre la asociación entre el uso de antibióticos durante la gestación y el desarrollo de asma infantil, con resultados que se alinean en gran medida con estudios previos, aunque con algunas diferencias en cuanto al impacto del trimestre de exposición y el tipo de antibiótico. Para fortalecer estos hallazgos, futuros estudios podrían enfocarse en: Este estudio contribuye al creciente conocimiento sobre la importancia de la salud perinatal y los efectos duraderos de los eventos de la vida temprana en la programación de enfermedades y el desarrollo pulmonar.
2. Las características sociodemográficas de las gestantes no mostraron ninguna asociación, sin embargo, podemos ver que más del 50% de las gestantes tenían una edad comprendida entre 27 y 35 años y que más del 60% de nuestra población tenía estudios superiores universitarios y no universitarios.
3. La prevalencia de asma en niños de 2- 3 años atendidos en el hospital Essalud Cusco es de 11 % ($n=40$), cifra que va acorde Según el MINSA que indica prevalencia general de asma en niños: 13-15%. La prevalencia fue mayor en hijos de madres expuestas a antibióticos (13%) vs no expuestas (10%). Con respecto al sexo del infante se encontraron casos positivos indistintamente del género, 20 casos de Asma en varones frente a 20 en mujeres.
4. Con respecto a las características del consumo de antibióticos vemos que el 47% de las gestantes (167 de 356) recibieron antibióticos durante el embarazo. La mayor exposición ocurrió en el tercer trimestre (47% de los casos), seguido del segundo trimestre (34%) y primer trimestre (19%). Cefalexina fue el antibiótico más prescrito (42%), seguido por Amoxicilina (19%), Amoxicilina/Ácido

Clavulánico (11%) y Clindamicina (11%). La asociación fue independiente del momento de la exposición y factores maternos infantiles

4.4. Sugerencias

- Promover estudios prospectivos multicéntricos para evaluar el impacto de los antibióticos durante la gestación a largo plazo. Debido a que los estudios prospectivos son valiosos para investigar la asociación evitando sesgo de Memoria, permitiendo un registro preciso y en tiempo real de la exposición a antibióticos, documentar detalladamente el tipo, dosis y duración del tratamiento, registro sistemático de variables confusoras, documentación exacta de temporalidad de exposición y seguimiento estructurado del desarrollo de síntomas
- En futuros estudios considerar como variables a los factores del antibiótico como lugar de procedencia, lote de fabricación y excipientes, también es importante considerar automedicación y uso de antibióticos en la primera infancia.
- Los sistemas de salud deben desarrollar programas de vigilancia y monitoreo del uso de antibióticos en gestantes. Principalmente con las infecciones del tracto urinario que representa una de las complicaciones más frecuentes durante el embarazo por lo que es necesario establecer el diagnóstico definitivo y diferenciar entre bacteriuria asintomática, cistitis y pielonefritis para poder seleccionar el antibiótico más apropiado y evitar el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro.
- Crear programas de educación continua sobre el uso racional de antibióticos en el embarazo donde se pueda educar sobre los riesgos y beneficios del uso de antibióticos durante el embarazo, promover medidas preventivas para evitar infecciones que requieran antibióticos y fomentar el seguimiento prenatal regular para detectar y tratar infecciones oportunamente.
- Desarrollar investigaciones sobre el microbioma materno-fetal y su relación con el desarrollo de asma. Debido a que según estudios recientes publicados en Nature Reviews Immunology (2023), la colonización microbiana temprana es crucial para el desarrollo de un sistema inmune balanceado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harrison. Principios de Medicina Interna, 20ed. McGraw Hill Medical. [citado 7 de septiembre de 2024]. Asma. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=211959757&bookid=2461>
2. Asma [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
3. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. European Respiratory Journal [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 13 de septiembre de 2024];59(1). Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/59/1/2102730>
4. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2024]. GBD Compare. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
5. Forno E, Gogna M, Cepeda A, Yañez A, Solé D, Cooper P, et al. Asthma in Latin America. Thorax. septiembre de 2015;70(9):898-905.
6. Minsa: asma es la enfermedad crónica más frecuente en niños [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/13898-minsa-asma-es-la-enfermedad-cronica-mas-frecuente-en-ninos>
7. CDC MINSA [Internet]. [citado 23 de octubre de 2024]. Boletines epidemiológicos. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/publicaciones/boletines-epidemiologicos/>
8. Hospital Regional del Cusco. ASIS Cusco [Internet]. 2022. Disponible en: <https://hrcusco.gob.pe/wp-content/uploads/2024/05/ASISHO2023.pdf>
9. Perry R, Braileanu G, Palmer T, Stevens P. The Economic Burden of Pediatric Asthma in the United States: Literature Review of Current Evidence. Pharmacoeconomics. febrero de 2019;37(2):155-67.
10. Vallano A, Arnau JM. Antimicrobianos y embarazo. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1 de noviembre de 2009;27(9):536-42.
11. Blaser MJ, Bello MGD. Maternal antibiotic use and risk of asthma in offspring. Lancet Respir Med. octubre de 2014;2(10):e16.
12. Infecciones respiratorias agudas (IRAS) [Internet]. [citado 23 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/dirislimanorte/noticias/970084-que-son-las-infecciones-respiratorias-agudas-iras-y-cuales-son-las-mas-comunes>

13. Tai SK, Lin YH, Lin CH, Lin MC. Antibiotic exposure during pregnancy increases risk for childhood atopic diseases: a nationwide cohort study. *European Journal of Medical Research*. 20 de marzo de 2024;29(1):189.
14. Moore LE, Serrano-Lomelin J, Rosychuk RJ, Kozyrskyj AL, Chari R, Crawford S, et al. Perinatal and early life factors and asthma control among preschoolers: a population-based retrospective cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 25 de septiembre de 2023;10(1):e001928.
15. Okoshi K, Sakurai K, Yamamoto M, Mori C. Maternal antibiotic exposure and childhood allergies: The Japan Environment and Children's Study. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 6 de julio de 2023;2(4):100137.
16. Rantala AK, Tapia G, Magnus MC, Stene LC, Jaakkola JJK, Størdal K, et al. Maternal antibiotic use and infections during pregnancy and offspring asthma: the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study and a nationwide register cohort. *Eur J Epidemiol*. septiembre de 2022;37(9):983-92.
17. Cait A, Wedel A, Arntz JL, Duinkerken J, Datye S, Cait J, et al. Prenatal antibiotic exposure, asthma, and the atopic march: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. noviembre de 2022;77(11):3233-48.
18. Wang L, Hu X, Xiang C. Does the timing of antibiotic exposure in pregnancy impact the risk of development of pediatric asthma?: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Asthma*. 4 de mayo de 2023;60(5):856-67.
19. Bai L, Zhao D, Cheng Q, Zhang Y, Wang S, Zhang H, et al. Trimester-specific association between antibiotics exposure during pregnancy and childhood asthma or wheeze: the role of confounding. *Ann Epidemiol*. febrero de 2019;30:1-8.
20. 'T Jong, Loewen, Monchka, Mahmud. PP-39 Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma: a population-based study. *Arch Dis Child*. octubre de 2017;102(10):A41.1-A41.
21. Lapin B, Piorkowski J, Ownby D, Freels S, Chavez N, Hernandez E, et al. The Relationship between Prenatal Antibiotic Use and Asthma in At-Risk Children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. marzo de 2015;114(3):203-7.
22. Stokholm J, Sevelsted A, Bønnelykke K, Bisgaard H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 1 de agosto de 2014;2(8):631-7.
23. Instituto Nacional de Salud - Plataforma del Estado Peruano. Prioridades Nacionales de Investigación en Salud en Perú 2019–2023 [Internet]. 2019 [citado 23 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/19497-prioridades-nacionales-de-investigacion-en-salud-en-peru-2019-2023>
24. Morales O. INCMNSZ. 2017 [citado 2 de febrero de 2024]. Informe de Belmont. Disponible en: <https://www.incmnsz.mx/opencms/contenido/investigacion/>

25. Maslan J, Mims JW. What is asthma? Pathophysiology, demographics, and health care costs. *Otolaryngol Clin North Am.* febrero de 2014;47(1):13-22.
26. The Global Asthma Report 2022 [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://globalasthmareport.org/burden/burden.php>
27. Alvarez - Sala J, Casan P, Rodriguez De Castro F, Rodriguez J, Villena V. *Neumología Clínica*. 2da ed. Barcelona España: Elsevier España, S.L.U; 2017.
28. Cellular Mechanisms of Allergic Airway Inflammation | SpringerLink [Internet]. [citado 14 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-13-2790-2_3
29. Gonzalez-Uribe V, Romero-Tapia SJ, Castro-Rodriguez JA. Asthma Phenotypes in the Era of Personalized Medicine. *J Clin Med.* 26 de septiembre de 2023;12(19):6207.
30. GEMA 5.0 - Guía para el manejo del asma [Internet]. [citado 23 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/327-gema-5-0-guia-espanola-para-el-manejo-del-asma>
31. Aguayo A, Mella S. *Principios de terapia antimicrobiana*. Segunda. Chile: CGM Editorial; 2023.
32. Brunton L, Knollmann B. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 14.^a ed. Vol. I. México: Mc Graw gill; 2023.
33. Lorenzo P, Moreno A, Leza J. *Farmacología Básica y Clínica*. 19.^a ed. Vol. I. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2017.
34. Ailes EC, Summers AD, Tran EL, Gilboa SM, Arnold KE, Meaney-Delman D, et al. Antibiotics Dispensed to Privately Insured Pregnant Women with Urinary Tract Infections - United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 12 de enero de 2018;67(1):18-22.
35. Research C for DE and. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule. FDA [Internet]. 8 de agosto de 2024 [citado 23 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>
36. Greene MF. FDA drug labeling for pregnancy and lactation drug safety monitoring systems. *Semin Perinatol.* noviembre de 2015;39(7):520-3.
37. Zhong Y, Zhang Y, Wang Y, Huang R. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and the risk of allergic diseases in childhood: A meta-analysis. Genuneit J, editor. *Pediatric Allergy Immunology.* abril de 2021;32(3):445-56.
38. Clínica Universidad de Navarra. *Diccionario Médico de la Clínica Universidad de Navarra*. 2023 [citado 21 de septiembre de 2024]. Antibiótico. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/antibiotico>

39. Fetal Medicine Barcelona. Inatal. 2023 [citado 21 de septiembre de 2024]. Gestación - Enciclopedia - inatal - El embarazo semana a semana. Disponible en: <https://inatal.org/el-embarazo/enciclopedia/71-gestacion.html>
40. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Instituto Nacional de Estadística e Informática. 1996 [citado 21 de septiembre de 2024]. Perú: trabajo infantil y adolescente. Disponible en: <https://proyectos.inei.gob.pe/web/biblioineipub/bancopub/Est/Lib0175/cap1-1.htm>
41. Moral L. Asma en pediatría: consenso REGAP | Anales de Pediatría. 2021. 95(2):125.e1-125.e11.
42. Villa A, Moreno L, García G. McGraw Hill Medical. [citado 3 de febrero de 2024]. Epidemiología y estadística en Salud Pública. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1464§ionid=101049644>
43. Hernandez-Sampieri R, Mendoza C. Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. 1.^a ed. Vol. I. Ciudad de México: McGraw Hill Education; 2018. 714 p.

ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título de la investigación: “USO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE LA GESTACIÓN Y ASMA EN NIÑOS DE 1 A 5 AÑOS ATENDIDOS EN ESSALUD, CUSCO 2018 - 2021”

Presentado por: Camila Dueñas Zamalloa

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	INDICADORES	METODOLOGÍA	RECOLECCIÓN DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS
PG: ¿El uso de antibióticos durante la gestación se asocia a la presencia de asma en niños de 2 a 5 años atendidos en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 - 2021? PE1: ¿Cuáles son las características sociodemográficas de la madre y el niño con diagnóstico de asma en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 - 2021?	OG: Determinar si el uso de antibióticos durante la gestación se asocia a la presencia de asma en niños de 2 a 5 años atendidos en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 - 2021. OE 1: Describir las características sociodemográficas de la madre y el niño con diagnóstico de asma atendido en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 - 2021.	HG: El uso de antibióticos durante la gestación está asociado a asma en niños de 2 a 5 años atendidos en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 - 2021.	Variable dependiente Variable independiente Variables intervinientes	Diagnóstico de asma infantil Uso de antibióticos durante la gestación Características maternas - Edad - Grado de instrucción - Estado civil Características del uso de antibióticos	Se realizará un estudio cuantitativo, longitudinal y analítico. Esta investigación es de tipo cuantitativo pues se trabajarán con datos numéricos obtenidos de las variables estudiadas. Del mismo modo es longitudinal pues la recolección de datos se realizará de forma retrospectiva, desde el factor de exposición a la presencia de la enfermedad; y de tipo analítico ya que se	Recolección de datos: Se llevará a cabo a través de una ficha de recolección de datos Análisis estadístico: Se llevará a cabo un análisis univariado, bivariado y multivariado, a través de una regresión de Poisson con varianza Robusta para determinar el Riesgo Relativo entre el uso de antibióticos durante la gestación y

PE 2: ¿Cuál es la incidencia de asma en niños cuyas madres usaron antibióticos durante la gestación de los niños atendidos en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 - 2021? PE 3: ¿Cuáles son las características del consumo de antibióticos (tipo de antibiótico, motivo de prescripción, trimestre de prescripción) durante la gestación de los niños atendidos en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 - 2021?	OE 2: Describir la incidencia de asma en niños cuyas madres usaron antibióticos durante la gestación de los niños 2 a 5 años atendidos en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 - 2021. OE 3: Describiremos las características del consumo de antibióticos (tipo de antibiótico, motivo de prescripción, trimestre de prescripción) durante la gestación de los niños atendidos en el hospital ESSALUD Cusco, 2018 - 2021.			- Tipo de antibiótico - Trimestre de la gestación de uso de antibióticos - Motivo de prescripción de antibióticos Características del niño - Sexo - Edad	determinará una relación causa efecto entre el consumo de antibióticos en la etapa prenatal y el desarrollo de asma en niños de 2 a 5 años atendidos en ESSALUD, Cusco 2018 - 2021.	la presencia de asma en la infancia.
---	---	--	--	--	--	---

ANEXO 2: INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

USO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE LA GESTACIÓN Y ASMA EN NIÑOS DE 1 A 5 AÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO, CUSCO 2021 - 2023	
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS N°	
I. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS MATERNAS	
A. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	
1. Edad: _____ años	2. Grado de instrucción ☐ Primaria ☐ Superior universitaria ☐ Secundaria ☐ Superior no universitaria
3. Estado Civil: ☐ Soltera ☐ Casada ☐ Viuda ☐ Divorciada	
B. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
4. Uso de antibióticos durante la gestación ☐ Sí ☐ No	
5. Trimestre de la gestación de uso de antibióticos ☐ Primer trimestre ☐ Segundo trimestre ☐ Tercer trimestre	
6. Motivo de la prescripción ☐ Infecciones urinarias ☐ Infecciones vaginales ☐ Infecciones respiratorias ☐ Otros _____	
10. Tipo de antibiótico usado : _____	
II. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DEL NIÑO	
A. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DEL NIÑO	
11. Sexo ☐ Masculino ☐ Femenino	12. Edad: _____ años
B. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL NIÑO	
15. Comorbilidad _____	
III. ASMA DEL NIÑO	
16. Diagnóstico de asma en el niño: ☐ Sí ☐ No	

ANEXO 3: Autorización del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco para realizar el estudio



RESOLUCION DE GERENCIA RED ASISTENCIAL CUSCO N° 012-GRACU-ESSALUD-2025

Cusco, **15 ENE 2025**

VISTO,

La Nota de la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia N° 000004-OCID-RACU-ESSALUD-2025 de fecha 09 de enero 2025, sobre la solicitud de emisión de la Resolución de autorización de ejecución de Proyecto de Investigación presentado por el Bachiller Sr. Camila Dueñas Zamalloa para optar el título profesional de Químico Farmacéutico en la Universidad Nacional San Antonio de Abad del Cusco;

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 46-IETSI-ESSALUD-2019 de fecha 03 de junio del 2019, se resuelve aprobar la Directiva N° 003-IETSI –ESSALUD-2019 v.01. “Directiva que Regula el Desarrollo de la Investigación en Salud”; cuyo objetivo es establecer los lineamientos para la aprobación, ejecución, supervisión, difusión, priorización de las actividades y estudios de investigación en salud a ser desarrollados en EsSalud;

Que, en el numeral 1 del Capítulo III – Disposiciones Generales de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece que, la distinción entre ensayos clínicos y estudios observacionales se realiza según la definición regulatoria de ensayo clínico contenida en el Reglamento de Ensayos Clínicos y en esta Directiva, la misma que necesariamente corresponde a la definición metodológica. Los estudios que no cumplan la definición regulatoria de ensayo clínico serán considerados como estudios observacionales;

Que, en el numeral 2.1.1. de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece que, los estudios observacionales se desarrollan mediante las siguientes modalidades: INSTITUCIONAL, EXTRA INSTITUCIONAL, COLABORATIVA Y TESIS DE PREGRADO;

Que, en el numeral 2.2.1 de la Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2019 v.01; se establece el proceso de aprobación de los estudios observacionales y la presentación de los documentos por parte del investigador principal (IP) o el coinvestigador responsable ante la Instancia Encargada del área de Investigación (IEAI);

Que, en el numeral 2.2.2 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece que, la IEAI recibe el expediente y verifica el cumplimiento de los requisitos. Luego, envía el expediente al Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) en un plazo que no exceda de tres días útiles;

Que, en el numeral 2.2.5 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019- V.01; se establece que, una vez aprobado el protocolo por el CIEI, la Gerencia evalúa el expediente y emite una carta dirigida al investigador con su decisión de autorizar o no el inicio del estudio en un plazo no mayor a catorce días calendario. La IEAI comunica la decisión al Comité y al IP haciéndole llegar la carta o certificado de aprobación del Comité y de la Gerencia. El Gerente del Órgano puede delegar esta función de autorización de estudios observacionales a otra instancia que considere conveniente, por ejemplo, a la IEAI o al director del establecimiento;

Que, mediante resolución de Gerencia de Red Asistencial Cusco N° 268-GRACU-ESSALUD-2024 de fecha 26 de abril del 2024, se resuelve conformar a partir de la fecha y por el periodo de dos






RESOLUCION DE GERENCIA RED ASISTENCIAL CUSCO N° 012 GRACU-ESSALUD-2025

(02) años, el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) del Hospital Adolfo Guevara Velasco" de la Gerencia de la Red Asistencial Cusco del Seguro social de Salud " ESSALUD";

Que, mediante documento del visto, la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia, en uso de sus atribuciones ha verificado el cumplimiento de los requisitos para la autorización de la ejecución del Proyecto de Investigación con el Título: "USO DE ANTIBIOTICOS DURANTE LA GESTACION Y ASMA EN NIÑOS DE 2 a 5 AÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL ESSALUD 2018-2021", presentada por la Br. CAMILA DUEÑAS ZAMALLOA para optar el título profesional de Químico Farmacéutico en la Universidad Nacional San Antonio de Abad del Cusco;

Que, el proyecto de investigación, entre otros, cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación con Nota N°05-CE-GRACU-ESSALUD-2025 de fecha 07 de enero 2025; asimismo, cuenta con la opinión favorable de la sede donde se realizara la investigación según Anexo 6 suscrito por el Jefe Servicio de Pediatría del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco de la Gerencia de la Red Asistencial de ESSALUD Cusco Doctor Dennis Mujica Núñez;

Que, por los considerandos expuestos, es procedente adoptar las acciones administrativas respectivas para autorizar la ejecución del proyecto de investigación aludido en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco de la Gerencia de la Red Asistencial de ESSALUD Cusco;

En uso de las facultades conferidas mediante Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 y resolución de Presidencia Ejecutiva N°1237-PE-ESSALUD-2023;

SE RESUELVE:

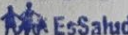
PRIMERO. - AUTORIZAR la ejecución del Proyecto de Investigación con el Título "USO DE ANTIBIOTICOS DURANTE LA GESTACION Y ASMA EN NIÑOS DE 2 a 5 AÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL ESSALUD 2018-2021", presentada por la Br. CAMILA DUEÑAS ZAMALLOA para optar el título profesional de Químico Farmacéutico en la Universidad Nacional San Antonio de Abad del Cusco, a realizarse en el Servicio de Pediatría del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco" de la Gerencia de Red Asistencial Cusco.

SEGUNDO. - DISPONER que el investigador principal Br. Camila Dueñas Zamalloa, prosiga con todas las acciones vinculadas con el tema de investigación, las cuales deberán ajustarse al cumplimiento de las normas y directivas de la institución establecidas para tal fin.

TERCERO. - DISPONER que las instancias respectivas brinden las facilidades del caso para la ejecución del Proyecto de Investigación autorizado con la presente Resolución.

REGISTRESE Y COMUNIQUESE.

MGHL/
C.C OCID, DHNAGV, CE, INVESTIGADOR PRINCIPAL, ARCHIVO
EXP- 0167420240001631
NIT 7844-2025-03


MARTÍN GENARO HILARES LUNA
CMP. 20943
RED ASISTENCIAL CUSCO
GERENTE




PRESUPUESTO

CATEGORIA	DESCRIPCIÓN	MARCA/DISTRIBUIDOR	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
Material de escritorio	Papel bond A4	Report	Paquete de 500h.	3	S/21.50	S/64.50
	Lapiceros azul	Faber Castell	Estuche de 12	1	S/10.50	S/21.00
	Corrector	Faber Castell	-	5	S/2.00	S/10.00
	Engrampador	Faber Castell	-	1	S/18.00	S/18.00
	Grapas	Artesco	Caja x 5000	1	S/3.80	S/3.80
	Tablero tamaño A4	Artesco	-	2	S/10.90	S/21.80
Servicios de Impresiones	Ficha de recolección de datos	-	-	450	S/0.10	S/45.00
	Tesis	-	-	10	S/10.00	S/100.00
	Empastado del proyecto	-	-	5	S/10.00	S/10.00
Equipos de protección	Mascarillas KN95	S/M	Caja x 10u	5	S/12.00	S/60.00

	Mandilón azul	-	-	4	S/8.00	S/32.00
	Alcohol en gel	-	-	1	S/10.00	S/10.00
Comunicación	Internet Fijo 70Mb	Movistar	-	1	S/79.90	S/79.90
	Plan de datos móviles 39	Entel	-	1	S/39.00	S/39.00
Servicio de Transporte	Transporte urbano hacia el Campus.	-	-	60	S/1.00	S/60.00
	Transporte taxi	-	-	20	S/6.00	S/120.00
Procesamiento de datos	Estadista	-	-	-	s/2000	s/2000
TOTAL						S/4546.50

Financiamiento: Son S/4546.50 (cuatro mil quinientos cuarenta y seis nuevos soles con 50/00), los cuales serán financiados por el tesista.

CRONOGRAMA

Tarea y/o Actividad	2024				2025		
	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar
Elaboración de Protocolo de Investigación							
Elaboración del Plan de trabajo	x						
Búsqueda de asesor para el estudio	x						
Sesiones con el asesor		x					
Adaptación de correcciones y sugerencias al Protocolo		x					
Validación del instrumento de recolección de datos por expertos		x					
Aprobación del Protocolo por parte del jurado dictaminante del Instituto de Investigación Médica			x				
Generación de registro de Protocolo en la FMH de la UNSAAC			x				
Solicitar evaluación por comité de ética y autorización para recolección de datos Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco			x				
Capacitación del personal para la recolección de datos				x			
Recolección de datos en el hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco - ESSALUD				x			
Ingreso de los registros a la base de datos					x		
Limpieza de datos de las bases consolidadas					x		
Generar un primer análisis estadístico con descripción general					x		
Generar un segundo análisis estadístico (bivariado)					x		
Generar un tercer análisis (multivariado)					x		
Plantear modelo de regresión lineal					x		
Reunión de análisis de resultados con los asesores						x	
Redacción y análisis de resultados con ENT						x	
Discusión de resultados						x	
Elaboración de informe final						x	
Presentación de resultados ante las autoridades de la UNSAAC							x
Exposición ante jurado B							x
Envío a una revista para su publicación							x