



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA: MEDICINA

TÍTULO: “ANTIBIOTICOTERAPIA EN EDADES TEMPRANAS Y DESARROLLO DE ASMA EN ESCOLARES ATENDIDOS EN HOSPITAL GENERAL DEL NORTE DE GUAYAQUIL LOS CEIBOS, PERIODO 2018”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO PARA EL TÍTULO DE:

Médico

NOMBRE DEL ESTUDIANTE:

Roberth Patricio Zambrano Ubillus

NOMBRE DEL TUTOR:

Derly Andrade Molina Ph.D.

Samborondón, Agosto de 2019

Samborondón, 10 de marzo de 2020

Sr. Doctor
José Pedro Barberán Torres
Decano Facultad de Medicina
Universidad Espíritu Santo

De mis consideraciones

Yo, Derly Andrade Molina, docente de la Facultad de Ciencias Médicas de la UEES, en mi calidad de tutor de pregrado de la carrera de medicina, me permito informar que estoy de acuerdo y acepto el documento final del trabajo de titulación del Sr. Roberth Patricio Zambrano Ubillus, con código estudiantil N° 2014100065, trabajo que lleva por título **"Antibioticoterapia en edades tempranas y desarrollo de asma en escolares atendidos en hospital general del norte de Guayaquil Los Ceibos, periodo 2018"**

Atentamente



Derly Andrade Molina Ph.D
Docente Investigador
Universidad Espíritu Santo
dmandrademolina@uees.edu.ec



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA: MEDICINA

Yo, Roberth Patricio Zambrano Ubillús

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación: “**Antibioticoterapia en edades tempranas y desarrollo de asma en escolares atendidos en Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, periodo 2018**”, previo a la obtención del Título de Médico, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Samborondón, marzo de 2020

EL AUTOR

f. _____

Roberth Patricio Zambrano Ubillús

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios, por bendecirme con sabiduría, perseverancia y fuerzas, las cuales fueron necesarias durante todo este proceso formativo.

A mis padres Roberth y Sonia quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer las adversidades porque Dios está conmigo siempre, por siempre confiar en mí y ser luz en mi camino.

A mis hermanos Alejo, Roberth William y Alondra por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento gracias. A toda mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

DEDICATORIA

Quiero expresar mi gratitud a Dios, quien con su bendición llena siempre mi vida y a toda mi familia por estar siempre presentes.

Mi profundo agradecimiento a todas las autoridades y personal que hacen el servicio de pediatría del Hospital General del Norte Los Ceibos, en especial a mis maestros Dr. Alejandro Lara y Dra. Silvia Ribeiro, por confiar en mí, abrirme las puertas y permitirme realizar todo el proceso investigativo dentro del servicio de que está a su cargo.

De igual manera mis agradecimientos a la Universidad Espiritu Santo, a toda la Facultad de Medicina, a mis profesores en especial al Dr. Bolívar Zurita, Dra. Fanny Solórzano, Dr. Miguel Flor, quienes con la enseñanza de sus valiosos conocimientos hicieron que pueda crecer día a día como profesional, gracias a cada uno de ustedes por su paciencia y dedicación.

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento a la Dra. Derly Andrade, principal colaborador durante todo este proceso, quien, con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo de este trabajo.



March 20, 2020

Dear,

Roberth Zambrano Ubillus, Fanny Solórzano Torres, Aida Macias Alvia and Jenny Vargas Santos

It is a pleasure to accept your manuscript entitled “**Antibiotic therapy for early ages and asthma development in schoolchildren**” in its current form for publication in International Journal of Psychosocial Rehabilitation (ISSN 1475- 7192). The comments of the referee(s) who reviewed your manuscript are included at the bottom of this letter.

Thank you for your fine contribution.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A.J. Anderson', written in a cursive style.

Dr. A.J. Anderson

Managing Editor – IJPR

500 Avebury Boulevard, Milton Keynes MK9 2BE, United Kingdom

Referee(s)' Comments to Author: Reviewing: 1

Comments to the Author

Can be accepted for publication. Reviewing: 2

Comments to the Author Recommended

Associate Editor Comments to Author: Associate Editor

Comments to Author:

Recommended

Indexing:



SJR

Índice general

Introducción	11
Capítulo I	13
1.1 Antecedentes del uso antibióticos y desarrollo asma	13
1.2 Antecedentes de uso de antibióticos en otras entidades patológicas	14
1.3 Descripción del problema	15
1.4 Justificación	16
1.5 Objetivos	17
1.6 Formulación de hipótesis o pregunta de investigación	17
1.6.1 Pregunta de investigación:	17
1.6.2 Hipótesis positiva:	17
1.6.3 Hipótesis nula:	17
Capítulo II	18
Marco teórico o conceptual	18
2.1 Aspectos teóricos del asma	18
2.1.1 Definición del concepto	18
2.1.2 Etiopatogenia y factores de riesgo	18
2.1.3 Sintomatología	20
2.1.3.1 Tos	20
2.1.3.2 Sibilancias	21
2.2 Diagnóstico	22
2.3 Estadística del asma a nivel mundial	22
2.4 Estadística del asma en Ecuador	23
2.5 Antibióticos y el microbioma intestinal humano	23
2.6 Microbioma intestinal y asma	24
2.7 Marco conceptual	27

EBSCO

2.7.1 Asma:	27
2.7.2 Atopia:	27
2.7.2 Alérgeno:	27
2.7.3 Microbioma:	27
2.7.4 Antibiótico:	27
2.7.5 Disbiosis:	28
2.8 Marco legal	28
2.8.1 Constitución de la República del Ecuador	28
2.8.2 Ley orgánica de salud	29
Capítulo III	30
Metodología	30
3.1 Diseño de la investigación	30
3.2 Lugar de investigación	30
3.3 Variables:	30
3.4 Operalización de variables	31
3.5 Población y muestra, criterios de inclusión, criterios de exclusión	33
3.5.1 Población:	33
3.5.2 Muestra:	33
3.5.3 Criterios de inclusión	33
3.5.4 Criterios de exclusión	33
3.5.5 Definición de casos y controles	33
3.5.6 Descripción de los instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación	34
3.6 Método de recolección de datos:	35
3.6.1 Alcance	35
3.6.2 Periodo de investigación	35
3.7 Recursos utilizados	35
3.7.1 Recursos materiales	35
3.7.2 Recursos humanos	35
3.7.3 Recursos económicos	35
3.8 Aspectos legales	36
3.9 Aspectos éticos	36
Capítulo IV	37
4.1 Resultados	37

4.2 Características demográficas y uso de antibióticos en los casos y controles	37
4.3 Discusión	48
4.4 Conclusión	51
4.5 Recomendaciones	52
4.6 Limitaciones	53
Bibliografía	53
Anexos	64
Anexo 1: Flujograma de la metodología de investigación	64
Anexo 2: Carta de aprobación del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos para realización del trabajo de titulación	65
Anexo 3: Carta de aprobación del tema de trabajo de titulación por el decano de la Facultad de Ciencias Médicas “Enrique Ortega Moreira”	66
Anexo 4: Cronograma de actividades	67

Índice de Tablas

Tabla 1. Características demográficas entre los casos y controles y el total de la muestra.	38
Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de los antibióticos usados por los pacientes con asma (casos).	40
Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de los antibióticos usados por los controles.	41
Tabla 4. Frecuencia y porcentaje de las patologías para las que se prescribieron ATB en los controles.	43
Tabla 5. Tabla de contingencia en la que se demuestra la diferencia de distribuciones del uso de antibióticos.	46
Tabla 6. Distribución de las características demográficas y el uso de antibióticos en la muestra estudiada.	46
Tabla 7. Regresión condicional binomial no ajustada que muestra el OR del uso de antibióticos como factor predictor de asma.	47

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de barras que demuestra la distribución de la exposición a antibióticos de la población de casos de estudio	38
Figura 2. Diagrama de barras con el porcentaje de las causas para el uso de ATB de los pacientes con asma (casos).	40
Figura 3. Diagrama de barras con el porcentaje de los antibióticos usados por los controles	42
Figura 4. Diagrama de barras con el porcentaje de las causas para el uso de ATB de los controles.	43

Figura 5. Diferencia de la media de tiempo (días) que duró la antibioticoterapia en los casos y en los controles. 44

Figura 6. Diferencia de la media de edad (años) en la que se administró la antibioticoterapia en los casos y en los controles por primera vez. 45

Figura 7. Gráfico que muestra porcentajes (con intervalos de confianza de 95%) de uso de antibióticos entre los pacientes con asma (casos) y los controles. 47

Resumen

El objetivo de la investigación fue determinar la asociación entre el uso de antibióticos en edades tempranas y el desarrollo de asma en edad escolar en los pacientes atendidos durante el periodo 2018 en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos. La muestra total fue de 231 hombres y 135 mujeres, 63,1% y 36,9 respectivamente, lo que corresponde a una proporción 2:1, 187 de los hombres que participaron en el estudio tuvieron entre 6 a 8 años, correspondiendo al 53,8%, siendo estos la mayoría. El 43% de los pacientes estudiados utilizaron antibiototerapia antes de los 5 años, siendo los más usados por los casos la amoxicilina más inhibidora de betalactamasa (28,8%), metronidazol (13,6%) y cefalosporinas de segunda generación (12,7%), las comorbilidades más prevalentes que justificaron el uso de antibióticos fueron infección aguda de vías respiratorias de vías superiores (38%), parasitosis intestinal (30,6%) e infección de vías respiratorias bajas (11,6%). La media de tiempo de uso de antibióticos entre casos fue 5.9 días y en los controles fue de 5,3 días. La diferencia de promedios de edad del uso de antibióticos por primera vez, correspondió 2,72 para controles y 2,85 para casos. El análisis de chi-cuadrado para valorar la asociación entre el uso de antibióticos en edades tempranas y la aparición de asma en edad escolar, dicta que existe dicha asociación entre estas dos variables en nuestra población, el valor P utilizado fue de 0.011. El uso de antibióticos en menores de 5 años aumenta el riesgo 4,5 más de tener asma en la edad escolar.

Palabras clave: Antibióticos, asma, preescolares, microbioma

Introducción

El uso excesivo de antibióticos es un problema creciente de salud pública. Mientras que en las últimas dos décadas las prescripciones de antibióticos para pacientes ambulatorios han disminuido significativamente, el uso de antibióticos de amplio espectro para pacientes hospitalizados ha seguido aumentando (1). Para promover la administración conservadora de antibióticos en los países como Estados Unidos, los antibióticos siguen siendo los medicamentos recetados para pacientes ambulatorios que se dispensan con mayor frecuencia, y representan aproximadamente el 25% de todas las recetas de medicamentos pediátricos (2). Cinco de los seis medicamentos recetados principales para los niños en los de ese país son antibióticos, siendo Amoxicilina y Azitromicina los más comunes (2). Un estudio que investigó la prevalencia bacteriana y las tendencias de prescripción de antibióticos para las infecciones agudas pediátricas del tracto respiratorio, estimó que alrededor del 30% de las prescripciones de antibióticos son innecesarias (3). En consecuencia, hay aproximadamente 11.5 millones de antibióticos recetados anualmente para enfermedades en las que un patógeno bacteriano no es la etiología esperada de la enfermedad (3).

Si bien los antibióticos son una parte importante de la atención médica moderna, existen algunos efectos adversos potenciales de los cuales se debe tener en cuenta, incluidos efectos secundarios no deseados, resistencia a los antibióticos y alteración de la microbiota intestinal (4). La hipótesis del microbioma intestinal que ha surgido recientemente como un vínculo entre la exposición a antibióticos y el desarrollo de la enfermedad. Se ha sugerido que la relación entre la exposición temprana a antibióticos y la disbiosis de la microbiota intestinal puede tener implicaciones significativas para la salud de los niños ahora y a medida que crecen hasta convertirse en adultos (4).

La microbiota intestinal está superada por 10^{14} microorganismos que abarca 10 veces más células bacterianas que el número de células humanas y más de 100 veces la cantidad de contenido genómico (microbioma) que el genoma humano de microbios en el tracto intestinal humano y contiene más de mil especies diferentes de bacterias (5). Estudios anteriores han sugerido que el primer año de vida representa un período crítico de desarrollo y que alrededor de los tres años de edad, la microbiota está completamente madura (6). También se ha demostrado que la microbiota intestinal desempeña un papel importante en el sistema inmune humano y el mantenimiento de la homeostasis. Las alteraciones en la microbiota intestinal son un supuesto mecanismo subyacente

a la "hipótesis de higiene", en el que los niños que están expuestos a una amplia gama de factores ambientales y nutricionales que promueven una microbiota diversa y robusta son menos propensos a la atopia y el asma (7). De hecho, la disbiosis intestinal se ha relacionado con interrupciones tempranas en la regulación del sistema inmune (8) y, por lo tanto, con el desarrollo de enfermedades respiratorias atópicas e inflamatorias crónicas como el asma y la rinitis alérgica (9,10).

Existe evidencia que sugiere la existencia de una conexión entre la exposición temprana a antibióticos que altera el desarrollo de la microbiota intestinal y, posteriormente, el sistema inmunitario, lo que aumenta el riesgo de desarrollar las enfermedades mencionadas (11). Sin embargo, relativamente pocos estudios han investigado los efectos del momento de la exposición a los antibióticos en los resultados de salud futuros, y si hay un período durante el desarrollo temprano cuando la microbiota intestinal es más susceptible a la disbiosis intestinal. Además, pocos estudios han examinado la relación entre el aumento de las dosis de antibióticos y los efectos posteriores sobre la propensión al desarrollo de la enfermedad en una relación dosis-respuesta. El presente estudio tiene como objetivo investigar esta relación, así como los efectos de la exposición temprana a antibióticos y la propensión futura al desarrollo de la enfermedad más adelante en la infancia, mediante un estudio retrospectivo de los pacientes asmáticos del servicio de Pediatría del Hospital del Norte de Guayaquil Los Ceibos. De acuerdo con la hipótesis del microbioma intestinal, y se plantea la hipótesis de que los niños expuestos a antibióticos durante los primeros años de vida tendrán más probabilidades de ser diagnosticados con asma alérgica en la edad escolar, en comparación con los niños que no recibieron antibióticos durante la misma edad.

1.1 Antecedentes del uso antibióticos y desarrollo asma

Un estudio retrospectivo de 30.060 niños en los Estados Unidos de Norteamérica encontró una asociación entre el uso de antibióticos en los tres primeros meses de vida y el desarrollo posterior de enfermedades alérgicas alimentarias y no alimentarias (12). En este estudio 3.652 pacientes se describieron con otro diagnóstico de alergia. La mayoría de estos casos (n = 3.495) tenían rinitis alérgica y los 154 casos restantes tenían alergia no especificada, además demostraron también que el uso de penicilinas y cefalosporinas relacionados con las alergias alimentarias, en comparación con los macrólidos cuando son prescritas en los dos primeros años de vida (12). De manera similar, otro estudio de cohorte retrospectivo de 792.130 niños encontró que la prevalencia de alergia alimentaria, dermatitis atópica, urticaria, dermatitis de contacto, alergia a medicamentos, conjuntivitis alérgica y anafilaxia aumentó en un 9% a 51% en niños que habían recibido antibióticos durante la primera 6 meses de vida (13).

Otro estudio de cohorte prospectivo en el cual participaron 493.785 niños nacidos entre el 2006-2010 en Suecia, demostró un mayor riesgo de asma después de la exposición a antibióticos en la vida fetal y la infancia, el uso de antibióticos se justificó por presencia de infecciones del tracto respiratorio y esto se asoció mayormente con asma, a diferencia que cuando se usó en infecciones del tracto urinario o infecciones de la piel (14). En el mismo año seleccionó, un estudio prospectivo longitudinal, con una cohorte del 50% al azar de niños nacidos en Suecia en el año 2003 y realizó cuestionarios dirigidos a los padres a los 6 meses, 12 meses, 4,5 años y 8 años para el estudio de riesgo en los niños de padecer rinitis alérgica. Recogieron en total 5.044 cuestionarios, de los cuales fueron contestados 4.051, que correspondió al 80.3%, se reportaron 10.9% de niños con rinitis alérgica, la edad media de inicio fue de 5,7 años, y el 61,9% de los que padecían la alergia eran niños (15).

Tanaka y Nakayama en el año 2017 demostraron que la reducción de la diversidad bacteriana intestinal en los bebés está asociada con un mayor riesgo de sensibilización alérgica, rinitis alérgica y eosinofilia en sangre periférica en los primeros 6 años de vida (16). Otros autores mencionan que el uso de antibióticos más la exposición al moho en la infancia tiene efectos aditivos sobre el riesgo de padecer rinitis alérgica en adolescentes genéticamente susceptibles, debido que existen interacciones gen-ambiente entre la IL-13 y los antibióticos o moho (17). En un estudio japonés realizado en el año 2017 por Yamamoto-Hanada, Yang, Narita, Saito y Ohya,

se extrajo una cohorte de nacimientos en Tokio, para identificar signos de asma y otras enfermedades alérgicas, demostraron que en niños dentro de los primeros 2 años de vida se asoció con presencia de asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica a los 5 años de edad. Los investigadores asociaron las cefalosporinas con la aparición de asma (aOR 1.97, IC del 95% 1.23-3.16) y rinitis (aOR 1.82, IC del 95% 1.12-2.93), y los macrólidos se asociaron con la presencia de dermatitis atópica (aOR 1.58, IC 95% 1.07-2.33) (18).

1.2 Antecedentes de uso de antibióticos en otras entidades patológicas

Chiotos y et al. en el año 2018 mencionaron que, hasta el 60% de los antibióticos todavía se usan incorrectamente en los hospitales, los errores más frecuentes radican en el uso de antibióticos de amplio espectro en lugar de antibióticos de espectro estrecho, la administración de antibióticos por vía intravenosa en lugar del uso o el cambio a antibióticos orales (19). Según un estudio realizado por Smith y colaboradores en el año 2015, la mayoría de los pacientes pediátricos de los Estados Unidos de Norteamérica han sido tratados con antibióticos durante su hospitalización y muchas de estas prescripciones fueron inapropiadas (20).

En pacientes pediátricos los antibióticos son muy utilizados debido a la presencia mayoritaria de infecciones respiratorias, y otras manifestaciones infecciosas como gastrointestinales y meníngeas las cuales afectan a la población pediátrica en el Ecuador, de acuerdo a la lista de defunciones dada en el 2016 por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos y la Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo (SENPLADES) (21). Por un lado, el uso de antibióticos en etapas tempranas tiene efectos profundos en el desarrollo de la microbioma intestinal.

Un estudio realizado por Oldenburg y colaboradores en el año 2018, demostró que la azitromicina afecta la composición del microbioma intestinal pediátrico (22), también mencionan que el efecto de la amoxicilina y el cotrimoxazol en la composición del microbioma es menos claro.

Los antibióticos desempeñan un papel importante desde el siglo XX en la reducción de la morbilidad y la mortalidad asociadas con enfermedades infecciosas comunes y, por lo tanto, han tenido un impacto importante en la atención médica y la longevidad humana (23). Los antibióticos y otros agentes antimicrobianos son invaluable para salvar vidas, particularmente en países con

recursos limitados donde las infecciones bacterianas son predominantes tanto en adultos como en enfermedades infantiles, contribuyendo al uso sostenible de los antibióticos, que es el fármaco más importante de elección en el arsenal terapéutico (24).

1.3 Descripción del problema

Las afecciones alérgicas son los problemas de salud más comunes que afectan a los niños en los EE. UU (25). En 2015, el 8.2% de los adultos y el 8.4% de los niños se les diagnosticó fiebre del heno (26). Las personas visitan la sala de emergencias unas 200,000 veces al año debido a alergias a los alimentos. En los datos publicados en la Encuesta nacional de salud de 2014 (NHIS, por sus siglas en inglés), el 8.4% de los niños estadounidenses menores de 18 años padecían fiebre del heno, el 10% alergia respiratoria, el 5.4% alergia alimentaria y el 11.6% alergia cutánea (27).

El estudio internacional ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), en el cual participaron 500.000 niños y adolescentes de 56 países, logró establecer que el 19% de los encuestados exhibió alguna enfermedad alérgica, de los cuales el 14% de niños correspondieron a asma, y 13,5% rinitis. De acuerdo a cifras globales, en Latinoamérica los pacientes con asma y otras alergias oscilan entre el 6.6% y el 26% dependiendo de la región (28).

En Ecuador, se registraron 3.275 casos de asma en el 2010. Asimismo, esta enfermedad crónica que inflama y estrecha las vías respiratorias afectó el 10% de la población infantil ecuatoriana, entre los 13 y 14 años, según el INEC. La causa más común de crisis asmática en Ecuador corresponde a las infecciones respiratorias, que afectan a unos 100.000 ecuatorianos, de los cuales la mayoría son niños (29). El hospital Dr. Alfredo Valenzuela, el cual corresponde a un hospital de tipo neumológico del Ministerio de Salud Pública de la ciudad de Guayaquil, reveló que, en un periodo de diez años, de 2002 a 2012, se incrementaron del 2% al 12% las atenciones de pacientes con asma en esa casa de salud (30).

1.4 Justificación

El uso de antibióticos en edades tempranas cambia la composición del microbioma intestinal, provocando una alta abundancia de *Proteobacterias* y una baja abundancia de poblaciones de *Actinobacterias*. Además, se disminuye la diversidad general de la microbioma del bebé y selecciona bacterias resistentes a los medicamentos (31). Por otro lado, el uso de este tipo de medicamentos en la vida temprana aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas

como asma, enfermedad atópica, eccema, incluso la diabetes tipo 1 (32). Estas razones fundamentan la importancia de evaluar el uso de antibióticos edades tempranas, ya que es un período de riesgo relativamente bajo para los síntomas de enfermedades alérgicas y un momento importante para la composición microbiana (33).

El asma forma parte de las enfermedades respiratorias crónicas, y es una de las prioridades de investigación en salud en el Ecuador de acuerdo a los lineamientos del Ministerio de Salud Pública y corresponde a una enfermedad respiratoria crónica y pertenece a la línea de investigación 12, sublínea de conocimientos, actitudes y prácticas del personal de salud paciente y sociedad (34). En Guayaquil, de acuerdo con estadísticas del Hospital de tipo Neumológico Dr. Alfredo J. Valenzuela en el periodo del año 2011 se reconocieron 1.882 casos de asma en la consulta ambulatoria, lo cual representó el 12.8% del total de pacientes atendidos durante ese año (30).

En la actualidad no existen estudios relacionados con la asociación o predisposición de los pacientes a desarrollar asma debido al uso de antibióticos en edades tempranas en la población pediátrica. Debido a esta situación se plantea ejecutar el presente trabajo investigativo con el fin de establecer no sólo la prevalencia del asma dentro de los pacientes pediátricos atendidos en la consulta ambulatoria, sino también determinar si existe o no la asociación entre el uso de antibióticos en edades tempranas y el desarrollo del asma en edades posteriores. Este estudio permitirá realizar un diagnóstico temprano, generando un manejo oportuno de pacientes con asma en el sector de salud de Guayaquil.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo general

Determinar la asociación entre el uso de antibióticos en edades tempranas y el desarrollo de asma en edad escolar en los pacientes atendidos durante el periodo 2018 en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos.

1.5.2 Objetivo específicos

1. Identificar los pacientes escolares atendidos con diagnóstico de asma y otras enfermedades que ameriten el uso de antibióticos en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos en el periodo 2018
2. Identificar la antibioticoterapia recibida en edad de 0 a 5 años en la Consulta Externa de los pacientes atendidos con diagnóstico de asma y otras enfermedades en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos en el periodo 2018
3. Establecer la asociación entre el uso de antibióticos y la aparición de asma en edades escolares

1.6 Formulación de hipótesis o pregunta de investigación

1.6.1 Pregunta de investigación:

¿Existe asociación entre el uso de antibióticos en edades tempranas y el desarrollo de asma en edades escolares en los niños atendidos en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos?

1.6.2 Hipótesis positiva:

El uso de antibióticos en edades tempranas se relaciona con el desarrollo de asma en niños escolares atendidos en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos.

1.6.3 Hipótesis nula:

El uso de antibióticos en edades tempranas no se relaciona con el desarrollo de asma en niños escolares atendidos en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos.

Capítulo II

Marco teórico o conceptual

2.1 Aspectos teóricos del asma

2.1.1 Definición del concepto

El asma se define como una patología inflamatoria crónica de las vías respiratorias. La inflamación crónica se asocia con hiperreactividad de las vías respiratorias, respuesta exagerada de las vías respiratorias frente a factores desencadenantes específicos, como virus, alérgenos y ejercicio, lo que permite el desarrollo de episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión en el pecho y / o tos que pueden variar con el tiempo y la intensidad. Los episodios de síntomas generalmente se asocian con una obstrucción generalizada y variabilidad del flujo de aire dentro de los pulmones, esta condición generalmente es reversible espontáneamente o con un tratamiento apropiado para el asma, como un broncodilatador de acción rápida (35).

2.1.2 Etiopatogenia y factores de riesgo

La etiología de las enfermedades alérgicas puede ser multifactorial, debido a la combinación de factores genéticos y ambientales. El mecanismo principal del asma corresponde a una exagerada respuesta inmunológica de hipersensibilidad, la cual ha sido descrita como una respuesta de mediada por la inmunoglobulina de tipo E (IgE) (36). La respuesta es generada por agentes ofensivo, pueden ser alérgenos o agentes ambientales como contaminantes del aire, lo que da como resultado una presencia celular mayor de eosinófilos, mastocitos, linfocitos y citoquinas (37), causando daño epitelial de los bronquios e inflamación de las vías aérea, permitiendo así el desarrollo de la clínica del asma.

La musculatura lisa y su contractilidad alterada contribuyen a la presencia de síntomas en el asma y es la base que justifica el uso de drogas beta agonistas en esta enfermedad. El fenómeno que ocurre se denomina broncoconstricción y se debe a efectos de células inflamatorias, lo que genera reflejos neurales, se describen como broncoconstrictores potentes los mediados de eosinófilos, leucotrienos y mastocitos, C4, D4, E4 y la histamina (37). Los antecedentes de enfermedad atópica como fiebre del heno, eczema, entre otros, corresponden al factor más fuerte para desarrollar asma.

Existen otros desencadenantes como hiperventilación, cambios hormonales, ejercicio, trastornos emocionales, aire contaminado y enfermedad por reflujo gastroesofágico, todos estos corresponden a factores de riesgo ambientales.

Otros alérgenos y contaminantes se encuentran en interiores y exteriores que también deben ser considerados en el desarrollo del asma:

- Ácaros del polvo, caspa de animales, moho y cucarachas
- Tabaquismo durante el embarazo y luego del parto
- Humos, contaminación del tráfico y ozono en altos niveles
- Productos químicos

Beasley, Semprini y colaboradores realizaron un estudio en el año 2015 para reconocer los factores de riesgo y demostrar si es posible la prevención del asma; dentro de los factores de riesgo demográficos, desarrollo y estilo de vida están historia familiar, predisposición genética, urbanización, estilo de vida de altos ingresos, pre-termino, parto por cesárea, bajo peso al nacer y ganancia rápida de peso en la infancia. Las enfermedades infecciosas que se asociaron como factor de riesgo corresponden a infecciones por Virus sincicial respiratorio (VSR), Rinovirus y Pertussis. Dentro de las medicaciones están paracetamol, agonistas beta y el uso de antibióticos (38).

Los virus respiratorios, como la influenza y el VSR, causan daño citopático al epitelio de las vías respiratorias, promueven la producción de citoquinas inflamatorias y quimiocinas, y aumentan la exposición de alérgenos, microorganismos patógenos e irritantes a las células presentadoras de antígenos. Las infecciones virales también pueden inducir la liberación de mediadores epiteliales como la linfopoyetina del estroma tímico, interleucina (IL) 25 y IL-33 (39). A su vez, la producción de IL-25, IL-33 y linfopoyetina del estroma tímico en las células epiteliales puede propagar la eosinofilia y estimular las respuestas de las células auxiliares T tipo 2 (Th2), aumentando la liberación de IL-4, IL-5 e IL-13, citoquinas alérgicas que se sabe que promueven el asma (40). Las infecciones por VSR en la vida temprana se asocia con un mayor riesgo de desarrollar asma luego de los 18 años (41).

Harju, Keski-Nisula y colaboradores en el año 2016 realizaron un estudio para evaluar la asociación entre el tabaquismo materno y paterno durante el embarazo y el desarrollo de asma, el

estudio fue retrospectivo y utilizó 39,306 mujeres que dieron a luz entre 1989 y 2006. El estudio demostró que el riesgo aumentó significativamente si ambos padres fumaron (aOR 3.7; 95% CI 3.2-4.4) (42), el abandono del hábito tabáquico paterno se asoció con menor riesgo de asma infantil (aOR 0.3-0.4). Un estudio más reciente informó que fumar en pipa de agua durante el embarazo también está relacionado con asma en niños (43).

Existe otro grupo de pacientes con asma que se diferencian con asma de tipo ocupacional, esta enfermedad corresponde a la enfermedad más prevalente en los países industrializados que afecta a los adultos, se debe a un entorno laboral particular que ocasiona hipersensibilidad y en consecuencia a eso limitación del flujo de aire. Este tipo de asma tiene impacto no solo en la salud de los trabajadores, sino también tiene un impacto socioeconómico para sus empleadores y la sociedad (44).

2.1.3 Sintomatología

Los síntomas más comunes del asma infantil son la tos y la sibilancia, también se han reportado opresión de pecho, dolor de pecho y falta de aliento. Aproximadamente el asma afecta al 80% de niños antes de los cinco años de edad. Puede existir sintomatología nocturna que pueden generar fatiga y bajo rendimiento escolar.

2.1.3.1 Tos

Representa un reflejo protector que quiere liberar las vías respiratorias del contenido extraño patológico, de sustancias irritantes, secreción bronquial, productos inflamatorios y productos de congestión circulatoria. La tos tiene tres fases: (1) Inspiración profunda, (2) Espiración cuando la glotis está cerrada y (3) Jadeo rápido de aire con la glotis abierta. La tos es, por lo tanto, no sólo la reacción de defensa fisiológica, sino un síntoma de una enfermedad (45). La tos crónica pediátrica (es decir, la tos en niños menores de 15 años) se define como una tos diaria que dura más de 4 semanas (46).

La sospecha de asma en infantes aumenta en presencia de tos nocturna, tos estacional, exposición a agentes específicos (Alérgenos, ejercicio, aire frío, reír o llorar) o duración de la tos mayor a 3 semanas. Las sibilancias existen en conjunto con la tos, sin embargo, la tos corresponde en la mayoría de los casos a la única queja de presentación (47). Chen, Peng y colaboradores

analizaron la tos crónica en niños de 5 años o menos, en el estudio participaron 85 casos y fueron observados durante un año (2015-2016), la distribución etiología de los 85 casos fueron: 27 casos tenían tos variante de asma (31,8%), 32 los casos tenían síndrome de tos en las vías respiratorias superiores (37.6%), 16 casos tenían tos después de la infección (18.8%), 3 casos tuvieron tos por reflujo gastroesofágico (3.5%), 2 casos tuvieron tos alérgica (2.4%) y 5 casos tuvieron causas desconocidas de tos (5.9%) (48). Con estos resultados se busca optimizar los niveles de diagnóstico y tratamiento de los pediatras para la tos crónica no específica en niños pequeños. La tos puede ser cortante, seca, puede o no ser productiva con esputo blanquecina o claro, el cual puede ser rico en células eosinofílicas (45).

2.1.3.2 Sibilancias

Las sibilancias generalmente se asocian con una obstrucción del flujo de aire y son fundamentales para el diagnóstico de asma. En niños mayores, la obstrucción y reversibilidad del flujo de aire se pueden documentar objetivamente en espirometrías o mediciones de flujo máximo, pero las mediciones de la función pulmonar en niños menores de 4 a 5 años generalmente no son factibles en la práctica clínica (49). Las sibilancias pueden ser polifónicas, lo que refleja heterogeneidad en la distribución de la vía aérea afectada, cuando existe mayor compromiso las sibilancias pueden oírse en ambos tiempos respiratorios: inspiración y espiración. La obstrucción de la vía aérea central en el asma puede producir una sibilancia monofónica espiratoria severa. Si existe un silbido monofónico inspiratorio se debe sospechar una obstrucción de la vía aérea superior, por ejemplo, disfunción de cuerdas vocales, lo que genera un sonido llamado estridor, el cual corresponde al único sonido audible durante una exacerbación. La aparición temprana de sibilancias se asocia con una función pulmonar inferior en la adolescencia y la presencia de atopia se asocia con asma persistente (50).

2.2 Diagnóstico

El diagnóstico de asma se logra mediante la obtención de antecedentes de síntomas crónicos o intermitentes del asma más la presencia de sibilancias en el examen físico y pruebas de función de pulmonar. La confirmación de la enfermedad se basa en:

- Demostrar limitación variable del flujo de aire espiratorio, mediante espirometría preferiblemente
- Documentar la presencia de obstrucción reversible
- Excluir diagnósticos alternativos

La espirometría con pruebas de reversibilidad del broncodilatador continúa siendo el pilar de las pruebas diagnósticas de asma para niños. La repetición del ensayo en diversos puntos de tiempo puede ser mandatorio para reafirmar la obstrucción de la vía aérea y su variabilidad (51). La demostración de inflamación eosinofílica, por medio de la medición fraccional de óxido nítrico exhalado, o atopia, puede ser un apoyo para los pacientes con asma atópica.

2.3 Estadística del asma a nivel mundial

De acuerdo a un informe generado por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), 1 de cada 13 personas tiene asma. Afecta a 25.7 millones de estadounidenses, incluidos 7.0 millones de niños menores de 18 años (52). El CDC reportó en el 2016 un total de 6,132 niños <18 años, lo que corresponde a 8,3 por ciento de afectados en Estados Unidos, esto correspondió a 767 afectados de 0-4 años, 4,141 afectados de 5-14 años y 2,085 afectados de 15 a 19 años. El asma se presentó mayormente en niños afectando a 3,461 de ellos. Del total de niños <18 años 2,687 eran blancos, 1,561 negros, 1,233 hispanos, 236 puertorriqueños y 760 mexicanos (52). Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 235 millones de personas padecen asma, corresponde a la enfermedad crónica más común en niños (53). El asma no es solo un problema de salud pública para los países de altos ingresos: ocurre en todos los países, independientemente del nivel de desarrollo. Más del 80% de las muertes por asma ocurren en países de ingresos bajos y medios bajos (53). La incidencia anual de asma ocupacional es aproximadamente de 12 a 170 casos por millón de trabajadores. La prevalencia se informa del 5% al 15% en muchas industrias diferentes (36).

2.4 Estadística del asma en Ecuador

En Ecuador no existen datos actualizados acerca de esta patología, en el año 2010 se registraron 3.275 casos de asma. Esta enfermedad afecta el 10% de la población pediátrica ecuatoriana, entre los 13 y 14 años, según el INEC. En cuanto a crisis asmática en Ecuador, la

causa más común corresponde a las infecciones respiratorias, que afectan a unos 100.000 ecuatorianos, de los cuales la mayoría son niños (29). De acuerdo con estadísticas del Hospital Neumológico Alfredo J. Valenzuela en el año 2011 se registraron 1882 casos de asma de forma ambulatoria, esto representó el 12.8% del total de sus pacientes atendidos en ese año. (30).

2.5 Antibióticos y el microbioma intestinal humano

La diversidad de la microbiota intestinal empieza a desarrollarse desde que él bebe está dentro del útero, existen teorías que sugieren que los fetos humanos se desarrollan dentro de un ambiente estéril, sin embargo, estudios han revelado la presencia de microorganismos en el líquido amniótico, membranas fetales, cordones umbilicales, placentas, y meconio (54,55). Varios estudios mencionan que el primer contacto del neonato con el ambiente moldea la forma de la composición de la microbiota como ocurre durante el parto, los bebés nacidos por vía vaginal adquieren la flora propia del canal de parto, en el cual están presentes *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia spp* (56), mientras que los bebés nacidos por cesárea adquieren las comunidades bacterianas presentes en la piel, tales como *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium spp* (57). Un metanálisis mostró que el parto por cesárea puede ser un factor de riesgo para rinitis alérgica, asma, hospitalización por asma y alergia a los alimentos (58,59), y varios estudios señalan la colonización de microbios gastrointestinales retardada y alterada como un posible factor etiológico (10).

Normalmente, el intestino mantiene un delicado equilibrio con los miles de millones de bacterias que viven en su interior. La composición del microbioma puede afectarse rápidamente por exposición a antibióticos, por medio de la selección de patógenos. Existen microorganismos denominados mutualistas, los cuales cumplen funciones fisiológicas en el cuerpo humano como la homeostasis inmune y metabólica. El microbioma humano está demasiado expuesto a los antibióticos, debido, no solo a su uso médico, sino también a su utilización en animales de granja y cultivos (60).

Los antibióticos funcionan eliminando las bacterias, pero no pueden distinguir entre las bacterias mutualistas propias de la flora, de las patógenas. En el momento que se altera el equilibrio natural de la flora intestinal se puede desencadenar heces sueltas y diarrea. La diarrea asociada con antibióticos es más común cuando se prescribe más de un antibiótico, período prolongado de uso,

dosis altas del medicamento y un potente espectro del antibiótico. Ocasionalmente, incluso un antibiótico leve de espectro estrecho puede causar cambios en el intestino.

Los antibióticos de espectro ampliado afectan alrededor del 30% de las bacterias en la comunidad intestinal, lo que causa descensos rápidos y significativos en la riqueza, diversidad y uniformidad taxonómicas (61), estas lesiones pueden regresar a su composición semejante a la original, pero la mayoría de veces pueden permanecer meses o años (61).

En edades tempranas el microbioma se ve afectado por la exposición temprana a los antibióticos, Fouhy estudio el microbioma de los bebés que usaron ampicilina y gentamicina por vía parenteral en los primeros días de vida y reportó efectos durante la primera semana y los dos meses posteriores a su uso, la exposición redujo la composición de *bifidobacterias* y aumentó el número de *proteobacterias* en el microbioma (62). El microbioma intestinal del bebé sufre cambios dramáticos durante los primeros 2 años de vida. La adquisición y el desarrollo del microbioma pueden verse influidos por numerosos factores, y el tratamiento con antibióticos se ha sugerido como uno de los más significativos.

2.6 Microbioma intestinal y asma

El microbioma es vital para el desarrollo del sistema inmunológico y la homeostasis. Los cambios en la composición y función microbiana, denominados disbiosis, en el tracto respiratorio y en el intestino, se han relacionado recientemente con alteraciones en las respuestas inmunitarias y con el desarrollo de enfermedades en los pulmones. Existe una extensa bibliografía que documenta el papel de los microbios intestinales en la salud y se sabe que las perturbaciones en el microbioma intestinal tienen consecuencias fisiológicas indirectas en sitios anatómicos remotos, incluido el pulmón (63). Esta interferencia entre el intestino y los pulmones se ha denominado eje intestino-pulmón, que destaca la interconexión entre la función intestinal y pulmonar.

En un estudio realizado en Estados Unidos en el año 2016, participaron 298 niños entre 1 a 11 meses de edad, el estudio consistió en recoger muestras de heces y valorarlas por medio de secuenciación del ARNr 16S para relacionar la disbiosis intestinal de los neonatos con la disfunción de células T CD4+ asociada con atopia infantil, se dividieron a los neonatos en 3 grupos de acuerdo al tipo de microorganismos encontrados (NGM1-3), se demostró que el grupo NGM3

mostró mayor número de hongos (*Candida* y *Rhodotorula*) y una disminución de *Bifidobacterium*, *Akkermansia* y *Faecalibacterium*, lo que daba lugar a un metaboloma fecal distinto enriquecido para metabolitos proinflamatorios, teniendo así un mayor riesgo de desarrollo de asma en edades posteriores (64).

Otro estudio tuvo como objetivo comparar el microbioma intestinal de 319 sujetos inscritos en el Estudio Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD), el estudio demostró que los bebés con riesgo de asma exhiben disbiosis microbiana intestinal transitoria durante los primeros 100 días de vida. La abundancia relativa de género bacteriano *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* y *Rothia* se redujo significativamente en los pediátricos con riesgo de asma bronquial, y se asoció con la aparición de sibilancias atópicas en los mismos (36).

Esta reducción en los taxones bacterianos fue acompañada por niveles reducidos de acetato fecal y desregulación de los metabolitos enterohepáticos. Los investigadores realizaron la inoculación de ratones libres de gérmenes con estos cuatro taxones bacterianos y observaron que mejoró la inflamación de las vías respiratorias en su progenie adulta, lo que demuestra el papel causal de estos taxones bacterianos para evitar el desarrollo del asma (65). Los investigadores concluyen el estudio mencionando que los resultados mejoran el potencial de futuros diagnósticos y terapias basadas en microbios, potencialmente en forma de probióticos, para prevenir el desarrollo de asma y otras enfermedades alérgicas relacionadas en los niños.

Abrahamsson, Jakobsson, Andersson, Björkstén, Engstrand, Jenmalm, mediante un estudio evaluaron la diversidad microbiana y caracterizaron las bacterias dominantes en las heces durante el primer año de vida en relación con la prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en la edad escolar, obtuvieron como resultado que los niños que desarrollaron asma tenían una menor diversidad de el microbioma total que los niños no asmáticos (66).

Trompette y otros investigadores demostraron que el contenido de fibra fermentable en la dieta cambia la composición del microbioma intestinal y pulmonar, en particular altera la proporción de *Firmicutes* a *Bacteroidetes*. El microbioma intestinal metaboliza la fibra y; en consecuencia, aumenta la concentración de ácidos grasos de cadena corta (SCFA, en inglés short-chain fatty acids) en circulación. En el estudio los ratones alimentados con una dieta alta en fibra tenían un aumento de los niveles circulantes de SCFA y estaban protegidos contra la inflamación

alérgica en el pulmón, mientras que una dieta baja en fibra disminuye los niveles de SCFA y aumentó la enfermedad alérgica de las vías respiratorias. El tratamiento de ratones con propionato de SCFA provocó alteraciones en la hematopoyesis de la médula ósea que se caracterizaron por la generación mejorada de precursores de macrófagos y células dendríticas (CD) y la subsiguiente siembra de los pulmones por CD con alta capacidad fagocítica (67).

El tamaño y las funciones del conjunto de las células T reguladoras (Treg) murinas están regulados por los SCFA, principalmente acetato, propionato y butirato, producidos en el intestino por la fermentación bacteriana anaerobia de fibra dietética no digerible (68). La suplementación de la dieta de ratones con SCFA revierte la inflamación alérgica pulmonar. Los SCFA dietéticos también pueden proteger del asma a través de mecanismos separados de la inducción de Treg. Las dietas altas en fibra aumentan los niveles de SCFA circulantes y aumentan la infiltración de células dendríticas en los pulmones de los ratones (67). En otro estudio realizado en ratones, Thorburn y su equipo investigador demostraron que la alimentación con alto contenido de fibra o acetato conduce a una marcada supresión de la enfermedad alérgica de las vías respiratorias (AAD, un modelo para el asma humana), debido que mejora el número y la función de células T reguladoras. Por lo tanto, la dieta que actúa sobre el microbioma intestinal influye profundamente en las respuestas de las vías respiratorias y puede representar un enfoque para prevenir el asma, incluso durante el embarazo (69).

2.7 Marco conceptual

2.7.1 Asma:

Enfermedad crónica que compromete a las vías respiratorias, las cuales son conductos que trasladan el aire desde fuera hacia dentro de los pulmones. Estas vías respiratorias se inflaman en las personas con asma. La inflamación hace que las vías respiratorias sean muy sensibles y los tubos a menudo reaccionan a los alérgenos o irritaciones. No hay cura para el asma. Pero con el diagnóstico adecuado, la medicación y un plan de control del asma, los síntomas pueden controlarse (70).

2.7.2 Atopia:

Término que describe la predisposición genética a desarrollar enfermedades alérgicas como el asma, la rinitis alérgica y el eccema o dermatitis atópica. La atopia se asocia típicamente con una mayor respuesta inmune a los alérgicos comunes, especialmente a los alérgenos inhalados y los alérgenos alimentarios (71).

2.7.2 Alérgeno:

Un alérgeno es una sustancia generalmente inofensiva capaz de desencadenar una respuesta que comienza en el sistema inmunológico y provoca una reacción alérgica (72).

2.7.3 Microbioma:

Se refiere a los genomas colectivos de los microbios (compuestos de bacterias, bacteriófagos, hongos, protozoos y virus) que viven dentro y sobre el cuerpo humano (73).

2.7.4 Antibiótico:

También conocido como antibacteriano, son medicamentos que destruyen o ralentizan el crecimiento de las bacterias (74).

2.7.5 Disbiosis:

La disbiosis es cualquier perturbación del contenido microbiano normal que podría interrumpir la relación simbiótica entre el huésped y los microbios asociados (75).

2.8 Marco legal

2.8.1 Constitución de la República del Ecuador

En Ecuador, la salud es un derecho garantizado por el Estado según indica la Constitución Política de 2008, existen dos artículos relevantes al tema de estudio los cuales son:

Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.

Art 361.- El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector. Con respecto a los niños la Constitución explica lo siguiente “El Estado adoptará, entre otras, las siguientes medidas que aseguren a las niñas, niños y adolescentes: atención a menores de seis años, que garantice su nutrición, salud, educación y cuidado diario en un marco de protección integral de sus derechos”. El Estado Ecuatoriano está 30 empeñado en aumentar la tasa de lactancia materna, basándose en la premisa de una alimentación sin costos, pero de un carácter nutritivo enorme.

2.8.2 Ley orgánica de salud

La Ley Orgánica de Salud en Ecuador, norma los principios para el adecuado funcionamiento del Sistema Nacional de Salud, los mismos que son respetados por entidades públicas y privadas. Son de relevancia los siguientes artículos:

Art. 4.- La autoridad nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de esta Ley; y las normas que dicte para su plena vigencia serán obligatorias.

Art. 7.- Por documentos que contienen información de salud se entienden: historias clínicas, resultados de exámenes de laboratorio, imagenología y otros procedimientos, tarjetas de registro de atenciones médicas con indicación de diagnóstico y tratamientos, siendo los datos consignados en ellos confidenciales.

El uso de los documentos que contienen información de salud no se podrá autorizar para fines diferentes a los concernientes a la atención de los/las usuarios/as, evaluación de la calidad de los servicios, análisis estadístico, investigación y docencia. Toda persona que intervenga en su elaboración o que tenga acceso a su contenido, está obligada a guardar la confidencialidad respecto de la información constante en los documentos antes mencionados.

La autorización para el uso de estos documentos antes señalados, es potestad privativa del/a usuario/a o representante legal. En caso de investigaciones realizadas por autoridades públicas competentes sobre violaciones a derechos de las personas, no podrá invocarse reserva del artículo 31 de accesibilidad a la información contenida en los documentos que contienen información de salud.

Capítulo III

Metodología

3.1 Diseño de la investigación

Es un estudio observacional retrospectivo de carácter descriptivo de enfoque cuantitativo de casos y controles que se realizó por medio de revisión de historias clínicas de los pacientes del área de pediatría del Hospital del Norte de Guayaquil Los Ceibos.

3.2 Lugar de investigación

Esta investigación se realizó en el Hospital del Norte de Guayaquil Los Ceibos, el cual se encuentra localizado en la ciudad de Guayaquil, provincia del Guayas, República del Ecuador, la dirección

de la institución es Av. del Bombero, Km 6.5 Vía a la Costa, este hospital pertenece al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS).

3.3 Variables:

1. Edad
2. Sexo
3. Asma
4. Enfermedad que justifica el uso de antibiótico
5. Uso de antibióticos
6. Familia del antibiótico
7. Tratamiento completo de la infección
8. Edad de utilización de antibióticos

3.4 Operalización de variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de medición	Instrumento de medición	Es
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo desde su nacimiento	Tiempo que ha vivido desde su nacimiento los pacientes con asma	6-8 (0) 8,1-10 (1) 10,1-12 (2)	Ordinal	Historia clínica/Observación	Fr po
Sexo	Condición orgánica que distingue a hombres de las mujeres	Condición orgánica que distingue a hombres de las mujeres con diagnóstico de asma	Femenino (0)	Nominal	Historia clínica/Observación	Fr po

			Masculino (1)			
Asma	Patología inflamatoria crónica de las vías respiratorias e hiperreactividad bronquial frente a factores desencadenantes como virus, alérgenos y ejercicio, lo que permite el desarrollo de episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión en el pecho y / o tos que pueden variar con el tiempo y la intensidad.	Patología inflamatoria crónica de las vías respiratorias e hiperreactividad bronquial frente a factores desencadenantes como virus, alérgenos y ejercicio, lo que permite el desarrollo de episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión en el pecho y / o tos que pueden variar con el tiempo y la intensidad en pacientes de 6 a 12 años.	No (0) Si (1)	Nominal	Historia clínica/Observación	Fr po
Enfermedad que justifica el uso de antibiótico	Alteración leve o grave del funcionamiento normal de un organismo o de alguna de sus sistemas o partes debido a una causa interna o externa que tiene la necesidad de uso de sustancia capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida.	Alteración leve o grave del funcionamiento normal de un organismo o de alguna de sus sistemas o partes de un paciente pediátrico debido a una causa interna o externa que tiene la necesidad de uso de sustancia capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida.	Respiratoria (0) Gastrointestinal (1) Dermatológica (2) Sistema nervioso central (3) Urinario (4) Renal (5)	Nominal	Historia clínica/Observación	Fr po
Uso de Antibiótico	Sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida.	Sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida utilizada en pacientes de edad temprana.	No (0) Si (1)	Nominal	Historia clínica/Observación	Fr po
Edad de utilización de antibiótico por	Primer momento en el tiempo que ha utilizado un antibiótico una persona u otro ser vivo desde su nacimiento	Primer momento en el tiempo que ha	1-1 (0) 1,1-2 (1) 2,1-3 (2)	Nominal	Historia clínica/Observación	Fr po

primera vez		utilizado un antibiótico el paciente pediátrico control o caso desde su nacimiento	3,1-4 (3) 4,1-5 (4)			
Familia de Antibiótico	Agrupaciones de acuerdo a metabolismo de fármacos bactericida o bacteriostático contra microorganismos	Agrupaciones de acuerdo a metabolismo de fármacos bactericida o bacteriostático contra microorganismos empleados en edades tempranas	Penicilinas (0) Cefalosporinas (1) Macrólidos (2) Benzimidazoles (3)	Nominal	Historia clínica/Observación	Fr po
Tiempo de uso del antibiótico	Tiempo en días en que se utilizó la sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos	Periodo de tiempo en días que dura el tratamiento de antibióticos	Valor	Numérica	Historia clínica/Observación	M

3.5 Población y muestra, criterios de inclusión, criterios de exclusión

3.5.1 Población:

El universo de esta investigación lo constituyen todos los pacientes entre 6 a 12 años atendidos en el área pediátrica en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos.

3.5.2 Muestra:

Se seleccionó una muestra compuesta por casos y controles a partir de la población estudiada. La selección de los mismos se definió según criterios de inclusión y exclusión que se describen a continuación:

3.5.3 Criterios de inclusión

- Diagnóstico de asma según el CIE-10 código J450 y J45 de la consulta externa del hospital
- Pacientes controles con código según CIE-10 A010-Z988
- Registro de constancia de utilización de antibióticos en los pacientes de 0 a 5 años de edad

3.5.4 Criterios de exclusión

- Inmunodeficiencias evidenciadas en registros clínicos
- Pólipos nasales evidenciadas en registros clínicos
- Disfunción de cuerdas vocales evidenciadas en registros clínicos
- Registros o datos clínicos incompletas

3.5.5 Definición de casos y controles

Se denominó como caso a todos los pacientes con diagnóstico de asma, realizando pareamiento por edad y sexo con los controles especificados con códigos CIE-10 anteriormente, los cuales son los pacientes que no tienen asma con una variabilidad de edad de más menos seis meses.

3.5.6 Descripción de los instrumentos, herramientas y procedimientos de la investigación

El análisis de las características clínicas basadas en las variables se obtuvo de las historias clínicas. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes, se aplicaron además

medidas de tendencia central y dispersión (Media y DS) para las variables cuantitativas. La comparación de proporciones entre grupo se llevó a cabo mediante el test de McNemar. Se compararon los promedios para cuantitativas mediante prueba de wilcoxon o test T para muestras pareadas, según la cantidad de grupos en los que se desee comparar los promedios, considerando un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Se utilizará una tabla de contingencia con una prueba exacta de Fisher y encontrando una relación etiológica Odd ratio para valorar la existencia de la asociación entre uso de antibióticos y la población de pacientes pediátricos del Hospital General del Norte de Guayaquil, Los Ceibos.

El pareamiento de casos y controles se designará de forma aleatoria en proporción de 1:1 mediante el software estadístico MedCalc versión 2019.

Con la información obtenida se realizará una base de datos en Excel 2016 y posteriormente será extrapolado al programa estadístico IBM SPSS 24, donde se realizará:

- Análisis descriptivo
 - o Frecuencia
 - o Porcentaje
 - o DS
 - o Promedios
- Análisis de asociación
 - o Test de McNemar

El test de McNemar fue utilizado para saber si la distribución del uso de antibióticos fue diferente entre casos y controles. Este test se utilizó porque el diseño del estudio se basa en muestras dependientes.

3.6 Método de recolección de datos:

Los datos se recolectaron por medio de revisión de las historias clínicas de pacientes a través del sistema AS400 en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, provincia del Guayas.

3.6.1 Alcance

El alcance del trabajo de investigación de tipo analítico correlacional, ya que se identificaron diversas variables.

3.6.2 Periodo de investigación

El trabajo de investigación se realizará de abril 2019-mayo 2019

3.7 Recursos utilizados

3.7.1 Recursos materiales

- Laptop con procesador de texto Microsoft Word 2016 y Microsoft Excel 2016
- Programa IBM SPSS Statistics 24
- Insumos de oficina

3.7.2 Recursos humanos

- Autor de trabajo de investigación
- Revisor asignado por Institución de Educación Superior
- Tutor de trabajo asignado
- Tutor hospitalario

3.7.3 Recursos económicos

USD \$300,00 que fueron usados para gastos de movilización hacia el lugar donde se realizó la investigación y comprar los insumos de oficina

3.8 Aspectos legales

El estudio ha sido revisado y aprobado por el Consejo Superior de la Universidad Espíritu Santo, al igual que el Área General de Investigación del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos (Anexo 1,2).

3.9 Aspectos éticos

Este estudio es de tipo observacional, sin presentar ningún tipo de intervención directa por parte del autor en las historias clínicas de los pacientes incluidos, por tal motivo no existe conflicto ético durante su elaboración. La información recolectada sobre los pacientes será estrictamente confidencial. No se examinarán ni se revisarán las historias clínicas sin aceptación del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos. No se revelarán ningún tipo de informe que pudiera perturbar a la integridad de los pacientes, o revele su identidad de manera alguna. Los datos tienen como única función aportar al conocimiento científico, sin fin de beneficio o lucro, cuyo máximo propósito es netamente académico.

En la realización del trabajo de investigación se respetarán los principios bioéticos de no maleficencia, beneficencia, justificación y autonomía. Debido a que este estudio es de tipo retrospectivo y observacional no se usó el consentimiento informado de los pacientes, sin embargo, se obtuvo la autorización de las autoridades hospitalarias de las áreas correspondientes para el acceso a las historias clínicas y recolección de datos de los pacientes durante el año 2018.

Capítulo IV

4.1 Resultados

Esta investigación fue diseñada como un estudio caso-control. Los casos (n=183) del presente estudio fueron elegidos de la base de datos de niños diagnosticados con asma, basados en el código CIE-10 de la historia clínicas y atendidos en el área de pediatría del **Hospital General**

del Norte de Guayaquil Los Ceibos, Periodo 2018. La edad de los niños incluidos en este estudio se limitó a un rango de edades entre los 6 a los 12 años.

Los controles (n=183) fueron seleccionados de entre los pacientes de la misma base de datos que fueron atendidos por otra causa diferente al asma y cualquier cuadro respiratorio bajo la clasificación CIE-10, esto con el fin de minimizar el riesgo de sesgo de selección. Los casos y controles fueron pareados en proporción 1:1 por edad (± 2) y sexo.

La prueba de McNemar se utilizó para evaluar la asociación entre la exposición a antibióticos y el riesgo de asma de manera univariada. Se ajustaron los modelos no ajustados para obtener los OR con los intervalos de confianza al 95%. Se utilizó la versión 24 de SPSS (Chicago, IL, EE. UU.), para el análisis de los datos gracias al cual se generaron tablas y gráficos. Se definió como un resultado significativo un valor $p < 0.05$ para todos los análisis.

4.2 Características demográficas y uso de antibióticos en los casos y controles

Debido a que se encontró una gran variabilidad en el rango de edades, y para evitar sesgos en el estudio se calculó la diferencia de edad entre casos y control usando pareamiento en proporción 1:1 por edad (± 2) y sexo.

Con respecto a las características epidemiológicas de los sujetos de estudio, la muestra total del estudio 231 corresponden a pacientes de sexo masculino y 135 al sexo femenino, lo cual corresponde al 63,1% y 36,9% respectivamente. Del total de pacientes 187 tuvieron entre 6 a 8 años, 80 tuvieron entre 9 a 10 años y 89 tuvieron entre 11 a 12 años.

Se presenta a continuación una tabla con las características principales de la muestra. en lo referente a la edad de la muestra 98 de los pacientes que se incluyeron en el estudio están en el rango de edades de 6 a 8 años, correspondiendo al 53,6%, siendo la mayoría. La diferencia de edad entre los casos y controles fue de más menos 2 años para que no exista sesgo en el estudio, la cual fue calculada mediante programa estadístico MedCalc. En la siguiente tabla se muestran las características demográficas entre los casos y controles y el total de la muestra. Se muestran entre paréntesis los porcentajes (Tabla 1).

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES	TOTAL	CASOS	CONTROLES
------------------------------------	--------------	--------------	------------------

SEXO	FEMENINO	135 (36,9)	67 (36,6)	68 (37,2)
	MASCULINO	231 (63,1)	116 (63,4)	115 (62,8)
CATEGORÍAS DE EDAD	6 A 8 AÑOS	187 (53,8)	99 (54,1)	98 (53,6)
	9 A 10 AÑOS	80 (21,9)	44 (24)	36 (19,7)
	11 A 12 AÑOS	89 (24,3)	40 (21,9)	49 (26,8)

Tabla 1. Características demográficas entre los casos y controles y el total de la muestra.

A continuación, se presenta un gráfico en el cual se describe el uso de antibióticos entre la muestra estudiada. El 43% de los pacientes estudiados en la muestra reportaron el haber utilizado antibioticoterapia antes de los 5 años (Figura 1).

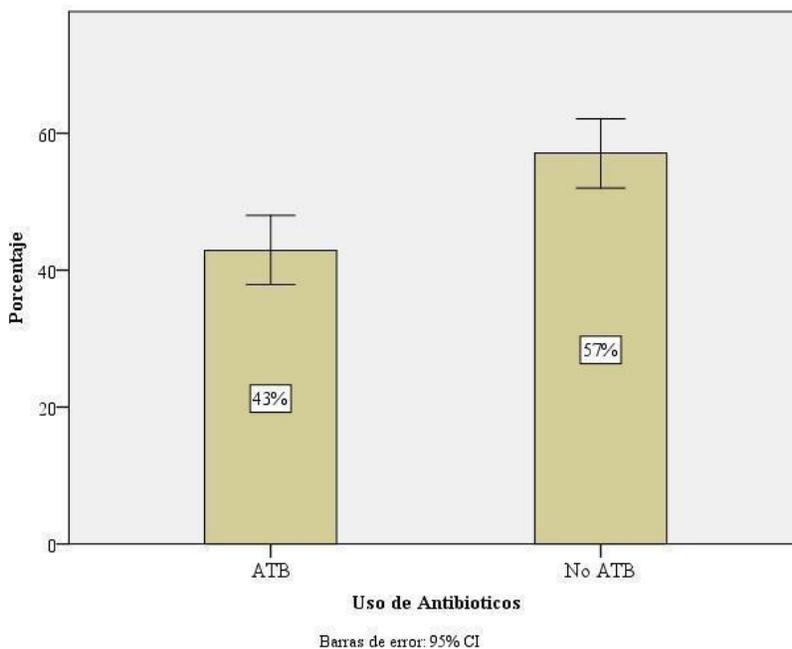


Figura 1. Diagrama de barras que demuestra la distribución de la exposición a antibióticos de la población de casos de estudio

Del total de los casos analizados en este estudio, el 43% de los pacientes presentaron una exposición a diferentes antibióticos en edades menores a los cinco años. De los 183 casos, 118 usaron tratamientos antibióticos, de los cuales la amoxicilina + IBL (Ácido clavulánico) fue el

suministrado con mayor frecuencia (28,8%), seguido del antibiótico metronidazol (%), seguido de cefalosporina de segunda generación en un 13,6% y 12,7% respectivamente (Tabla 2).

Albendazol	11	9,3%
Amoxicilina	4	3,4%
Amoxicilina + IBL	34	28,8%
Ampicilina	1	0,8%
Ampicilina + Sulbactam	4	3,4%
Cefalosporina de 2da Generación	15	12,7%
Ceftriaxona	1	0,8%
Clotrimoxazol	8	6,8%
Dicloxacilina	3	2,5%
Gentamicina	1	0,8%
Macrólidos	11	9,3%
Metronidazol	16	13,6%
Metronidazol + Albendazol	7	5,9%
Nitazoxanida	1	0,8%
Penicilina	1	0,8%

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de los antibióticos usados por los pacientes con asma (casos).

Distribución de las comorbilidades que justificaron la exposición a antibióticos de la población de casos de estudio

Entre los 183 casos seleccionados se identificaron 121 comorbilidades, dentro de las cuales la más prevalente fue la infección aguda de vías respiratorias superiores (38%), seguido de la parasitosis intestinal (30,6%) y las infecciones de vías respiratorias bajas (11,6%) (Figura 2), existe coherencia entre la comorbilidad y el plan antibiótico utilizado.

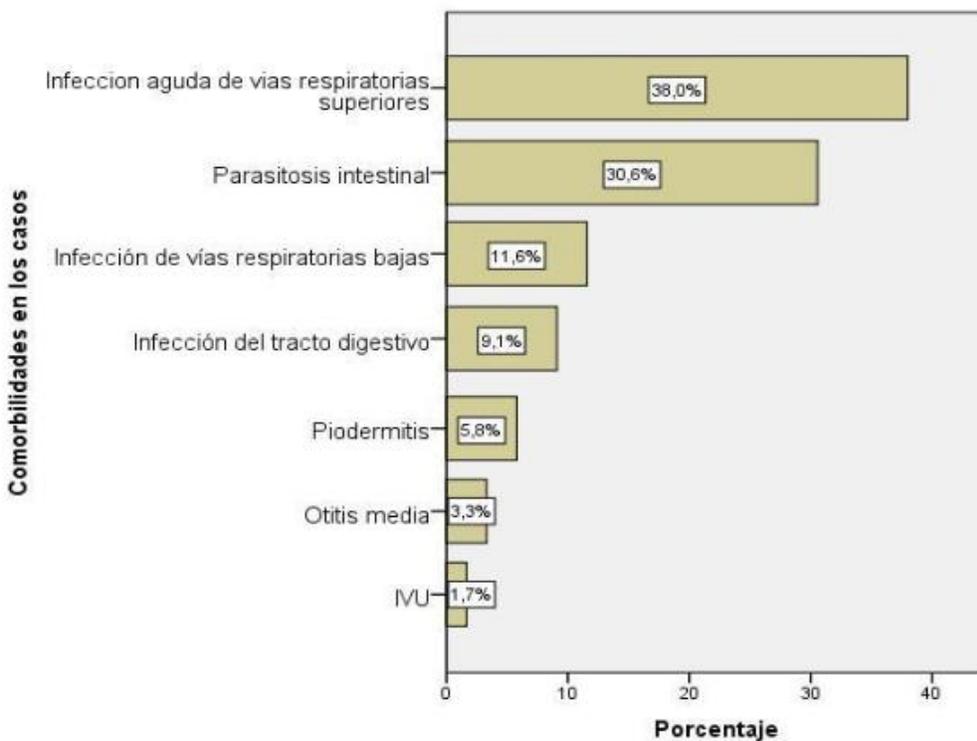


Figura 2. Diagrama de barras con el porcentaje de las causas para el uso de ATB de los pacientes con asma (casos).

Exposición a antibióticos de la población de controles

Entre los 183 casos, se seleccionaron controles mediante programa estadístico MedCalc con una diferencia de edad de más menos 2 años. De estos últimos, 46 utilizaron algún antibiótico, siendo la amoxicilina el medicamento más frecuentemente usado (34,8%), seguido de metronidazol y cefalosporinas en un mismo número y porcentaje (17,4%) (Tabla 3).

Amikacina	1	2,2%
Amoxicilina	16	34,8%
Ampicilina	5	10,9%
Cefalosporina	8	17,4%
Cotrimoxazol	2	4,3%
Dicloxacilina	1	2,2%
Macrólidos	5	10,9%
Metronidazol	8	17,4%

Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de los antibióticos usados por los controles.

En el siguiente diagrama de barras se describen en porcentajes los antibióticos utilizados por los controles, de los cuales el más utilizado fue la amoxicilina, seguido de cefalosporina y metronidazol (Figura 3).

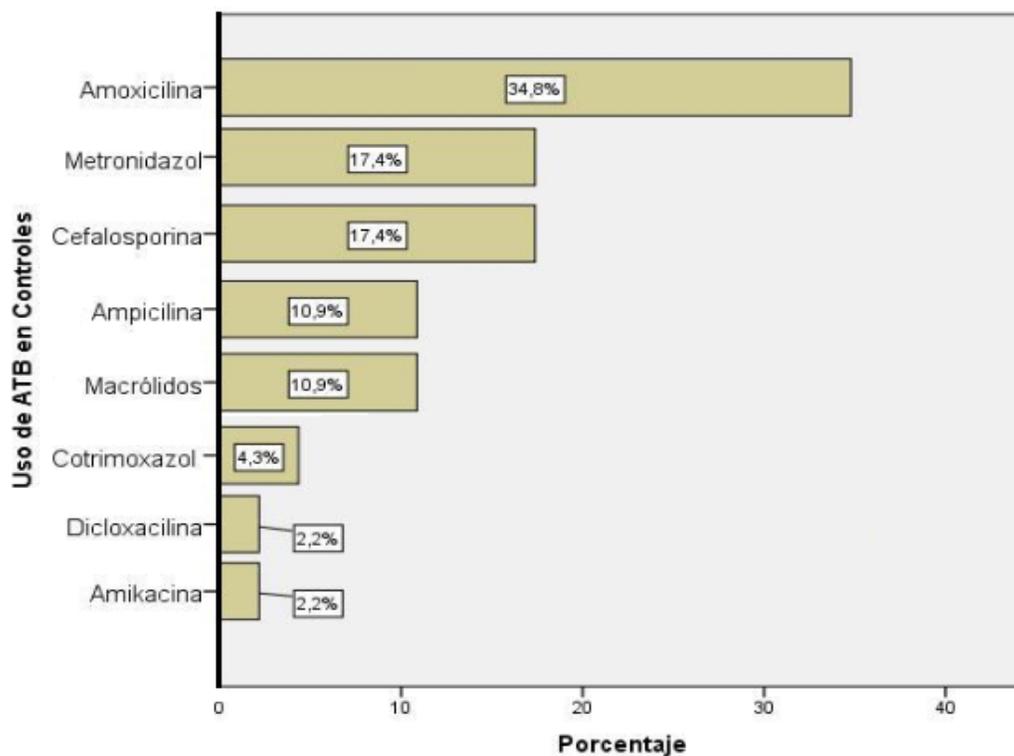


Figura 3. Diagrama de barras con el porcentaje de los antibióticos usados por los controles

En la siguiente tabla se describen las comorbilidades que justificaron el uso de terapia antibiótica los controles, los cuales fueron 46, de los cuales 23 de estos presentaron infección aguda de vías respiratorias superiores con, lo cual representó el 50% del total, seguido de parasitosis intestinal e infección de vías respiratorias bajas, con un 17,4% y 15,2% respectivamente.

Controles		Frecuencia	Porcentajes
Causales de uso de ATB		N = 46	
	Infección aguda de vías respiratorias superiores	23	50,0%
	Infección de vías respiratorias bajas	7	15,2%
	Infección del tracto digestivo	5	10,9%

	IVU	1	2,2%
	Otitis media	1	2,2%
	Parasitosis intestinal	8	17,4%
	Piodermitis	1	2,2%

Tabla 4. Frecuencia y porcentaje de las patologías para las que se prescribieron ATB en los controles.

En el siguiente diagrama de barras se representan las comorbilidades que justificaron el uso de terapia antibiótica los controles, de los cuales el 50% fue por infección aguda de vías respiratorias superiores, seguido de parasitosis intestinal e infección de vías respiratorias bajas, con un 17,4% y 15,2% respectivamente (Figura 4). Lo cual guarda relación con la terapia antibiótica y existe coherencia entre la enfermedad y el tratamiento.

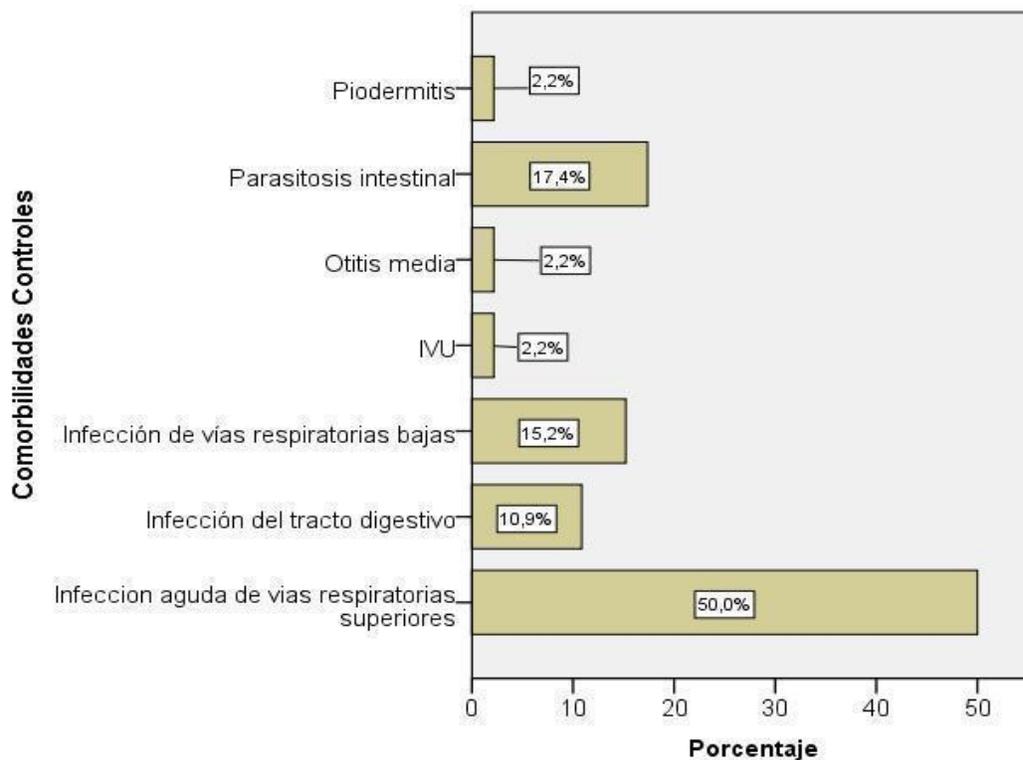


Figura 4. Diagrama de barras con el porcentaje de las causas para el uso de ATB de los controles.

En el siguiente gráfico se describe una diferencia de promedios en el tiempo de la duración de la antibioticoterapia, lo cual representa el promedio en los casos, el cual fue de 5.9 días y en los controles fue de 5,3 días (Figura 5).

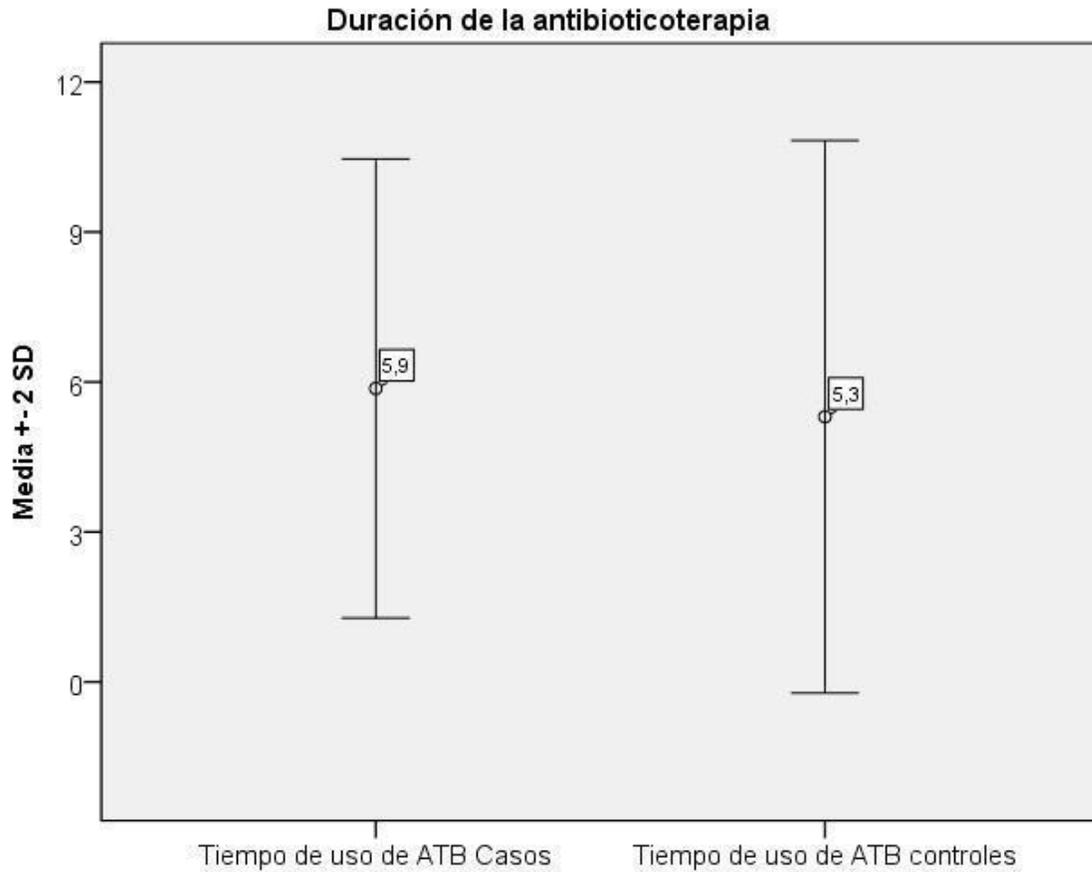


Figura 5. Diferencia de la media de tiempo (días) que duró la antibioticoterapia en los casos y en los controles.

En el siguiente gráfico se demuestra cómo son pareados por edad, el gráfico refleja que son grupos muy parecidos, esto se logró mediante el programa estadístico de pareamiento MedCalc. En el gráfico se describe la diferencia de promedios de edad del uso de antibióticos por primera vez, tanto en controles como en los casos, y se demuestra que ambos promedios son muy similares, siendo 2,72 para controles y 2,85 para casos, lo cual nos permite demostrar que la edad del uso antibiótico no funciona como un factor confusor, porque ambos grupos son muy iguales.

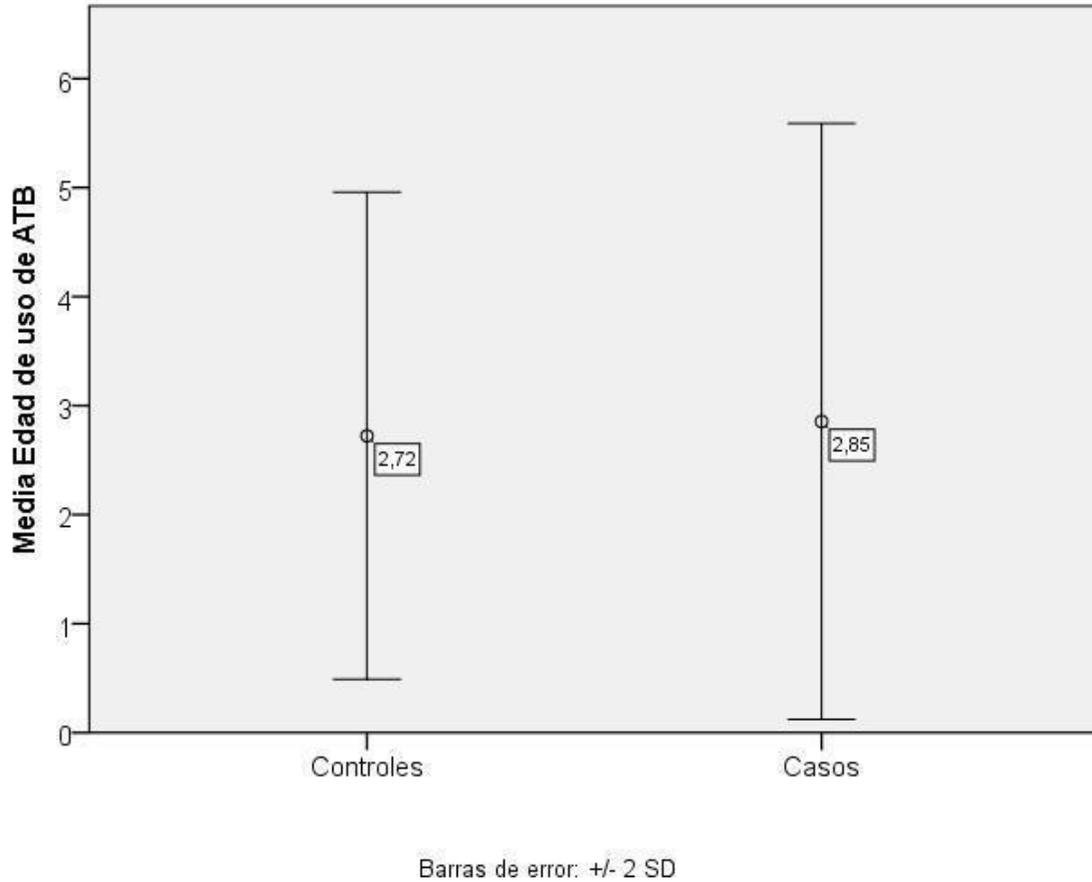


Figura 6. Diferencia de la media de edad (años) en la que se administró la antibioticoterapia en los casos y en los controles por primera vez.

Relación de exposición a antibióticos en edades tempranas y el desarrollo de asma en niños.

Los resultados indican que el Odd ratio es 4.5, con un intervalo de confianza de 95% extendiéndose de 2.7 a 7.5 y un p-value menor a 0,001. Estos resultados demuestran que la población infantil menor a cinco años, que recibió tratamientos con antibióticos tiene 4,5 veces más el riesgo de desarrollar asma en edad escolar (tabla 5).

		Casos	Controles	OR (valor p)
Uso de Antibióticos (ATB)	ATB	110 (60,1)	47 (25,7)	4.5 (0.001)
	No ATB	73 (39,9)	136 (74,3)	

Tabla 5. Tabla de contingencia en la que se demuestra la diferencia de distribuciones del uso de antibióticos.

La siguiente tabla muestra los resultados del test aplicado. Se utilizaron las variables sexo y edad, debido que son condicionantes. Se agregó "NS", dado que existió significancia, porque ambos grupos son iguales. En la tabla se representa que el 60,1% de casos usaron terapia antibiótica y 25,7% de controles usaron antibióticos. El valor p utilizado fue de 0.011, significa que es altamente significativa, existe asociación univariada. Mediante esta tabla se observa una asociación entre el uso de antibióticos en edades tempranas y predisposición a desarrollar asma en edades posteriores. Se realizó un análisis para determinar si la diferencia de la distribución con respecto al uso de antibióticos es significativa entre casos y controles y se determinó que existe un porcentaje mucho mayor de uso de antibióticos entre los casos que los controles (60.1% vs 25.7%; p= 0,011).

La prueba de McNemar se utilizó para evaluar la asociación entre la exposición a antibióticos y el riesgo de asma de manera univariada. Se ajustaron los modelos no ajustados para obtener los OR con los intervalos de confianza al 95%. Se utilizó la versión 24 de SPSS (Chicago, IL, EE. UU.), para el análisis de los datos gracias al cual se generaron tablas y gráficos. Se definió como un resultado significativo un valor p < 0.05 para todos los análisis.

Variables		Casos (n=183)	Controles (n=183)	Valor p
Uso de Antibióticos, n (%)		110 (60,1)	47 (25,7)	0.011
Sexo, n (%)	Femenino	67 (36,6)	67 (36,6)	NS
	Masculino	116 (63,4)	116 (63,4)	
Edad, media ± DE		8 ± 2	9 ± 2	NS

Tabla 6. Distribución de las características demográficas y el uso de antibióticos en la muestra estudiada.

El valor de OR en la siguiente tabla demuestra el número de veces que aumenta el riesgo de asma el usar antibióticos antes de los 5 años de edad

Variables		OR crudo (IC 95%)	Valor p
Uso de Antibióticos	No*	1.00	
	Sí	4.5 (2.7 – 7.5)	<0.001

Tabla 7. Regresión condicional binomial no ajustada que muestra el OR del uso de antibióticos como factor predictor de asma.

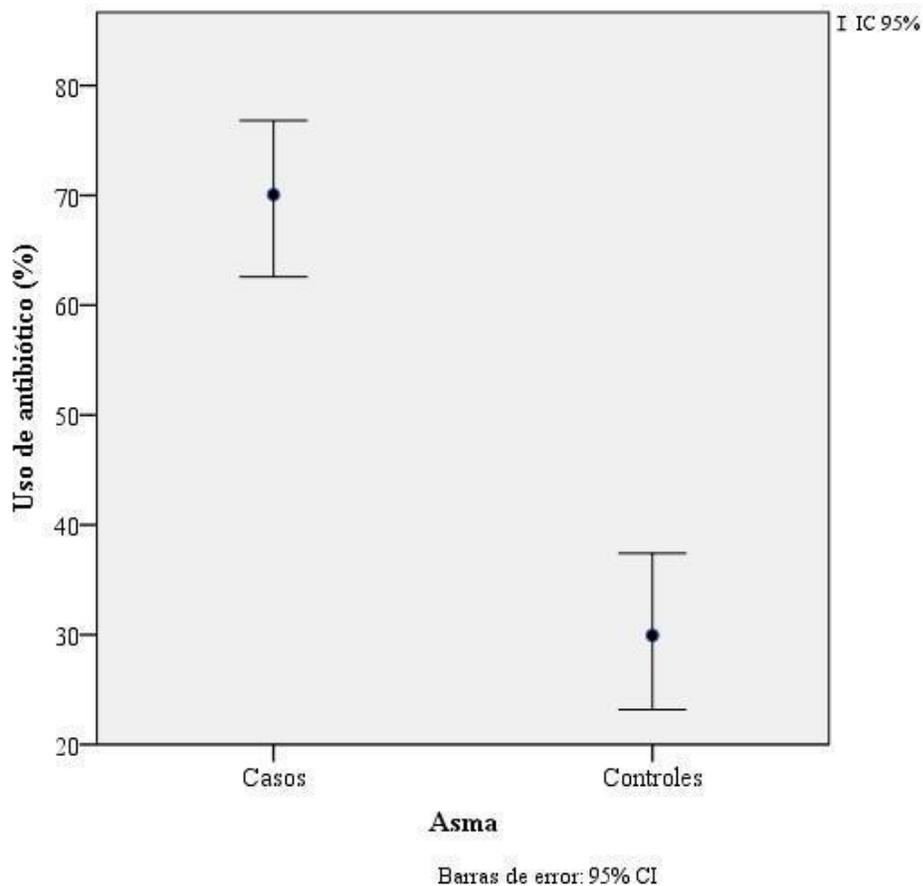


Figura 7. Gráfico que muestra porcentajes (con intervalos de confianza de 95%) de uso de antibióticos entre los pacientes con asma (casos) y los controles.

4.3 Discusión

Se han investigado posibles asociaciones entre la administración de antibióticos a temprana edad y el desarrollo de algunas enfermedades, es así que Hoskin-Parr y colaboradores en el año 2013 describieron la asociación del uso de antibióticos en la infancia y la alteración de la microflora intestinal durante un periodo crítico para el desarrollo inmunológico. En el estudio participaron 4.952 niños de 0 a 2 años y se valoró el desarrollo de asma, eccema o fiebre del heno a los 7,5 años de edad en una cohorte de nacimiento longitudinal (76). Se obtuvieron informes donde se demostró que los pacientes cumplieron un tratamiento con antibióticos durante la infancia (0–2 años), lo cual demostró que eran más propensos a tener asma a los 7,5 años (OR 1,75; IC del 95%: 1,40–2,17), y las probabilidades (OR [95% CI]) aumentaron con mayor número de consumo de este tipo de drogas: una vez 1.11 [0.84–1.48]; dos veces 1.50 [1.14–1.98]; tres veces 1.79 [1.34–2.40]; cuatro veces o más 2.82 [2.19–3.63] (76). Sus resultados indicaron una asociación robusta y dependiente de la dosis entre el uso de antibióticos en los primeros 2 años de vida y el asma a los 7,5 años (76). Por tanto, se sugirió que el efecto parece estar asociado con un período acumulativo de exposición contrario a lo que se pensaba estaba relacionado con un período crítico durante los dos primeros años de vida.

Los resultados obtenidos en el presente estudio incluyen a pacientes atendidos en consulta externa los cuales desarrollaron asma o no y, a quienes les fue suministrado antibiótico en edades tempranas de desarrollo. El tratamiento antibiótico mayormente suministrado es la amoxicilina + IBL (ácido clavulánico), seguido de Metronidazol y Cefalosporina. La causa que justifica el uso de los medicamentos son infecciones agudas de vías respiratorias superiores, parasitosis intestinal y otras infecciones respiratorias. el análisis de resultados en la población estudiada indica que el uso de antibióticos en menores de cinco años de edad aumenta en un 4,5 (IC 95%, 2,7- 7,5) el riesgo de desarrollar asma (tabla 6).

Los resultados concuerdan con varias investigaciones realizadas en varias instituciones hospitalarias en diferentes lugares del mundo. Recientes estudios sugieren una asociación entre el aumento de la enfermedad alérgica y las alteraciones tempranas del microbioma intestinal. Ni, Friedman y colaboradores en el año 2019 realizaron una revisión retrospectiva de archivos existentes en Epic de Loyola University Medical Center (LUMC) entre los años 2007 a 2016 (4). En el estudio se incluyeron 7.224 niños de 1 a 10 años, los cuales pertenecieron diferentes servicios: hospitalizados, sala de emergencias, atención inmediata y consultas ambulatorias en la

institución. Los investigadores demostraron que la administración de antibióticos durante los primeros 12 meses de vida se asoció significativamente con el asma de por vida (OR 2.66; C. I 1.11–6.40) pero no con rinitis alérgica. Los resultados también indicaron una asociación significativa entre el uso de antibióticos con el asma (OR 3.54; C. I 1.99–6.30) y la rinitis alérgica (OR 2.43; C. I 1.43–4.11) (4). En los informes revisados por los investigadores, los niños recibieron al menos uno de los siguientes antibióticos en este estudio: penicilina, amoxicilina, gentamicina, vancomicina, clindamicina, sulfametoxazol / trimetoprim, cefalexina, ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona, azitromicina y ceftazidima (4), estos antibióticos utilizados son semejantes a los empleados a los antibióticos incluidos en la terapéutica de los pacientes del presente estudio, los cuales fueron los más utilizados, el 28,8% de pacientes asmáticos (casos) del presente estudio también utilizó amoxicilina más un inhibidor de betalactamasa, y el 12,7% utilizó una cefalosporina de segunda generación. Estos resultados brindan apoyo para un enfoque conservador con respecto al uso de antibióticos en la primera infancia.

Los resultados de la presente investigación también tienen una relación con lo reportado por Mitre y colaboradores 2018 (13), su estudio tuvo como objetivo determinar si existe una asociación entre el uso de antibióticos o medicamentos supresores de ácido en los primeros 6 meses de la infancia y el desarrollo de enfermedades alérgicas en la primera infancia. El estudio fue de tipo retrospectivo de cohorte en 792.130 niños que fueron beneficiarios de TRICARE del Departamento de Defensa con un registro médico de nacimiento en la base de datos del Sistema Militar de Salud entre el 1 de octubre de 2001 y el 30 de septiembre de 2013. Los investigadores encontraron que de 792.130 niños (395 215 [49,9%] niñas) incluidos para el análisis, a 131.708 (16,6%) se le prescribió un antibiótico durante los primeros 6 meses de vida, y obtuvieron como resultado que existe una proporción de riesgo ajustada de 1.41 (IC 95%, 1.31-1.52) para asma si se prescribe en menores de 6 meses de edad. Este estudio encontró asociaciones entre el uso de medicamentos antibióticos durante los primeros 6 meses de la infancia y el desarrollo posterior de la enfermedad alérgica (13). Este resultado demuestra que los antibióticos deben usarse durante la infancia solo en situaciones de claro beneficio clínico, debido que la exposición temprana a medicamentos que pueden alterar el microbioma, incluidos los antibióticos y los medicamentos supresores de ácido, puede influir en la probabilidad de alergia.

Los antibióticos eliminan no solamente los microorganismos patógenos, sino también pueden eliminar a microorganismos benéficos, afectando por tanto el microbioma nativo. Varios estudios respaldan la relación entre uso de antibióticos en edades tempranas y desarrollo de alergias. Fisiológicamente, la mucosa humana tiene un gran número de organismos comensales inofensivos, y esta simbiosis respiratoria es vital para la función normal del tracto respiratorio. Cualquier cambio en el sistema inmunitario de la mucosa podría llevar a cambios en la composición de las bacterias simbióticas, que a su vez pueden afectar la respuesta del sistema inmunitario de la mucosa a otros estímulos inmunitarios. Por lo tanto, el uso múltiple de antibióticos podría aumentar el riesgo de disfunción inmune y enfermedades alérgicas. Evidencia de ello es el estudio publicado por Cole-Johnson, del Sistema de Salud Henry Ford en Detroit (77), informó en la conferencia Internacional de la American Thoracic Society (ATS) 2019 en Dallas, que la alteración de las comunidades intestinales microbianas muy tempranas realmente impacta el resultado del asma en las edades de 10 y 11 años. Así como las probabilidades de que un niño de 10 años tenga asma alérgica aumentan si nació por cesárea de emergencia, no tiene un perro, es negra y tiene una comunidad bacteriana intestinal inmadura (77).

Metzler y colaboradores (78) en el año 2019 incluyeron realizaron un estudio el cual incluyó un total de 1.080 niños pertenecientes a una cohorte de nacimiento europeo (PASTURE). Los datos recolectados sobre la exposición a antibióticos durante el embarazo y / o el primer año de vida y las enfermedades alérgicas se recopilaron mediante cuestionarios desde el embarazo hasta los 6 años de edad y se analizaron mediante regresión logística. Metzler y colaboradores demostraron que la exposición a antibióticos en el útero se asoció de manera significativa y positiva con la dermatitis atópica y la alergia alimentaria (78). El efecto más fuerte fue sobre las enfermedades que se iniciaron en el primer año de vida (para dermatitis atópica: aOR 1.66, IC 95% 1.11-2.48 y para alergia a alimentos: aOR 3.01, 95% CI 1.22-7.47).

Los antibióticos en el primer año de vida se asociaron positivamente con la dermatitis atópica hasta los 4 años (aOR 2.73, IC 95% 1.66-4.49) y también sugirieron una relación dosis-respuesta, así como también se observó una tendencia con asma entre 3 y 6 años (aOR 1.65, IC 95% 0.95-2.86) (78). Los hallazgos anteriores muestran asociaciones positivas entre la exposición a antibióticos y alergias, principalmente la dermatitis atópica y la alergia alimentaria durante el

primer año de vida, después de la exposición prenatal, y la dermatitis atópica y el asma después de la exposición postnatal a antibióticos en niños nacidos en entornos rurales.

En este sentido, los médicos deben ser rigurosos al momento de prescribir antibióticos a neonatos y niños, es necesario determinar si el medicamento antimicrobiano es necesario o si existe un tratamiento alternativo que pueda probarse.

Los resultados observados en este estudio y los obtenidos en varias investigaciones sugieren que el uso de los antibióticos en los primeros años de vida presenta una asociación con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad alérgica en la infancia tardía, aumentando el riesgo de padecer rinitis alérgica, asma y enfermedades alérgicas comunes en la infancia tardía (81).

4.4 Conclusión

La población total fue de 366 pacientes, se identificaron 183 pacientes escolares atendidos con diagnóstico de asma y 183 pacientes con otras enfermedades que necesitaron usar de antibióticos debido a sus comorbilidades en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos en el periodo 2018, del total de pacientes 231 corresponden a pacientes de sexo masculino y 135 al sexo femenino, lo cual corresponde al 63,1% y 36,9% respectivamente. Del total de pacientes 187 tuvieron entre 6 a 8 años, 80 tuvieron entre 9 a 10 años y 89 tuvieron entre 11 a 12 años.

El total de todos los pacientes el 43% del total utilizó antibioticoterapia entre los 0 a 5 años, entre los casos el antibiótico más prevalentes fueron amoxicilina + IBL (Ácido clavulánico), suministrado con mayor frecuencia (28,8%), seguido del antibiótico metronidazol (%), seguido de cefalosporina de segunda generación en un 13,6% y 12,7% respectivamente. Las comorbilidades más prevalentes de los casos se encontró la infección aguda de vías respiratorias superiores (38%), seguido de la parasitosis intestinal (30,6%) y las infecciones de vías respiratorias bajas (11,6%). Entre los controles la amoxicilina fue el más frecuentemente usado (34,8%), seguido de metronidazol y cefalosporinas en un mismo número y porcentaje (17,4%) para ambos y en relación a las comorbilidades la infección aguda de vías respiratorias superiores, lo cual representó el 50% del total, seguido de parasitosis intestinal e infección de vías respiratorias bajas, con un 17,4% y 15,2% respectivamente.

La duración de la antibioticoterapia fue de 5.9 días en los casos y en los controles fue de 5,3 días. La diferencia de promedios de edad del uso de antibióticos por primera vez, tanto en controles como en los casos, fueron muy similares, siendo 2,72 para controles y 2,85 para casos. Este estudio ha demostrado que el uso de antibióticos en edades tempranas está relacionado con aparición de asma en edad escolar en la población estudiada. El uso de antibióticos en edades inferiores a cinco años aumenta en un 4,5 el riesgo de desarrollar asma en niños de edad escolar, esto podría explicarse por mayor susceptibilidad del sistema inmune.

Los antibióticos son medicamentos importantes para tratar las infecciones bacterianas, prevenir la propagación de la enfermedad y reducir las complicaciones graves de la enfermedad. Sin embargo, el uso excesivo y el mal uso de los antibióticos son factores clave que contribuyen a la resistencia a los antibióticos, que es una de las amenazas de salud pública más graves en la actualidad.

4.5 Recomendaciones

Se recomienda una evaluación de manera especial a los pacientes con antecedentes heredofamiliares y con riesgo ambiental de padecer enfermedades atópicas, no solo el asma. Todo lo descrito anteriormente debería realizarse antes del inicio de una terapia antibiótica con los medicamentos mencionados anteriormente, debido que podría contribuir como otro factor de riesgo al desarrollo de asma en edades posteriores. Se recomienda a la comunidad científica la realización de trabajos subsecuentes de investigación que analicen la problemática del uso inadecuado de fármacos antibióticos durante edades tempranas, para así poder disminuir la prevalencia de esta enfermedad en este grupo de pacientes, que se atienden con gran frecuencia en el Hospital donde se desarrolló el estudio. Además, se recomienda que se debe hacer más investigación para permitir que haya un consenso sobre el uso apropiado de los antibióticos, especialmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollar enfermedades relacionadas no solo con asma, sino con toda la esfera de patologías alérgicas. No se conocen con exactitud la relación biológica del uso de antibioticoterapia y la alergia, se deberían realizar nuevos estudios para conocer qué familia o tipo de antibiótico, cantidad de dosificación y tiempo de uso es el más lesivo para el microbioma humano y así evitar su uso en edades tempranas, la cual es una etapa importante para el desarrollo del mismo, como también del sistema inmune.

4.6 Limitaciones

El presente estudio realizado fue por medio del análisis de las historias clínicas de los pacientes pediátricos con asma entre los 6 a 12 años atendidos durante el año 2018, y se realizó una revisión retrospectiva a través del sistema AS400 del Hospital General del Norte de Guayaquil de las drogas antibióticas que fueron implementadas para las comorbilidades por las cuales acudieron al servicio de salud durante su primera infancia. Futuras investigaciones que pretendan determinar la asociación entre antibióticos y enfermedades respiratorias deben implementar el análisis de la dosificación de los antibióticos, vía de administración, además de cualquier medicamento que pueda lesionar la flora intestinal fuera de la prescripción médica, como la automedicación. Por último, en lo que respecta al control del asma se podría también investigar la asociación entre el número de veces que se utilizó antibióticos en la primera infancia y la severidad de la enfermedad.

Bibliografía

1. Kuehn BM. CDC: Hospital antibiotic use promotes resistance: checklist can improve practices. *JAMA*. 2014;311(15):1485-6.
2. Chai G, Governale L, McMahon AW, Trinidad JP, Staffa J, Murphy D. Trends of outpatient prescription drug utilization in US children, 2002-2010. *Pediatrics*. 2012;130(1):23-31.
3. Kronman MP, Zhou C, Mangione-Smith R. Bacterial Prevalence and Antimicrobial Prescribing Trends for Acute Respiratory Tract Infections. *Pediatrics*. 2014;134(4):e956-65.
4. Ni J, Friedman H, Boyd BC, McGurn A, Babinski P, Markossian T, et al. Early antibiotic exposure and development of asthma and allergic rhinitis in childhood. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):225.
5. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690-703.
6. Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):151-67.

7. Ege MJ, Mayer M, Normand A-C, Genuneit J, Cookson WOCM, Braun-Fahrlander C, et al. Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma. *N Engl J Med*. 2011;364(8):701-9.
8. Wu H-J, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*. 2012;3(1):4-14.
9. Frati F, Salvatori C, Incorvaia C, Bellucci A, Di Cara G, Marcucci F, et al. The Role of the Microbiome in Asthma: The Gut–Lung Axis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):123.
10. Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T, Escribese MM, Lopez Longo MN, Luengo O, et al. Microbiome and Allergic Diseases. *Front Immunol* [Internet]. 17 de julio de 2018 [citado 11 de febrero de 2019];9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6056614/>
11. Nogacka AM, Salazar N, Arboleya S, Suárez M, Fernández N, Solís G, et al. Early microbiota, antibiotics and health. *Cell Mol Life Sci*. 1 de enero de 2018;75(1):83-91.
12. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, et al. Early Life Antibiotic Use and Subsequent Diagnosis of Food Allergy and Allergic Diseases. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. febrero de 2017;47(2):236-44.
13. Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM. Association Between Use of Acid-Suppressive Medications and Antibiotics During Infancy and Allergic Diseases in Early Childhood. *JAMA Pediatr*. 4 de junio de 2018;172(6):e180315.
14. Örtqvist AK, Lundholm C, Kieler H, Ludvigsson JF, Fall T, Ye W, et al. Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis. *BMJ*. 28 de noviembre de 2014;349:g6979.
15. Alm B, Goksör E, Pettersson R, Möllborg P, Erdes L, Loid P, et al. Antibiotics in the first week of life is a risk factor for allergic rhinitis at school age. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. agosto de 2014;25(5):468-72.

16. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.* octubre de 2017;66(4):515-22.
17. Yang S-I, Lee E, Jung Y-H, Kim HY, Seo J-H, Kwon J-W, et al. Effect of antibiotic use and mold exposure in infancy on allergic rhinitis in susceptible adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* agosto de 2014;113(2):160-165.e1.
18. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(1):54-8.
19. Chiotos K, Gerber JS, Himebauch AS. How can we optimize antibiotic use in the pediatric intensive care unit? *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* septiembre de 2017;18(9):903-4.
20. Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL. Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. *J Pediatr Infect Dis Soc.* diciembre de 2015;4(4):e127-135.
21. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo (SENPLADES). Ecuador - Estadística de Defunciones Generales y Fetales 2016 - variable - V895 [Internet]. 2016 [citado 11 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://anda.inec.gob.ec/anda/index.php/catalog/594/datafile/F22/V895>
22. Oldenburg CE, Sié A, Coulibaly B, Ouermi L, Dah C, Tapsoba C, et al. Effect of Commonly Used Pediatric Antibiotics on Gut Microbial Diversity in Preschool Children in Burkina Faso: A Randomized Clinical Trial. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2 de noviembre de 2018 [citado 14 de mayo de 2019];5(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6262116/>
23. Elong Ekambi G-A, Okalla Ebongue C, Penda IC, Nnanga Nga E, Mpondo Mpondo E, Eboumbou Moukoko CE. Knowledge, practices and attitudes on antibiotics use in Cameroon: Self-medication and prescription survey among children, adolescents and adults in private pharmacies. *PLoS ONE* [Internet]. 28 de febrero de 2019 [citado 15 de mayo de 2019];14(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394986/>

24. El Zowalaty ME, Belkina T, Bahashwan SA, El Zowalaty AE, Tebbens JD, Abdel-Salam HA, et al. Knowledge, awareness, and attitudes toward antibiotic use and antimicrobial resistance among Saudi population. *Int J Clin Pharm*. octubre de 2016;38(5):1261-8.
25. D'Amato G, Vitale C, Molino A, Stanziola A, Sanduzzi A, Vatrella A, et al. Asthma-related deaths. *Multidiscip Respir Med [Internet]*. 12 de octubre de 2016 [citado 17 de julio de 2019];11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5059970/>
26. Owens L, Laing IA, Zhang G, Turner S, Le Souëf PN. Prevalence of allergic sensitization, hay fever, eczema, and asthma in a longitudinal birth cohort. *J Asthma Allergy*. 13 de agosto de 2018;11:173-80.
27. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults. *JAMA Netw Open [Internet]*. 4 de enero de 2019 [citado 17 de julio de 2019];2(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324316/>
28. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. abril de 2013;41(2):73-85.
29. PAHO. OPS/OMS Ecuador - Mayo 7, 2013 | OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2013 [citado 13 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_content&view=article&id=916:mayo-7-2013&Itemid=972
30. Narváez. Aumentaron consultas por asma del 2% al 12% en 10 años | Gran Guayaquil | Noticias | El Universo [Internet]. 2012 [citado 15 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.eluniverso.com/2012/05/05/1/1445/aumentaron-consultas-asma-2-12-10-anos.html>
31. Moore AM, Ahmadi S, Patel S, Gibson MK, Wang B, Ndao MI, et al. Gut resistome development in healthy twin pairs in the first year of life. *Microbiome*. 2015;3:27.

32. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med* [Internet]. 13 de abril de 2016 [citado 11 de febrero de 2019];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4831151/>
33. Lee S-Y. Can the Use of Antibiotics Alter the Susceptibility to Allergic Diseases? *Allergy Asthma Immunol Res*. septiembre de 2018;10(5):425-7.
34. Ministerio de Salud Pública. Prioridades de investigación en salud 2013-2017. 2017;38.
35. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. 2017 [citado 13 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://ginasthma.org/>
36. Chabra R, Gupta M. Asthma, Allergic And Environmental. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [citado 13 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526018/>
37. Pathogenesis of asthma - UpToDate [Internet]. 2019 [citado 13 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-asthma?search=asthma%20etiology&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H2
38. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *The Lancet*. septiembre de 2015;386(9998):1075-85.
39. Virus-induced wheezing and asthma: An overview - UpToDate [Internet]. 2019 [citado 14 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/virus-induced-wheezing-and-asthma-an-overview?search=asthma&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
40. Beale J, Jayaraman A, Jackson DJ, Macintyre JDR, Edwards MR, Walton RP, et al. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation. *Sci Transl Med*. 1 de octubre de 2014;6(256):256ra134.

41. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. diciembre de 2010;65(12):1045-52.
42. Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Heinonen S. Parental smoking and cessation during pregnancy and the risk of childhood asthma. *BMC Public Health*. 24 de 2016;16:428.
43. Hallit S, Salameh P. Exposure to toxics during pregnancy and childhood and asthma in children: A pilot study. *J Epidemiol Glob Health*. 2017;7(3):147-54.
44. Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2017;47(1):6-18.
45. Begic E, Begic Z, Dobraca A, Hasanbegovic E. Productive Cough in Children and Adolescents – View from Primary Health Care System. *Med Arch*. febrero de 2017;71(1):66-8.
46. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. enero de 2006;129(1 Suppl):260S-283S.
47. Hirai K, Enseki M, Tabata H, Nukaga M, Matsuda S, Kato M, et al. Objective measurement of frequency and pattern of nocturnal cough in children with asthma exacerbation. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(2):169-74.
48. Chen X, Peng W-S, Wang L. Etiology analysis of nonspecific chronic cough in children of 5 years and younger. *Medicine (Baltimore)*. enero de 2019;98(3):e13910.
49. Paton J, Bindels P, McMurray A, Biggins J, Nantanda R, Østergaard MS. A young child with a history of wheeze. *NPJ Prim Care Respir Med [Internet]*. 16 de marzo de 2017 [citado 14 de febrero de 2019];27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434789/>
50. Granell R, Henderson AJ, Sterne JA. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1060-1070.e11.

51. Brigham EP, West NE. Diagnosis of asthma: diagnostic testing. *Int Forum Allergy Rhinol.* septiembre de 2015;5 Suppl 1:S27-30.
52. Most Recent Asthma Data | CDC [Internet]. 2019 [citado 13 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm
53. WHO | Asthma [Internet]. WHO. 2019 [citado 13 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/respiratory/asthma/en/>
54. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 21 de mayo de 2014;6(237):237ra65.
55. Romero R, Miranda J, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Martinez A, et al. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *J Perinat Med.* enero de 2015;43(1):19-36.
56. Dunn AB, Jordan S, Baker BJ, Carlson NS. The Maternal Infant Microbiome: Considerations for Labor and Birth. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2017;42(6):318-25.
57. Lee S-Y, Yu J, Ahn K-M, Kim KW, Shin YH, Lee K-S, et al. Additive effect between IL-13 polymorphism and cesarean section delivery/prenatal antibiotics use on atopic dermatitis: a birth cohort study (COCOA). *PloS One.* 2014;9(5):e96603.
58. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* abril de 2008;38(4):634-42.
59. Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almqvist C, Melén E, Ludvigsson JF. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *J Allergy Clin Immunol.* 1 de noviembre de 2018;142(5):1510-1514.e2.
60. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol [Internet].* 12 de enero de 2016 [citado 15 de febrero de 2019];6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4709861/>

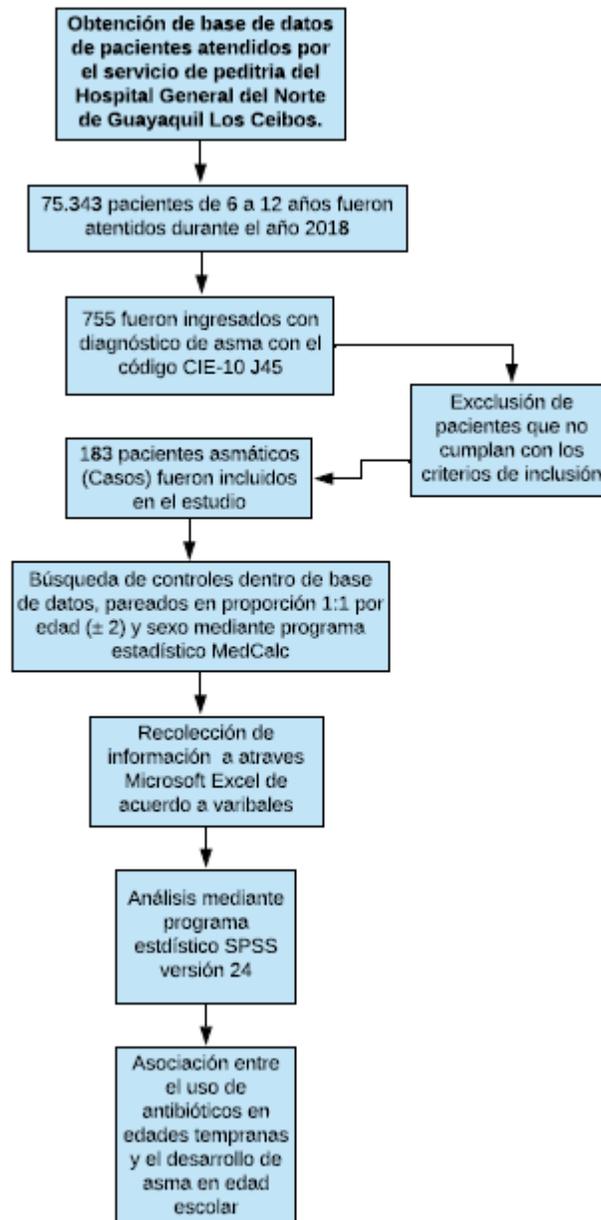
61. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 de marzo de 2011;108 Suppl 1:4554-61.
62. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. noviembre de 2012;56(11):5811-20.
63. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. Phimister EG, editor. *N Engl J Med*. 15 de diciembre de 2016;375(24):2369-79.
64. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosh D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016;22(10):1187-91.
65. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 30 de septiembre de 2015;7(307):307ra152-307ra152.
66. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. junio de 2014;44(6):842-50.
67. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. febrero de 2014;20(2):159-66.
68. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis | *Science* [Internet]. 2013 [citado 14 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://science.sciencemag.org/content/341/6145/569>
69. Thorburn AN, McKenzie CI, Shen S, Stanley D, Macia L, Mason LJ, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial

- metabolites. *Nat Commun* [Internet]. diciembre de 2015 [citado 14 de febrero de 2019];6(1). Disponible en: <http://www.nature.com/articles/ncomms8320>
70. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Asthma | AAAAI [Internet]. The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. 2019 [citado 15 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/conditions-dictionary/asthma>
71. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Atopy | AAAAI [Internet]. The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. 2019 [citado 15 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/conditions-dictionary/atopy>
72. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Allergen | AAAAI [Internet]. The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. 2019 [citado 15 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/conditions-dictionary/Allergen>
73. Yang. The Human Microbiome Project: Extending the definition of what constitutes a human [Internet]. National Human Genome Research Institute (NHGRI). 2012 [citado 15 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.genome.gov/27549400/the-human-microbiome-project-extending-the-definition-of-what-constitutes-a-human/>
74. Carter. Antibiotics: Uses, resistance, and side effects [Internet]. Medical News Today. 2019 [citado 15 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/10278.php>
75. Neto AG, Hickman RA, Khan A, Nossa C, Pei Z. Chapter 1 - The Upper Gastrointestinal Tract—Esophagus and Stomach. En: Floch MH, Ringel Y, Allan Walker W, editores. *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology* [Internet]. Boston: Academic Press; 2017 [citado 15 de febrero de 2019]. p. 1-11. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012804024900001X>

76. Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson AJW. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 yr: A dose-dependent relationship. *Pediatr Allergy Immunol.* diciembre de 2013;24(8):762-71.
77. Cole-Johnson. Childhood Asthma May Begin Before Birth [Internet]. Dallas; 2019. (Conferencia Internacional de la American Thoracic Society). Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/913365>
78. Metzler S, Frei R, Schmaußer-Hechfellner E, Mutius E von, Pekkanen J, Karvonen AM, et al. Association between antibiotic treatment during pregnancy and infancy and the development of allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(4):423-33.
79. Chen YL, Sng WJ, Wang DY, Wang XY. <p>Antibiotic overuse and allergy-related diseases: an epidemiological cross-sectional study in the grasslands of Northern China</p> [Internet]. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2019 [citado 13 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.dovepress.com/antibiotic-overuse-and-allergy-related-diseases-an-epidemiological-cro-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>
80. Raciborski F, Tomaszewska A, Komorowski J, Samel-Kowalik P, Białoszewski AZ, Walkiewicz A, et al. The relationship between antibiotic therapy in early childhood and the symptoms of allergy in children aged 6-8 years - the questionnaire study results. *Int J Occup Med Environ Health.* septiembre de 2012;25(4):470-80.
81. Wang J-Y, Liu L-F, Chen C-Y, Huang Y-W, Hsiung CA, Tsai H-J. Acetaminophen and/or antibiotic use in early life and the development of childhood allergic diseases. *Int J Epidemiol.* 1 de agosto de 2013;42(4):1087-99.

Anexos

Anexo 1: Flujograma de la metodología de investigación



Anexo 2: Carta de aprobación del Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos para realización del trabajo de titulación

Guayaquil, 13 de Marzo del 2019

Coordinador de Investigación

Hospital IESS Ceibos

De mis consideraciones:

Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos

Dra. María Carmen Durán
I.E.S.S. DIRECTORA TÉCNICA

Por medio de la presente, yo **ROBERTH PATRICIO ZAMBRANO UBILLUS**, portador de la cédula de identidad **1312400185**, me dirijo a usted de la manera más cordial solicitando se me autorice el acceso a las historias clínicas para realizar el levantamiento de información como parte de mi tesis de grado, requisito de la Universidad Espíritu Santo. El título de la investigación es: **"Antibioticoterapia en edades tempranas y desarrollo de asma en escolares atendidos en Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, Periodo 2018"**. La misma que deberé sustentar en el mes de julio.

Cabe mencionar que el Dr. Alejandro Lara, Jefe del Servicio de Pediatría, ha dado su aprobación verbal, quedando a la espera de vuestra autorización.

En espera de su pronta respuesta, le agradezco por la atención prestada.

Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos

I.E.S.S. Dr. Alejandro Lara Borja
MEDICO PEDIATRA

Anexo 3: Carta de aprobación del tema de trabajo de titulación por el decano de la Facultad de Ciencias Médicas “Enrique Ortega Moreira”



0108606

UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPIRITU SANTO

Sr. Dr.
Pedro Barberán Torres,
Decano Facultad de Medicina
Universidad de Especialidades Espíritu Santo,
Samborombón

De mis consideraciones:

Yo ROBERTH PATRICIO ZAMBRANO UBILLUS portador de la cedula de identidad 1312400185, estudiante de 5to año de la carrera de medicina de la Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Ciencias Médicas con código 2014100065 entrego a usted la ficha técnica para el desarrollo de mi trabajo de titulación cuyo tema es: "Antibióticoterapia en edades tempranas y desarrollo de asma en escolares atendidos en Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, Periodo 2018"

El cual tiene como propósito determinar la asociación entre el uso de antibióticos en edades tempranas y el desarrollo de asma en edad escolar en los pacientes atendidos durante el período 2018 en el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos. El presente trabajo va a permitir establecer no solo la prevalencia del asma en nuestro entorno, sino también mostrar la presencia o ausencia de la asociación entre el uso de antibióticos en edades tempranas y el desarrollo del asma en edades posteriores, favoreciendo así la sospecha y diagnóstico temprano, por tanto, el manejo oportuno de este tipo de patología, atendidos tanto el sector público como privado, lo que permitiría evitar las complicaciones y compromiso de calidad de vida de los pacientes pediátricos con asma.

He escogido como tutor de mi trabajo a la Dra. Fanny Solórzano T. de Guerrero, Médico pediatra, Msc en Nutrición Clínica, Simulation Instructor Trainer CMS-NYU Docente- Clínica SIMUEES, porque es especialista en el área de pediatría y ha sido guía y docente en clases de la misma área durante mi preparación en la carrera.

El tema a desarrollar tiene importancia porque en nuestro país no existen datos sobre la asociación o predisposición de los pacientes a desarrollar asma debido al uso de antibióticos en edades tempranas en la población pediátrica. Al desarrollarse este estudio en un hospital que cuenta con servicio de pediatría, se obtendrán datos fidedignos que son de gran utilidad, además de la alta demanda de pacientes asmáticos que presenta el Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos.

Motivo por el cual solicito a usted se sirva dar trámite a la aprobación de mi ficha técnica, a la aceptación o asignación de mi tutor de tesis ante el Consejo Directivo de la Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Ciencias Médicas.

De usted atentamente,

Roberth Patricio Zambrano Ubillus
1312400185

Anexo 4: Cronograma de actividades

Actividades	2019										2020	
	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Mar	Sept
Elaboración de ficha técnica	x	x										
Recolección de datos para marco teórico		x										
Análisis, revisión y resumen de bibliografías a utilizar		x										
Elaboración del marco teórico		x										
Elaboración del anteproyecto	x	x										

Solicitud de permiso escrito para realización de tesis			x									
Exposición del anteproyecto				x								
Corrección del anteproyecto				x								
Entrega del primer borrador del anteproyecto				x								
Revisión de anteproyecto por revisor				x								
Elaboración final del trabajo de				x	x	x	x					

titulación												
Entrega del borrador final de la tesis								x				
Revisión de tesis por docentes								x	x			
Ajustes finales de tesis por autor									x	x		
Entrega del artículo científico											x	
Entrega de documentos habilitantes de sustentación											x	
Proceso de sustentación												x

