

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**Exposición neonatal temprana a antibióticos y probabilidad de asma  
en niños menores de 5 años. Hospital Regional Eleazar Guzmán  
Barrón, 2024.**

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

**AUTORES: Benites Dávila, Christian Gonzalo**

**Cruzado Olascuaga, Djahary Dennis**

**ASESOR: M.C. Esp. Pérez Luján, Lorenzo Emilio**

**NUEVO CHIMBOTE – PERÚ**

**2025**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**UNS**  
UNIVERSIDAD  
NACIONAL DEL SANTA

**REVISADO Y Vº Bº DE:**

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'Lorenzo Pérez Luján'. The signature is written in a cursive style and is positioned above a horizontal line.

---

Mc. Mg. Lorenzo Emilio Pérez Luján  
ASESOR  
DNI: 32816855  
ORCID: 0000-0001-9118-3939

**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**UNS**  
UNIVERSIDAD  
NACIONAL DEL SANTA

**REVISADO Y V° B° DE:**

Mc. Mg. Carlos Aréstegui Ramos  
PRESIDENTE  
DNI: 21470139  
ORCID: 0000-0002-4292-8363

Mc. Mg. Hugo Aurelio Alpaca Salvador  
SECRETARIO  
DNI: 18212554  
ORCID: 0000-0002-6805-6786

Mc. Mg. Lorenzo Emilio Pérez Luján  
INTEGRANTE (ASESOR)  
DNI: 32816855  
ORCID: 0000-0001-9118-3939

# ACTA DE CALIFICACIÓN DE LA SUSTENTACIÓN DE LA TESIS

En el Distrito de Nuevo Chimbote, en la Universidad Nacional de Santa, en el Aula magna 2 de la Escuela Profesional de Medicina Humana, siendo las 20:00 horas del día 20 de Mayo, dando cumplimiento a la Resolución N° 108-2025-UNS-FC, se reunió el Jurado Evaluador presidido por Mc Carlos Artegui Ramos, teniendo como miembros a Mc Hugo Donelio Apaca Salvador (secretario) (a), y Mc Lorenzo Emilio Perez Lujan (integrante), para la sustentación de tesis a fin de optar el título de Médico cirujano realizado por el (la), (los) tesista (as) Sach Cruzado Escocagua Jahary Dennis y Bach Benites Daura Christian Gerardo, quien (es) sustentó (aron) la tesis intitulada:

"Exposición neonatal temprana a antibióticos y probabilidad de asma en niños menores de 5 años, Hospital Regional Eleuter Guzmán Barrón, 2024"

Terminada la sustentación, el (la), (los) tesista (as)s respondió (ieron) a las preguntas formuladas por los miembros del jurado.

El Jurado después de deliberar sobre aspectos relacionados con el trabajo, contenido y sustentación del mismo y con las sugerencias pertinentes, declara la sustentación como Aprobado (Bueno) asignándole un calificativo de 18 puntos, según artículo 112° del Reglamento General de Grados y Títulos vigente (Resolución N° 337-2024-CU.-R-UNS).

Siendo las 21:00 horas del mismo día se dio por terminado el acto de sustentación firmando los miembros del Jurado en señal de conformidad

Nombre: Carlos Artegui Ramos

Presidente

DNI: 21470139  
OCEID: 0000-0002-4292-0303

Nombre: Hugo Donelio Apaca Salvador

Secretario

DNI: 18212554  
OCEID: 0000-0002-6805-6786

Nombre: Lorenzo Emilio Perez Lujan

Integrante

DNI: 32816855  
OCEID: 0000-0001-9118-3939

Distribución: Integrantes J.E ( ), tesistas ( ) y archivo (02).





## Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: **Djahary Dennis Cruzado Olascuaga**  
Título del ejercicio: **PROYECTO FINAL**  
Título de la entrega: **Tesis final corregida 2025.docx**  
Nombre del archivo: **Tesis\_final\_corregida\_2025.docx**  
Tamaño del archivo: **685.96K**  
Total páginas: **59**  
Total de palabras: **12,289**  
Total de caracteres: **70,244**  
Fecha de entrega: **11-may.-2025 09:35p. m. (UTC-0500)**  
Identificador de la entrega: **2646145185**

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO  
CIRUJANO

EXPOSICIÓN NEONATAL TEMPRANA A ANTIBIÓTICOS Y  
PROBABILIDAD DE AMIGDALITIS AGUDA EN NIÑOS DE 1 AÑO.  
HOSPITAL REGIONAL DE LA CAJALILLA - TACNA, 2024.

AUTORES: **DENISE DÁVILA, CHRISTIAN GONZALO  
CRUZADO OLASCUAGA, DJAHARY DENNIS**

ASINAR: **M.C. Exp. PEREZ LILIAN, Luciana Emilio**

NERVOYERBUTE - PERÚ  
2025

## Tesis final corregida 2025.docx

### INFORME DE ORIGINALIDAD

|                                   |                                   |                            |                                      |
|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| <b>13%</b><br>INDICE DE SIMILITUD | <b>13%</b><br>FUENTES DE INTERNET | <b>3%</b><br>PUBLICACIONES | <b>6%</b><br>TRABAJOS DEL ESTUDIANTE |
|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|

### FUENTES PRIMARIAS

|           |  |               |
|-----------|--|---------------|
| <b>1</b>  | repositorio.uns.edu.pe<br>Fuente de Internet                                   | <b>2%</b>     |
| <b>2</b>  | es.biomedicalhouse.com<br>Fuente de Internet                                   | <b>1%</b>     |
| <b>3</b>  | repositorio.ucsg.edu.ec<br>Fuente de Internet                                  | <b>1%</b>     |
| <b>4</b>  | repositorio.ucv.edu.pe<br>Fuente de Internet                                   | <b>1%</b>     |
| <b>5</b>  | hdl.handle.net<br>Fuente de Internet   | <b>1%</b>     |
| <b>6</b>  | repositorio.upsjb.edu.pe<br>Fuente de Internet                                 | <b>1%</b>     |
| <b>7</b>  | repositorio.usanpedro.edu.pe<br>Fuente de Internet                             | <b>1%</b>     |
| <b>8</b>  | Submitted to University College London<br>Trabajo del estudiante               | <b>&lt;1%</b> |
| <b>9</b>  | Submitted to Fundación Universitaria del Area Andina<br>Trabajo del estudiante | <b>&lt;1%</b> |
| <b>10</b> | Submitted to Australian National University<br>Trabajo del estudiante          | <b>&lt;1%</b> |
| <b>11</b> | Submitted to Universidad de San Martin de Porres<br>Trabajo del estudiante     | <b>&lt;1%</b> |

## **DEDICATORIA**

A ti, mamá, Jarawi, mi fuerza silenciosa, mi compañía constante y mi amor más grande. Este logro es tuyo tanto como mío, porque fuiste tú quien caminó a mi lado desde el primer día, quien sostuvo mi fe cuando flaqueaba, quien me alentó incluso en el cansancio, y quien nunca dejó de creer en mí. Gracias por ser mi raíz, mi refugio y mi motor. Todo lo que soy, te lo debo.

A mi mamita Julia, por el apoyo incondicional durante los 7 años de la carrera, y por sus sabios consejos que supieron guiarme a tomar buenas decisiones.

Esta tesis, este título y cada paso de este camino, van dedicados a ustedes dos.

Christian Benites Dávila

## **DEDICATORIA**

A mis padres, Djahary y Ruth, por su amor incondicional, por su ejemplo de esfuerzo y por enseñarme que los sueños se construyen con constancia y humildad.

A mi familia, en especial a mis abuelos Javier, Juana y Cristina por sus sabias palabras, sus abrazos cálidos y fe inquebrantable en mí. Su legado de trabajo y dignidad ha sido el cimiento sobre el cual se ha construido este sueño. Este logro es también de ustedes.

Djahary Cruzado Olascuaga

## AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberme sostenido en cada caída y bendecido en cada paso. Gracias por darme la fuerza en los momentos difíciles y por acompañarme a lo largo de estos siete años de formación, esfuerzo y transformación.

A mi familia, por su amor constante y apoyo incondicional. Cada palabra de aliento, cada gesto de cariño y cada muestra de fe en mí ha sido parte esencial de este logro.

Agradezco a mi tutor, Lorenzo Pérez Luján, por su paciencia, orientación y por exigirme siempre dar lo mejor de mí. Su compromiso con mi formación ha sido una inspiración constante.

A mis profesores, quienes me entregaron no solo conocimientos, sino también valores y perspectivas que llevaré siempre conmigo.

A todas las personas que fueron testigos de este camino, que me vieron crecer, caer y levantarme, y que celebraron conmigo cada pequeña victoria. A quienes compartieron guardias, desvelos, dudas y aprendizajes; a quienes con una palabra o una sonrisa hicieron más llevadero el trayecto.

Y, en especial, a mi mamá, Jarawi. Tu presencia fue mi ancla en medio de la tormenta, tu amor mi faro, y tu sacrificio mi inspiración.

Gracias por estar siempre, en todo, y por todo.

Christian Benites Dávila

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco de todo corazón a mis padres, Djahary y Ruth, cuya entrega, paciencia y apoyo fueron el pilar fundamental durante toda esta travesía. Su fe en mí ha sido la luz que me guió incluso en los momentos más difíciles. Gracias por estar, por escucharme, por impulsarme a seguir adelante, y por creer en mí incluso cuando yo dudaba. También a mis abuelos Javier, Juana y Cristina, por enseñarme a luchar por mis sueños, esto también es de ustedes.

A mi familia en general, por acompañarme con amor, comprensión y ánimo a lo largo de estos años. Cada gesto, palabra y abrazo fue un aliento más en el camino.

Agradezco a mi tutor, Lorenzo Pérez Luján, por su compromiso con mi formación y la ayuda brindada durante el proceso de la realización de este proyecto de tesis.

A todas las personas que formaron parte de este proceso, directa o indirectamente. A quienes me brindaron su amistad de forma incondicional, su tiempo y su ayuda, y a quienes estuvieron presentes de alguna manera durante estos siete años de formación y crecimiento.

Este logro no es solo mío. Es también de quienes me rodearon con amor, fe y paciencia.

Djahary Cruzado Olascuaga

## INDICE

|       |  |    |
|-------|--|----|
| I.    | INTRODUCCIÓN .....                           | 14 |
| 1.1   | DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA ..... | 14 |
| 1.2   | OBJETIVOS .....                              | 16 |
| 1.3   | HIPÓTESIS .....                              | 17 |
| 1.4   | JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA .....            | 17 |
| II.   | MARCO TEÓRICO .....                          | 18 |
| 2.1   | ANTECEDENTES .....                           | 18 |
| 1.5   | MARCO CONCEPTUAL .....                       | 21 |
| III.  | MATERIALES Y MÉTODOS .....                   | 25 |
| 3.1   | DISEÑO DE INVESTIGACIÓN .....                | 25 |
| 3.2   | POBLACIÓN Y MUESTRA .....                    | 25 |
| 3.3   | OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....    | 28 |
| 3.4   | PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS ..... | 34 |
| 3.5   | PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS .....    | 36 |
| 3.6   | ASPECTOS ÉTICOS .....                        | 36 |
| 3.7   | LIMITACIONES .....                           | 37 |
| IV.   | RESULTADOS .....                             | 38 |
| V.    | DISCUSIONES .....                            | 46 |
| VI.   | CONCLUSIONES .....                           | 50 |
| VII.  | RECOMENDACIONES .....                        | 51 |
| VIII. | REFERENCIAS .....                            | 52 |
| IX.   | ANEXOS .....                                 | 57 |

## RESUMEN

**Introducción:** El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, y es más común en niños menores de 5 años. El diagnóstico constituye un desafío en este grupo de edad, ya que no se puede realizar pruebas funcionales para evaluar la obstrucción al flujo aéreo. En este contexto se suele evaluar a los niños mediante un enfoque de probabilidad de asma, complementado con la prueba terapéutica a modo de confirmación. Estudios recientes sugieren que el uso de antibióticos antes del parto o durante los primeros años de vida podría estar relacionados con el desarrollo de asma debido a las alteraciones del microbioma. **Objetivos:** Determinar si la exposición neonatal temprana a antibióticos está relacionada a una mayor probabilidad de asma en niños menores de 5 años, atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024. **Materiales y Métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron 52 niños menores de 5 años expuestos a antibióticos durante la etapa neonatal temprana (primeros 7 días de vida), y 51 niños no expuestos. La información fue recolectada a partir de las historias clínicas. En el análisis se emplearon regresiones logísticas multinomiales crudas y ajustadas. **Resultados:** La exposición neonatal temprana a antibióticos se relacionó con 16 veces más odds de moderada probabilidad de asma, y con 9 veces más odds de alta probabilidad de asma ( $p < 0.001$ ). Ampicilina/Gentamicina se asoció con mayor odds de asma en comparación con Ampicilina/Cefotaxima (OR: 23.2 vs 5.8). **Conclusiones:** La exposición neonatal temprana a antibióticos está relacionada con mayor probabilidad de asma en niños menores de 5 años, atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024

**Palabras clave:** Asma, antibióticos, periodo neonatal temprano

## ABSTRACT

**Introduction:** Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways and is more common in children under 5 years of age. Diagnosis in this age group poses a challenge, as pulmonary function tests to assess airflow obstruction cannot be performed. In this context, a probability-based approach to asthma is often used, complemented by a therapeutic trial as a means of confirmation. Recent studies suggest that antibiotic exposure before birth or during early childhood may be associated with the development of asthma due to alterations in the microbiome. **Objectives:** To determine whether early neonatal exposure to antibiotics is associated with a higher probability of asthma in children under 5 years of age treated at Eleazar Guzmán Barrón Regional Hospital during 2024. **Materials and Methods:** Retrospective cohort study. The study included 52 children under 5 years of age who were exposed to antibiotics during the early neonatal period (first 7 days of life) and 51 unexposed children. Data were collected from medical records. Crude and adjusted multinomial logistic regressions were used for the analysis. **Results:** Early neonatal exposure to antibiotics was associated with 16-fold higher odds of moderate probability of asthma and 9-fold higher odds of high probability of asthma ( $p < 0.001$ ). Exposure to Ampicillin/Gentamicin was associated with higher odds of asthma compared to Ampicillin/Cefotaxime (OR: 23.2 vs. 5.8). **Conclusions:** Early neonatal exposure to antibiotics is associated with an increased probability of asthma in children under 5 years of age treated at Eleazar Guzmán Barrón Regional Hospital during 2024.

**Keywords:** Asthma, antibiotics, early neonatal period

## **I. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

El asma es una enfermedad crónica del sistema respiratorio que afecta a millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por una inflamación crónica de las vías respiratorias, lo que provoca episodios recurrentes de dificultad para respirar, sibilancias, opresión en el pecho y tos. La enfermedad del asma afecta a personas de todas las edades, pero es más común en la infancia (Centro de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, 2022; GINA, 2024). Si bien tanto el diagnóstico de asma como su evaluación y manejo se encuentran bien establecidos para niños mayores a 5 años, estos aspectos constituyen aún un desafío en aquellos niños menores de 5 años, debido a que, en estos grupos de edad, son mucho más frecuentes las infecciones respiratorias agudas de causa viral, y es mucho más frecuente la sintomatología como tos y sibilantes relacionados con estos cuadros respiratorios altos. Adicionalmente, en los niños menores a 5 años no se puede realizar pruebas funcionales para evaluar la obstrucción al flujo aéreo, por lo cual confirmar el diagnóstico es todo un desafío para los clínicos. En este contexto se suele evaluar a los niños mediante un enfoque de probabilidad de asma, complementado con la prueba terapéutica a modo de confirmación (GINA, 2024).

Estadísticamente, la OMS estima que alrededor de 339 millones de personas padecen asma en todo el mundo. En el Perú, según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) se notificaron hasta julio de 2022, 53 705 casos de asma, siendo Piura la región de mayor incidencia de asma con un total de 3419 casos. Por otro lado, en Lima se reportan cerca de 3700 defunciones al año mientras que en provincia unas 7500 aproximadamente que tienen como causa básica a esta patología. En suma, todo lo mencionado hace que Perú se ubique como uno de los siete países con mayor frecuencia de asma en todo el mundo (CDC, 2022; García-Gomero et al., 2020).

Los principales desencadenantes del asma es la exposición a sustancias alérgicas que pueden estar suspendidos en el aire, como ácaros de polvo, hongos, partículas o excreciones de animales. Sin embargo, otras causas también se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad, como el humo de tabaco, el uso de aerosoles o la exposición a contaminantes ambientales (Centro de

Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, 2022; García-Gomero et al., 2020). Por otro lado, estudios recientes sugieren que el uso de antibióticos durante los primeros años de vida podría estar relacionados con el desarrollo de enfermedades alérgicas como el asma y la rinitis alérgica (Kuo et al., 2013; Lin et al., 2020; Pitter et al., 2016). Al respecto las evidencias sugieren que el empleo de antibióticos en etapas tempranas de la vida conlleva a diversas alteraciones del microbioma, y estas disbiosis se relacionan con el desarrollo de patologías relacionadas con mecanismos alérgicos, como el asma.

A pesar de los esfuerzos para promover la administración conservadora de antibióticos en los Estados Unidos, los antibióticos siguen siendo los medicamentos de venta con receta para pacientes ambulatorios que se dispensan con mayor frecuencia, y representan aproximadamente el 25% de todas las recetas de medicamentos pediátricos (Kuo et al., 2013). Un gran estudio que evaluó la prevalencia bacteriana y las tendencias de prescripción de antibióticos para infecciones pediátricas agudas, estimó que alrededor del 30% de las prescripciones de antibióticos son innecesarias (Kuo et al., 2013; Lin et al., 2020). En consecuencia, hay alrededor de 11,5 millones de antibióticos recetados anualmente para enfermedades en las que, los antibióticos no están justificados (Lin et al., 2020). En tal sentido, el uso de antibióticos constituye un problema creciente de salud pública. Si bien en las últimas dos décadas las prescripciones de antibióticos para pacientes pediátricos ambulatorios han disminuido significativamente, el uso de antibióticos de amplio espectro para pacientes neonatos hospitalizados continúa incrementándose.

Las evidencias disponibles muestran una probable relación entre el empleo de antibióticos durante el primer año de vida y el desarrollo de asma durante la infancia, por otro lado, también existen evidencias que muestran asociación entre el uso de antibióticos durante las últimas etapas de la gestación y el desarrollo de asma en los hijos. Pese a ello, todavía se desconoce si el empleo de antibióticos durante la etapa neonatal guarda relación con el desarrollo de esta enfermedad. Cabe destacar que el uso irracional de antibióticos ocurre entre el 50% y 70% de los pacientes durante la etapa neonatal temprana, habiéndose demostrado que el uso no adecuado de antibióticos durante esta etapa es una causa suficiente para

inducir alteraciones significativas del microbioma durante los primeros años de vida (Reyman et al., 2022; Cardetti et al., 2020). Actualmente, como ya se hizo mención previa, las teorías vigentes postulan que los desequilibrios en el microbioma intestinal son el vínculo que relaciona la exposición a distintos potenciales alérgenos y el desarrollo de fenotipos atópicos o patologías como el asma (Ni et al., 2019); por lo tanto existe sustento fisiopatológico para considerar que es posible que el empleo de antibióticos en la etapa neonatal temprana puede relacionarse con el desarrollo de alteraciones en el microbioma y de esta manera implicar un mayor riesgo de asma durante los cinco primeros años de vida; sin embargo hasta el momento no se cuentan con evidencias disponibles que confirmen o rechacen estos postulados.

Por todo lo mencionado se planteó el siguiente problema: ¿La exposición neonatal temprana a antibióticos está relacionada a una mayor probabilidad de asma en niños menores de 5 años, atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024?

## **1.2 OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar si la exposición neonatal temprana a antibióticos está relacionada a una mayor probabilidad de asma en niños menores de 5 años, atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Describir las características sociodemográficas y clínicas de los niños menores de 5 años asociadas a una mayor probabilidad de asma, atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024.

Comparar la probabilidad de asma identificada en los niños menores de 5 años atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante el año 2024, entre aquellos que estuvieron y no estuvieron expuestos a antibióticos en la etapa neonatal temprana.

Evaluar si el tipo de antibióticos recibidos durante la etapa neonatal temprana se relaciona con una mayor probabilidad de asma en niños menores de 5 años, atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024.

Evaluar si la duración de los antibióticos recibidos durante la etapa neonatal temprana se relaciona con una mayor probabilidad de asma en niños menores de 5 años, atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024.

### **1.3 HIPÓTESIS**

H0: la exposición neonatal temprana a antibióticos no está relacionada a una mayor probabilidad de asma en niños menores de 5 años, atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024.

Ha: la exposición neonatal temprana a antibióticos está relacionada a una mayor probabilidad de asma en niños menores de 5 años, atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024.

### **1.4 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA**

Como ya se mencionó previamente, hasta el momento existe vacío de conocimiento en lo correspondiente a la relación entre el uso de antibióticos en la etapa neonatal temprana y el posterior desarrollo de asma durante los primeros años de vida, pese a existir un sustento fisiopatológico plausible para plantear hipótesis sobre esta posible exposición como factor de riesgo. En tal sentido el presente estudio pretende aportar evidencias sustanciales que permitan explorar esta posible relación y respaldar o confrontar con hallazgos empíricos, las hipótesis teóricas postuladas y vigentes.

Por otro lado, el uso irracional de antibióticos constituye un problema de salud pública global y en nuestro país, así como en múltiples regiones del mundo se vienen desarrollando intervenciones para controlar y optimizar el empleo de antimicrobianos; sin embargo, el centro de atención de estas intervenciones se enfoca en la resistencia antimicrobiana como potencial desenlace. Al respecto, la investigación que planteamos podría brindar evidencias preliminares para mostrar que el uso indiscriminado de antibióticos se relacionaría también con el

desarrollo de patologías alérgicas como el asma, que a su vez constituyen también problemas de salud pública globales.

En suma, el presente estudio es relevante ya que por un lado sus resultados van a permitir contribuir al cuerpo de conocimientos científicos disponibles, contrastando mediante evidencias empíricas las hipótesis teóricas que se tienen con respecto al uso de antibióticos en la etapa neonatal temprana como factor de riesgo para el desarrollo de asma, asimismo, los resultados disponibles podrán servir de referencia para el desarrollo de investigaciones más complejas que aborden este tópico, así como sustento para el desarrollo de intervenciones que busquen optimizar y racionalizar el empleo de antibióticos, especialmente en la etapa neonatal temprana, no solo por los potenciales efectos adversos de estos fármacos, o el desarrollo de cepas bacterianas resistentes antimicrobianas, sino por el impacto que ello podría tener en el desarrollo de patologías inflamatorias como el asma, durante los primeros años de vida.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 ANTECEDENTES**

En el contexto internacional, los antecedentes o estudios previos que evalúan el tópico de interés son escasos, estos se presentan a continuación:

Malaeb et al. (2021) publicaron un estudio transversal en el cual evaluaron a 1000 niños con edades entre los 14 y 17 años, estudiantes de escuelas públicas y privadas del Líbano. El estudio tuvo como objetivo evaluar la relación entre el uso de medicamentos de venta libre por parte de la madre durante el embarazo y el asma en niños libaneses. Al respecto, se evidenció que el consumo de cualquier medicamento de venta libre durante el embarazo (beta: 7.05), así como los antecedentes familiares de rinitis alérgica se asociaron con mayor probabilidad de asma; por otro lado, la lactancia materna fue un factor relacionado con una menor probabilidad (beta: 0.51). Con respecto a los fármacos en específico asociados a mayor probabilidad de asma se identificó al paracetamol (beta: 4.66) y a los inhibidores de bomba de protones (beta: 3.49). Los autores concluyen que el consumo de fármacos de venta libre para el embarazo puede considerarse un factor asociado a mayor riesgo de desarrollo de asma durante la infancia.

Zou et al. (2020), publicaron los resultados de un estudio transversal que tuvo como finalidad investigar las asociaciones de la exposición a antibióticos en el primer año con asma infantil, alergias y enfermedades de las vías respiratorias. El estudio incluyó a 13335 niños en edad preescolar de Shangai, de los cuales el 24.1% estuvo expuesto a antibióticos durante el primer año de vida. Los resultados mostraron que la exposición a antibióticos durante el primer año de vida estuvo asociado a mayor probabilidad de asma (OR: 1.38, IC95%: 1.19 – 1.61,  $p < 0.05$ ), alergias alimentarias (OR: 1.29, IC95%: 1.13 – 1.46,  $p < 0.05$ ), y rinitis alérgica (OR: 1.23, IC95%: 1.07 – 1.41,  $p < 0.05$ ). Por otro lado, la exposición a antibióticos también estuvo relacionada con la presencia de sibilantes (OR: 1.23, IC95%: 1.10 – 1.38,  $p < 0.05$ ). Cabe recalcar que la edad, el sexo, los antecedentes familiares de atopía, la lactancia materna el humo de tabaco ambiental y la tenencia de mascotas fueron factores que alteraron significativamente la magnitud de las asociaciones reportadas.

Dai et al. (2020), publicaron un análisis secundario de la cohorte CHILD en el cual se incluyó a 561 recién nacidos con la finalidad de evaluar si la exposición temprana a antibióticos está relacionada con una alteración persistente del microbioma intestinal del lactante y un riesgo elevado de asma pediátrico. Los microbiomas infantiles fueron evaluados mediante secuenciación metagenómica shotgun, y el estudio fue financiado por tres institutos canadienses de investigación en salud. Se reportó que los niños que tomaban antibióticos, pero no recibían lactancia materna tenían 3 veces más riesgo de tener asma, mientras que los que tomaron antibióticos y recibieron lactancia materna no tuvieron un mayor riesgo de asma. Estos resultados se sustentan en la hipótesis del “reequilibrio” de los componentes taxonómicos y funcionales del microbioma infantil por medio de la lactancia materna.

Hsu et al. (2021) publicaron los resultados de un estudio de cohorte de cuatro grupos en el que se incluyeron 350 participantes con Reflujo Vésico-Ureteral (RVU), 15542 pacientes con Infección de Tracto Urinario (ITU), 1696 con RVU e ITU, y 17588 controles, con la finalidad de identificar el riesgo de asma en poblaciones que requieren del uso prolongado de antibióticos como los pacientes con RVU. El riesgo de asma fue comparado entre las 4 cohortes mediante el

análisis de riesgos proporcionales de Cox, calculando para ello los años-persona de seguimiento. Se reportó que la tasa de incidencia de asma fue 1,64, 1,45 y 1,17 veces mayor en las cohortes de ITU, RVU/ITU y RVU que en los controles. Después de ajustar por variables confusoras el riesgo general de asma en pacientes con ITU siguió siendo el más alto (HRa: 1.74, IC95 %: 1.65 – 1.80), seguido por la cohorte RVU/ITU (HRa: 1.56, IC95 %: 1.40 – 1.75). Se reportó adicionalmente que la incidencia de asma fue mayor en los niños en comparación con las niñas.

Los estudios nacionales que evalúan la asociación entre las variables de interés son extremadamente escasos, de carácter exploratorio y cuentan con un número amplio de sesgos. Se presentan a continuación algunos antecedentes a los que se tuvo acceso:

Coayla (2020) publicó un estudio transversal descriptivo que evaluó a 131 niños entre 5 y 14 años de edad con diagnóstico de asma en un hospital de Cusco, Perú. El objetivo del estudio fue identificar las características de estos participantes. Los resultados indicaron que el 55% de pacientes fueron de sexo masculino, con respecto a los antecedentes familiares, el 11.5% de los pacientes tenía el antecedente materno o paterno de asma, mientras que el 26.7% tuvo el antecedente materno o paterno de dermatitis atópica. Con respecto a los antecedentes durante la gestación, el 42% de las madres de los pacientes emplearon antibióticos durante el embarazo. Con respecto a los antecedentes médicos de los pacientes, el 63.4% tuvo diagnóstico de dermatitis atópica y el 61.1% de rinitis alérgica; por otro lado 54.2% de los pacientes tuvo el diagnóstico de bronquiolitis. Finalmente, el uso de antibióticos durante los primeros meses de vida fue reportado en el 54.2% de los casos.

Chero (2024) publicó un estudio transversal analítico que incluyó a 99 pacientes pediátricos entre 5 y 18 años con el objetivo de evaluar los factores asociados a las exacerbaciones de asma en niños y adolescentes. Definieron como exacerbación a la visita relacionada con el asma que implica el uso de corticoides orales durante los últimos 12 meses. El 54% de los pacientes era de sexo masculino y el 60.6% de los pacientes tenía algún familiar con asma. El sexo masculino (OR:2.2,  $p<0.05$ ), la obesidad (2.74,  $p<0.05$ ), y la exposición a antibióticos durante los primeros años de vida (OR: 1.35,  $p<0.05$ ) estuvieron

asociados a un mayor riesgo de exacerbaciones. Las principales limitantes de este antecedente incluyen la selección no aleatoria de la muestra y un tamaño muestral pequeño en relación con la frecuencia del desenlace de interés (exacerbaciones de asma), en consecuencia, estos resultados disponibles tienen limitada su validez externa.

Rey et al. (2022), publicaron una revisión de la literatura de alcance global incluyó 40 estudios primarios con el objetivo de identificar factores desencadenantes de asma en niños. La revisión fue llevada a cabo en bases de datos como Biblioteca Virtual en Salud, Proquest Biology Database, Redalyc, PubMed, Scielo y Google Scholar, teniendo como restricción de idioma a incluir únicamente estudios en inglés y portugués publicados durante el periodo 2000 y 2022. Los resultados muestran que la exposición a antibióticos (OR:1.28), el antecedente de prematuridad (OR: 2.77) y el bajo peso al nacer (OR: 1.40) son factores de riesgo para asma. Estos resultados son poco precisos debido a la amplia heterogeneidad de los estudios sintetizados. Asimismo, el tamaño muestral deficiente en la mayoría de ellos, sumado a las diferencias operacionales en la evaluación de la exposición a antibióticos (falta de precisión en el rango temporal evaluado) conllevan a que los resultados de este antecedente no sean concluyentes y no puedan ser extrapolables a la práctica clínica. En tal sentido, se requiere que se ejecuten más estudios con precauciones metodológicas que permitan superar las limitaciones de los reportes ya disponibles.

## **1.5 MARCO CONCEPTUAL**

El asma constituye una entidad crónica del sistema respiratorio caracterizada por la inflamación de las vías respiratorias, acompañada de una capacidad reversible para obstruir el flujo de aire (Papi et al., 2018). Los síntomas típicos abarcan sibilancias, tos, opresión en el pecho y dificultad respiratoria. La patogénesis del asma es un proceso complejo y multifactorial, implicando factores genéticos y ambientales en combinación (Papi et al., 2018). La degeneración crónica de las vías respiratorias, desencadenada por estímulos como alérgenos, infecciones virales y agentes irritantes, es esencial en el desarrollo del asma. Este fenómeno resulta en una mayor sensibilidad y estrechamiento de las vías respiratorias,

dificultando el flujo normal de aire y dando lugar a los síntomas característicos (Morales et al., 2021).

El asma es la enfermedad crónica más común en la infancia y la principal causa de morbilidad infantil por enfermedad crónica, medida por ausencias escolares, visitas a urgencias y hospitalizaciones. El asma a menudo se desarrolla e inicia durante la primera infancia, y en varones suele aparecer de forma más temprana que en mujeres. Hasta el momento, ninguna intervención ha demostrado prevenir el desarrollo del asma o modificar su curso natural a largo plazo. La atopía está presente en la mayoría de los niños con asma mayores de 3 años, y la sensibilización específica a alérgenos (y en particular, las múltiples sensibilizaciones en la primera infancia) es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del asma (GINA, 2024).

Los episodios de sibilancias recurrentes ocurren en una gran proporción en niños menores de 5 años. Por lo general, estos episodios están asociados con infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS), que ocurren en este grupo de edad alrededor de 6-8 veces al año. Algunas infecciones virales (virus respiratorio sincitial y rinovirus) están asociadas con sibilancias recurrentes durante la infancia. Las sibilancias en este grupo de edad son una condición altamente heterogénea, y no todas las sibilancias indican asma. Una gran proporción de episodios de sibilancias en niños pequeños es inducida por virus, ya sea que el niño tenga asma o no. Por lo tanto, decidir cuándo las sibilancias con una infección respiratoria son realmente un evento aislado o representan una presentación clínica recurrente del asma infantil puede ser difícil (GINA, 2024).

Por ello, el hacer un diagnóstico confiable de asma en niños menores de 5 años constituye un desafío clínico, adicionalmente cabe mencionar que en esta etapa de vida no es posible evaluar rutinariamente la limitación del flujo de aire o la respuesta a broncodilatadores en este grupo de edad. Por ello, GINA sigue un enfoque basado en probabilidades, que toma como parámetros los patrones de síntomas durante y entre las infecciones respiratorias virales, Este enfoque permite tomar decisiones individuales sobre administrar un tratamiento de prueba con corticoides inhalados a bajas dosis. Es importante tomar decisiones para cada niño de manera individual (GINA, 2024).

Por otro lado, el empleo irracional de antibióticos en neonatos durante la etapa neonatal temprana se estima entre el 50% y el 70%, considerando que en neonatos admitidos en unidades de cuidados intensivos las tasas pueden ser mayores. A pesar de ser una práctica común para tratar infecciones bacterianas, evidencia creciente sugiere que esta exposición podría tener consecuencias más allá de su acción antimicrobiana. Investigaciones epidemiológicas y estudios experimentales han mostrado posibles asociaciones entre la exposición temprana a antibióticos y un mayor riesgo de desarrollar asma tanto en la infancia como en la edad adulta (Lin et al., 2020; Kronman et al., 2014).

La cuestión central en el presente estudio radica en cómo los antibióticos, a largo plazo, podrían favorecer el desarrollo de enfermedades alérgicas como el asma. El cuerpo humano alberga una enorme cantidad de microbios, como bacterias, virus y hongos, que viven en sus superficies internas y externas. En tal sentido, existe evidencia de que la colonización microbiana de los tejidos mucosos durante la infancia es importante para el desarrollo, mantenimiento y control del sistema inmunológico. En tal sentido, la disbiosis, es decir, el desequilibrio microbiano, especialmente de la microbiota intestinal, se ha asociado con el desarrollo de varias enfermedades, incluidas las enfermedades alérgicas y el asma (Hufnagl et al., 2020).

Asimismo, es interesante recalcar que el desarrollo del microbioma respiratorio residente depende en gran medida de la exposición durante las primeras horas de vida. La microbiota de las vías respiratorias superiores parece ser el principal contribuyente a la composición del mismo en las vías respiratorias inferiores. En tal sentido, las muestras de secreción nasal de niños asmáticos han mostrado una composición de microbiota distinta a la de sus pares no asmáticos; además, las pruebas realizadas mostraron que en la mucosa nasal de estos niños se evidenciaba daño epitelial y expresión de citosinas inflamatorias (Valverde-Molina et al., 2023). Por otro lado, se sugiere también que la alteración de la microbiota intestinal, algo frecuente con el empleo de antibióticos, puede afectar la maduración posnatal de la respuesta Th1, desviándola hacia una respuesta Th2. El uso temprano de antibióticos en la infancia ha sido asociado con alteraciones en la microflora intestinal, posiblemente comprometiendo el desarrollo adecuado de

la tolerancia inmunológica y conduciendo a una respuesta Th2 desregulada ante antígenos, incluidos los alérgenos pulmonares (Reyman et al., 2022; Cardetti et al., 2020).

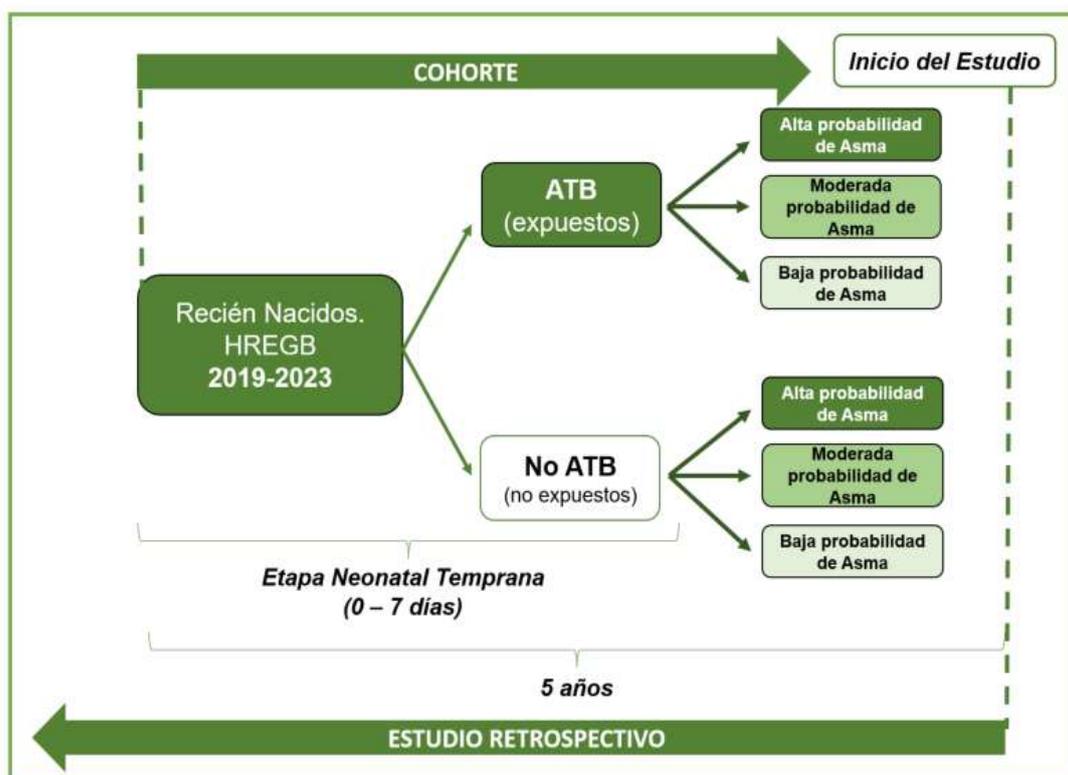
Otras hipótesis teóricas plantean también que algunos antibióticos, especialmente los macrólidos, poseen efectos antiinflamatorios notables, pudiendo alterar la respuesta inmunológica y potencialmente podrían promover una respuesta Th2, favoreciendo el desarrollo de enfermedades alérgicas, como el asma (Fujimura & Lynch, 2015). También se menciona que los procesos infecciosos son claves en el desarrollo de la respuesta inmune durante los primeros años de vida, y la interferencia de los antibióticos en la progresión natural de las infecciones podría orientar las respuestas inmunitarias hacia la vía Th2 (Frati et al., 2018). Finalmente se debe recalcar que las hipótesis teóricas mencionadas no cuentan con evidencias empíricas suficientes que permitan respaldarlas consistentemente o descartarlas, por lo cual se requieren estudios que contrastes empíricamente estos planteamientos.

### III. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Diseño observacional, analítico, de cohorte retrospectiva. Se le considera observacional porque no hay intervención alguna por parte del investigador, es decir, no hay manipulación de las variables a estudiar. Analítico porque se busca evaluar relaciones entre las variables. Es de cohorte retrospectiva porque parte de un grupo de participantes expuestos (que recibieron antibióticos) y no expuestos durante la etapa neonatal temprana, y recrea un seguimiento prospectivo a partir de los datos recolectados en las historias clínicas (documento médico-legal) buscando identificar participantes que desarrollen casos probables de asma, durante los cinco primeros años de vida (Gordis et al., 2014).

A continuación, se muestra la representación gráfica del estudio propuesto:



#### 3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

##### POBLACIÓN

La población de estudio estará constituida por niños menores de 5 años atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Niños con edad menor a 5 años atendidos el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante el año 2024 en el servicio de consulta externa.
- Niños cuyo nacimiento se haya atendido en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, o que hayan sido atendidos en este centro hospitalario durante la etapa neonatal temprana (primeros 7 días de vida).
- Niños que cuenten con registros de al menos una atención médica relacionada con un diagnóstico presuntivo de asma o síndrome obstructivo bronquial, en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón en cualquier periodo comprendido entre el alta médica correspondiente a la atención de su nacimiento o su atención durante la etapa neonatal temprana, y la fecha en la cual el participante cumple 5 años de edad.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Niños con edad menor a 5 años y que tengan diagnóstico de alguna enfermedad congénita.
- Niños con edad menor a 5 años cuyo diagnóstico de asma se encuentre relacionado con una infección documentada por SARS-CoV-2 en los 14 días previos.
- Niños con edad menor a 2 años con diagnóstico de Bronquiolitis aguda registrado en su historia clínica.
- Historias clínicas que cuenten con registros incompletos para las variables de interés o cuenten con datos ilegibles

## **MUESTRA**

Para el cálculo del tamaño de muestra se empleó la estrategia propuesta por Verma et al. (2020) para estudios de cohorte tomando como valores referenciales los Odds Ratio identificados previamente en otros tipos de estudios observacionales. Las fórmulas y parámetros empleados se presentan a continuación:

$$n = \frac{\left[ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

$Z_{1-\alpha/2}$ : Valor obtenido de la distribución normal estándar para un nivel de confianza del 95% ( $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ )

$Z_{1-\beta}$ : Valor obtenido de la distribución normal estándar para una potencia estadística de 80% ( $Z_{1-\beta} = 1.96$ )

$p_2$ : Porcentaje de no expuestos positivos. Para el presente cálculo  $p_2 = 47\%$  de acuerdo con los antecedentes evaluados (Munayco et al., 2009)

OR: Odds Ratio entre expuestos y no expuestos. Para el presente cálculo OR=3.5 de acuerdo con los antecedentes evaluados (Munayco et al., 2009)

$p_1$ : Porcentaje de expuestos positivos. Se calculó con los parámetros anteriores mediante la siguiente fórmula:

$$p_1 = \frac{OR \times p_2}{(1 - p_2) + (OR \times p_2)}$$

Mediante el empleo de las fórmulas presentadas y empleando los parámetros previamente mencionados se obtuvo un tamaño de muestra de 103 participantes de los cuales, 52 de ellos conformarán la cohorte expuestos y los otros 51, para la cohorte no expuestos.

Con respecto a la selección e inclusión de los participantes, éstos serán elegidos empleando muestreo aleatorio simple para cada una de las cohortes (grupos) que se indicaron previamente. La selección se realizará a partir de todos los potenciales participantes que cumplan con los criterios de inclusión y no tengan ningún criterio de exclusión. Para la elección de los participantes se emplearán tablas de números aleatorios generadas en el software EpiDat.

### 3.3 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

| MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES |   |   |                             |                    |   |
|---|---|---|-----------------------------|--------------------|---|
| VARIABLE                                  | DEFINICIÓN CONCEPTUAL   | DEFINICIÓN OPERACIONAL  | TIPO DE VARIABLE            | ESCALA DE MEDICIÓN | MEDIOS DE VERIFICACIÓN                                |
| <b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>               |   |   |                             |                    |   |
| <b>Asma</b>                               | Enfermedad crónica inflamatoria de las vías respiratorias caracterizada por una variedad de síntomas respiratorios variables en intensidad y frecuencia, y relacionados con una limitación reversible al flujo espiratorio. Se manifiesta clínicamente como episodios recurrentes de hiperreactividad bronquial y obstrucción reversible de las vías respiratorias, que pueden ser desencadenados por | La guía GINA 2024 hace énfasis en que el diagnóstico de ASMA en menores de 5 años es un desafío ya que este grupo de edad tiene una alta frecuencia de infecciones respiratorias virales agudas, y adicionalmente no es posible evaluar de forma rutinaria la limitación del flujo de aire o la capacidad de respuesta broncodilatadora en este grupo de edad. Por ello GINA, en este grupo de edad, sugiere un enfoque basado en la probabilidad de asma, que toma como referencia el patrón de síntomas durante y entre las los cuadros de enfermedades respiratorias virales (GINA, 2024). | Cualitativa<br>(Politómica) | Ordinal            | Historia Clínica<br><br>Ficha de Recolección de Datos |

|  |   |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|
|  | <p>factores como alérgenos, ejercicio, infecciones virales, y exposición a irritantes ambientales (GINA, 2024).</p> | <p>Alta Probabilidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Episodio de IRA con síntomas* por más de 10 días</li> <li>- Más de 3 episodios por año o presencia de episodios severos o empeoramiento nocturno.</li> <li>- Entre los episodios: síntomas* durante el juego o mientras el niño se rie.</li> <li>- Dermatitis atópica, alergia alimentaria o historia familiar de asma</li> </ul> <p>Moderada probabilidad de asma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Episodio de IRA con síntomas* por más de 10 días</li> <li>- Más de 3 episodios por año o presencia de episodios severos o empeoramiento nocturno.</li> <li>- Entre los episodios: síntomas ocasionales.</li> </ul> <p>Baja probabilidad de asma:</p> |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|

|  |   |  |                             |         |   |
|--|---|--|-----------------------------|---------|---|
|  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Episodio de IRA con síntomas* por menos de 10 días</li> <li>- 2 a 3 episodios por año.</li> <li>- Entre los episodios: No síntomas</li> </ul> <p><i>*Síntomas: tos, silbilantes, dificultad respiratoria)</i></p>   |                             |         |   |
| <b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>                      |   |  |                             |         |   |
| <b>Exposición neonatal temprana a antibióticos</b> | <p>La exposición neonatal temprana a antibióticos hace referencia al antecedente documentado respecto a un recién nacido que haya recibido la administración de antibióticos durante la etapa neonatal temprana, es decir durante los primeros 7 días de vida. Esta exposición puede deberse al tratamiento</p> | <p>Para evaluar la exposición neonatal temprana a antibióticos, se revisará la historia clínica de los participantes del estudio, buscando evidencias de haber recibido tratamiento sistémico con algún antibiótico durante la atención del nacimiento del participante o durante cualquier atención en consultorio u hospitalización realizada durante los primeros 7 días de vida del participante. Se registrará la siguiente información:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de antibióticos recibidos</li> </ul> | Cualitativa<br>(Dicotómica) | Nominal | Historia Clínica<br><br>Ficha de Recolección de Datos |

|                    |   |   |                          |          |   |
|--------------------|---|---|--------------------------|----------|---|
|                    | de infecciones neonatales o como profilaxis en neonatos de alto riesgo (Yu et al., 2023).   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre y tipo de antibiótico recibido</li> <li>- Posología (dosis y duración del esquema antibiótico)</li> </ul>   |                          |          |   |
| <b>COVARIABLES</b> |   |   |                          |          |   |
| Edad               | Tiempo transcurrido (en años cumplidos) desde la fecha de nacimiento de un participante hasta el momento de la última evaluación clínica considerada como parte del estudio (Clínica Universidad de Navarra, 2024). | Para calcular la edad en el presente estudio se calculará el número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de la última atención clínica.  | Cuantitativa (Discreta)  | De razón | <p>Historia Clínica</p> <p>Documento Nacional de Identidad (DNI)</p> <p>Ficha de Recolección de Datos</p> |
| Sexo               | Características biológicas y fisiológicas de un participante que permiten distinguirlo en masculino o femenino (INE, 2024).   | Para el presente estudio se considerará el sexo del participante de acuerdo a lo consignado en su documento nacional de identidad (DNI).<br><br>Éste podrá ser: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Masculino</li> </ul> | Cualitativa (Dicotómica) | Nominal  | <p>Historia Clínica</p> <p>Documento Nacional de Identidad (DNI)</p>                                      |

|                    |  |  |                          |         |  |
|--------------------|--|--|--------------------------|---------|--|
|                    |  | - Femenino   |                          |         | Ficha de Recolección de Datos                                |
| Prueba terapéutica | <p>Ensayo terapéutico con el esquema terapéutico de ICS (corticosteroides inhalados) en baja dosis y SABA (agonistas beta-2 de acción corta) a demanda, cuyo objetivo es la evaluación sistemática de la respuesta del paciente a estos medicamentos para determinar su eficacia en el control de los síntomas y la prevención de exacerbaciones (GINA, 2024).</p> | <p>Para el presente estudio se siguen las recomendaciones de GINA (2024) en las cuales se indica que la prueba terapéutica debe realizarse con una combinación de:</p> <p>Corticoesteroides inhalados (ICS) a dosis baja + B2 agonistas de acción corta (SABA) a demanda, por un periodo de 2 a 3 meses. De acuerdo a ello se pueden obtener los siguientes resultados:</p> <p><u>Prueba terapéutica positiva:</u></p> <p>Mejora clínica con el ensayo y empeoramiento al suspender el esquema farmacológico.</p> <p><u>Prueba terapéutica negativa:</u></p> <p>No mejoría clínica significativa.</p> <p><u>No prueba terapéutica:</u></p> | Cualitativa (Politómica) | Nominal | <p>Historia Clínica</p> <p>Ficha de Recolección de Datos</p> |

|                                     |  |  |                          |         |  |
|-------------------------------------|--|--|--------------------------|---------|--|
|                                     |  | No se realizó la prueba terapéutica.   |                          |         |  |
| <b>Antecedente familiar de asma</b> | El antecedente familiar de asma se refiere a la presencia de asma en miembros de la familia consanguínea, como padres, hermanos, tíos o abuelos (NIAID, 2024)  | <p>Para el presente estudio se buscará información en la historia clínica pediátrica, en la sección “antecedentes familiares”.</p> <p>Se considerará las siguientes categorías:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Con antecedentes familiares</li> <li>- Sin antecedentes familiares</li> </ul> | Cualitativa (Dicotómica) | Nominal | <p>Historia Clínica</p> <p>Ficha de Recolección de Datos</p> |
| <b>Prematuridad</b>                 | Antecedente personal de nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, es decir, cuando la gestación cuyo producto fue el participante del estudio aún no había logrado ser considerada “a término”. | <p>Para el presente estudio se buscará información en la historia clínica pediátrica, en la sección “antecedentes personales”.</p> <p>Se considerará las siguientes categorías:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prematuro</li> <li>- A término</li> </ul>                                     | Cualitativa (Dicotómica) | Nominal | <p>Historia Clínica</p> <p>Ficha de Recolección de Datos</p> |

### **3.4 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Para la recolección de datos, se revisaron fuentes documentales médico-legales, como las historias clínicas de los pacientes. En tal sentido, la técnica de recolección fue la revisión documental (Sampieri, 2014). Antes de recolectar la información requerida para el presente estudio, se requirió que el presente proyecto fuera aprobado tanto por el Comité de Ética en Investigación de la EPMH-UNS (CIEI-EPMH), como por la dirección ejecutiva del HREGB. Posterior a ello, se coordinó y solicitó autorización para acceso tanto al registro de atenciones del servicio de pediatría como a las historias clínicas respectivas. Las coordinaciones se realizaron con el personal encargado del servicio de estadística y epidemiología del servicio de pediatría del HREGB.

Para la selección de participantes, se tuvo acceso al registro de atenciones del servicio de pediatría, identificándose potenciales participantes de acuerdo a los criterios de selección definidos en secciones previas. Se seleccionaron los participantes asignados a las dos cohortes de acuerdo a lo detallado en la conformación de la muestra. A continuación, se seleccionaron y revisaron las historias clínicas de los participantes para identificar los datos necesarios para el presente estudio. El inicio de los procedimientos de selección, tamizaje y enrolamiento inició el 27/11/24 y culminó el 20/12/24, dentro del plazo de cuatro (04) meses establecidos por la UNS de acuerdo a la normatividad vigente.

La información referente a la identificación de un nuevo caso de asma fue evaluada por el diagnóstico consignado en la historia clínica como parte de la evaluación médica realizada en consulta externa. Este diagnóstico fue corroborado con el registro de síntomas compatibles con tos, sibilantes y/o dificultad respiratoria en la historia clínica, y en función a la anamnesis y examen físico registrados se categorizó a los participantes en una de tres posibles categorías de probabilidad de asma (alta, moderada, baja) de acuerdo a lo propuesto por la guía GINA (2024). Los participantes debían tener al menos una evaluación o atención médica anual en el HREGB. Se tomó como referencia a la primera atención por consulta externa que establece el diagnóstico presuntivo de asma, considerando los antecedentes registrados en la historia clínica hasta dicho momento para la estratificación de probabilidad de asma correspondiente. No se incluyó la información consignada en posteriores atenciones médicas para controlar el

posible sesgo de confusión relacionado con factores medioambientales y de estilos de vida.

Se recopilaron los datos requeridos en la ficha de recolección (en físico), la cual se adjunta como anexo al presente proyecto. La ficha de recolección reunió datos objetivos y que cuentan con validez global, así como el respaldo de organizaciones y sociedades mundialmente aceptadas, por lo cual no se requirió ejecutar procedimientos de validación con respecto al instrumento del estudio. Dado que el seguimiento de la cohorte fue construido retrospectivamente a partir de los datos consignados en las historias clínicas, y que se excluyeron a las historias clínicas que tenían registros incompletos o elegibles, no se tuvo pérdidas durante el seguimiento y ante la ausencia de datos faltantes no fue necesario implementar ninguna estrategia de manejo de los mismos.

La información de los registros físicos fue transcrita a un formulario de Microsoft Excel versión 16. Se ejecutaron procedimientos de verificación de datos de forma cruzada por ambos investigadores, para garantizar la fidelidad de la información trasladada de los registros físicos a los electrónicos.

Para la ejecución de la presente investigación, en lo correspondiente a infraestructura, ésta se desarrolló en los diferentes ambientes que forman parte del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, el cual es de categoría II-2 cumpliendo y excediendo los estándares mínimos requeridos para la atención de recién nacidos y pacientes pediátricos. Al emplear datos retrospectivos, cabe resaltar que este establecimiento de salud empleó registros físicos (historias clínicas en papel) las cuales fueron almacenadas en el departamento de Archivos. Con respecto a las condiciones de logística, la Universidad Nacional del Santa contó con un Comité de Ética para la Escuela Profesional de Medicina Humana, mientras que el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón contó con la oficina de Docencia e Investigación, la cual permitió y facilitó las coordinaciones entre los tesisistas, la casa superior de estudios y el establecimiento de salud. Asimismo, el presente proyecto contó con un cronograma que contempló la recolección de datos, el análisis, la interpretación y los pasos posteriores para la culminación de la presente Tesis. Finalmente cabe mencionar que la Universidad Nacional del Santa contó con docentes de diferentes especialidades en el Hospital Regional

Eleazar Guzmán Barrón, los cuales fueron parte de las redes de colaboración interinstitucionales que facilitaron la ejecución del presente proyecto.

### **3.5 PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS**

Los datos registrados y recolectados manualmente fueron organizados en una base de datos virtual utilizando el programa Microsoft Excel versión 16. Fueron procesados por el programa estadístico STATA v.14. Previo al análisis estadístico, se anonimizó la base de datos generada, asignando un código alfanumérico aleatorio a cada uno de los participantes (código de identificación). En la base de datos de STATA, se buscaron posibles datos duplicados o no plausibles.

El análisis descriptivo consistió en la tabulación de las variables categóricas mediante sus frecuencias absolutas y relativas. La distribución de las variables numéricas fue evaluada mediante métodos gráficos (diagramas de dispersión, diagramas cuantil-cuantil) y estadísticos (comparación media-mediana, skewness y kurtosis). En el caso de las variables con distribución normal, se presentaron medias y desviaciones estándar, en caso contrario, medianas y rangos intercuartílicos.

Con respecto al análisis bivariado, para determinar si existió relación entre la exposición neonatal temprana a antibióticos y la probabilidad de asma en niños de 3 a 5 años del Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, se empleó la prueba de hipótesis Chi-cuadrado de Pearson, para aceptar o rechazar la hipótesis nula; el valor  $p < 0,05$  fue considerado significativo. Con respecto al análisis multivariado, se modelaron regresiones logísticas multinomiales crudas y ajustadas, con la finalidad de calcular los OR ajustados por las covariables identificadas en la matriz de operacionalización. Se realizaron análisis secundarios para evaluar la asociación entre el tipo de antibióticos empleados y la posología empleada, con la probabilidad de asma durante los primeros 5 años de vida. Todos los análisis fueron realizados en STATA v.14.

### **3.6 ASPECTOS ÉTICOS**

En primer lugar, y en respeto irrestricto de los principios éticos y legales vigentes, el presente proyecto fue presentado para su aprobación al comité de ética de la escuela de medicina de la UNS (CIEI-EPMH-UNS), así como a la dirección ejecutiva del HREGB.

De acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, el presente proyecto de investigación no pretendió vulnerar de ninguna manera los derechos de los participantes. Con respecto al principio de autonomía, al tratarse de registros clínicos y de información médico-legal previamente recolectada en el contexto de una atención en salud, no fue obligatorio la solicitud del consentimiento informado por parte de los padres o el representante legal del menor; sin embargo, si se requirió de la autorización expresa tanto de las autoridades universitarias como de la dirección ejecutiva del hospital antes de proceder con la búsqueda de la información requerida.

Con respecto a la relación riesgo beneficio, los participantes no fueron sometidos a ninguna intervención ni procedimiento debido a que se trató de un estudio que únicamente empleó información retrospectiva. Un aspecto relevante es la confidencialidad y el anonimato. Al respecto, la información recolectada en físico estuvo únicamente en poder de los investigadores (tesistas), quienes firmaron un compromiso de confidencialidad tanto con la UNS como con el HREGB adjunto a la solicitud de aprobación del estudio. Asimismo, la información trasladada a registros físicos fue anonimizada, no siendo posible en estos registros virtuales el poder identificar a ningún participante del estudio.

Todos los aspectos del presente protocolo guardaron concordancia con los principios del Código de Ética de Investigación de la Universidad Nacional del Santa establecida en el 2017. Finalmente, los investigadores (tesistas) declaran que no mantienen ningún conflicto de intereses que afecte al presente estudio.

### **3.7 LIMITACIONES**

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio y la dependencia de registros médicos, existe la posibilidad de variabilidad en la calidad de la información registrada. Factores como la legibilidad de la escritura, la interpretación de los términos médicos y la consistencia en la documentación de los episodios respiratorios por año, ya que es posible que algunos pacientes hayan recibido atención en centros médicos privados o fuera del sistema de registro hospitalario, lo que podría haber llevado a una subestimación del número real de episodios respiratorios por año y

por ende no poder clasificar con precisión la probabilidad de asma que puede presentar cada paciente.

Por otro lado, los registros médicos pudieron carecer de detalles específicos necesarios para evaluar completamente la exposición neonatal temprana a antibióticos y su relación con la probabilidad de asma en niños. La ausencia de información detallada sobre dosis, duración y tipos específicos de antibióticos utilizados limitaron la capacidad de realizar análisis más específicos, aunque este tipo de análisis fue considerado secundario y la pregunta de investigación planteada pudo responderse incluso en ausencia de ellos.

La falta de información detallada sobre el contexto socioeconómico de los pacientes pudo limitar la capacidad de realizar análisis ajustados por factores de riesgo adicionales. Datos como el nivel educativo de los padres, condiciones de vivienda y exposición ambiental pudieron tener un impacto importante en el desarrollo de asma, siendo la falta de estos datos una limitación. Pese a ello cabe mencionar que estudios previos en poblaciones peruanas no consideran a muchas de estas variables como factores asociados al riesgo de desarrollo de asma, en tal sentido, es probable que la falta de evaluación de estas variables no influya significativamente en el estimado a calcular.

La pandemia por COVID-19, que tuvo lugar en el país durante el periodo 2020-2022, planteó un contexto diferente en el que pudo ocurrir la pérdida de seguimiento de los pacientes, así como el subregistro de casos probables de asma. Pese a ello el punto de cierre de la cohorte es el 31 de diciembre de 2024, en tal sentido, se incluyeron participantes que hayan sido atendidos durante este último año, y las pérdidas de seguimiento entre el 2020-2022 probablemente no influyeron en los resultados clínicos evaluados el año 2024. No existió un número de pérdidas al seguimiento mayor al 10%, por lo que no fue necesario realizar un análisis de sensibilidad que compare los resultados en toda la muestra de estudio versus el subgrupo que no haya experimentado pérdidas al seguimiento.

#### **IV. RESULTADOS**

Como parte del proceso de selección se identificaron inicialmente 816 registros de atenciones pediátricas en niños menores de 5 años correspondientes al servicio de consulta externa, de las cuales 204 historias clínicas tenían un diagnóstico presuntivo compatible con Asma o síndrome obstructivo bronquial. 53 de las historias fueron excluidas por corresponder a niños menores de 2 años cuyo diagnóstico presuntivo fue compatible con bronquiolitis y 18 registros tuvieron datos incompletos o no legibles para las variables de interés. 30 historias clínicas cumplían con algún criterio de exclusión adicional por lo que fueron considerados como elegibles. Se incluyó en el estudio a 103 niños menores de 5 años atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024; de los cuales 52 tuvieron registro de exposición neonatal temprana a antibióticos y 51 actuaron como grupo de comparación dado que no tuvieron exposición a agentes antibióticos durante el periodo neonatal temprano (Figura 1).

Durante los primeros años de vida, 31 (30.1%) participantes tuvieron alta probabilidad de asma y 38 (36.8%) probabilidad moderada, de acuerdo a los criterios de operacionalización previamente descritos. La mediana de edad de los pacientes evaluados fue de 4 años y al menos el 50% de los mismos tuvo más de 3 años de edad (Tabla 1).

Por otro lado, no se observaron diferencias con respecto al sexo o a la condición de prematuridad al momento del nacimiento en los participantes con respecto al antecedente de exposición neonatal temprana a antibióticos. Con respecto al antecedente familiar de asma, si se observó una mayor frecuencia de niños con estos antecedentes y que tuvieron exposición neonatal temprana a antibióticos como parte de su historia clínica (Tabla 1).

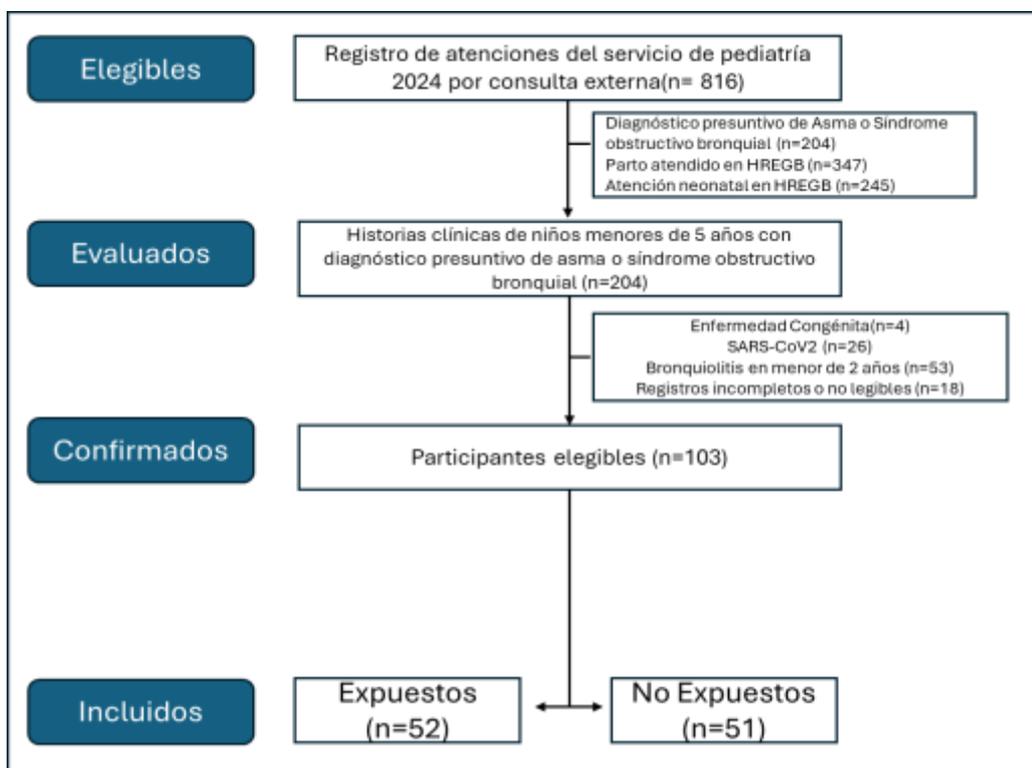
Por otro lado, se evidenció que se utilizaron dos combinaciones de antibióticos durante la etapa neonatal temprana, identificando que 40 de los participantes habían recibido Ampicilina/Gentamicina (76.9%), mientras que 12 recibieron Ampicilina/Cefotaxima (23.1%). La duración del tratamiento en todos los casos fue de 7 a 14 días, siendo la mediana de tratamiento 7 días.

El análisis con modelos de regresión multinomial nos muestra que la exposición neonatal temprana a antibióticos se relaciona con 16 veces más odds de que un

niño tenga probabilidad moderada de asma, mientras que con 9 veces más odds de que un niño tenga probabilidad alta de asma; estos resultados fueron estadísticamente significativos (Tabla 2).

Adicionalmente cabe señalar que, al realizar una evaluación de acuerdo al tipo de antibióticos empleados, la asociación Ampicilina/Gentamicina se asoció con mayor odds de tener probabilidad moderada de asma en comparación con la asociación Ampicilina/Cefotaxima (OR: 23.2 vs 5.8); resultados similares fueron observados para los pacientes con alta probabilidad de asma (OR: 10.5 vs 7.3) (Tabla 3). Finalmente cabe señalar que los modelos de regresión muestran que por cada día adicional de antibióticos, a partir de los 7 días de tratamiento estándar, el odds de tener en el futuro niños con alta o moderada probabilidad de asma se incrementa en 2.5 a 2.8 veces. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos, pero muestran evidencia preliminar de una tendencia al incremento en las probabilidades de asma a futuro, con la exposición neonatal temprana a antibióticos (Tabla 4).

**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de identificación, tamizaje y enrolamiento de los registros clínicos de los niños menores de 5 años atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024.



**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas de los niños menores de 5 años atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024.

| Características      | Exposición neonatal temprana a antibióticos |              | Valor p* |
|----------------------|---|--------------|----------|
|                      | Si<br>(n=52)                                | No<br>(n=51) |          |
| Probabilidad de asma |   |              |          |
| Baja                 | 5 (14.7)                                    | 29 (85.3)    | <0.001   |
| Moderada             | 28 (76.7)                                   | 10 (26.3)    |          |
| Alta                 | 19 (61.3)                                   | 12 (38.7)    |          |
| Edad (años)**        | 4 (3 a 4)                                   | 4 (3 a 4)    | 0.805    |
| Sexo                 |   |              | 0.762    |
| Femenino             | 25 (52.1)                                   | 23 (47.9)    |          |
| Masculino            | 27 (49.1)                                   | 28 (50.9)    |          |
| Prematuridad         |   |              | 0.205    |
| No                   | 35 (46.7)                                   | 40 (53.3)    |          |
| Si                   | 17 (60.7)                                   | 11 (39.3)    |          |
| Antecedente de Asma  |   |              | 0.022    |
| No                   | 31 (43.1)                                   | 41 (56.9)    |          |
| Si                   | 21 (67.7)                                   | 10 (32.3)    |          |

\*Prueba Chi-cuadrado de Pearson

\*\* Test U de Mann-Whitney

**Tabla 2.** Exposición neonatal temprana a antibióticos relacionada con mayor probabilidad de asma en niños menores de 5 años, atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024.

| Moderada Probabilidad de Asma               |      |              |         |
|---|------|--------------|---------|
|   | OR   | IC 95%       | Valor P |
| Exposición neonatal temprana a antibióticos |      |              |         |
| No  | Ref  | --           | --      |
| Si  | 16.2 | (4.9 a 53.5) | <0.001  |
| Alta Probabilidad de Asma                   |      |              |         |
|   | OR   | IC 95%       | Valor P |
| Exposición neonatal temprana a antibióticos |      |              |         |
| No  | Ref  | --           | --      |
| Si  | 9.18 | (2.8 a 30.3) | <0.001  |

Modelo de Regresión Logística Multinomial

**Tabla 3.** Exposición neonatal temprana de acuerdo al tipo de antibiótico relacionada con mayor probabilidad de asma en niños menores de 5 años, atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024.

| Moderada Probabilidad de Asma               |      |              |         |
|---|------|--------------|---------|
|   | OR   | IC 95%       | Valor P |
| Exposición neonatal temprana a antibióticos |      |              |         |
| Ninguno                                     | Ref  | --           | --      |
| Ampicilina/Gentamicina                      | 23.2 | (5.7 a 93.9) | <0.001  |
| Ampicilina/Cefotaxima                       | 5.8  | (0.9 a 36.6) | 0.062   |
| Alta Probabilidad de Asma                   |      |              |         |
|   | OR   | IC 95%       | Valor P |
| Exposición neonatal temprana a antibióticos |      |              |         |
| Ninguno                                     | Ref  | --           | --      |
| Ampicilina/Gentamicina                      | 10.5 | (2.5 a 43.5) | <0.001  |
| Ampicilina/Cefotaxima                       | 7.3  | (1.3 a 41.1) | 0.025   |

Modelo de Regresión Logística Multinomial

**Tabla 4.** Exposición neonatal temprana de acuerdo al número de días de prescripción antibiótica relacionada con mayor probabilidad de asma en niños menores de 5 años, atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024.

| Moderada Probabilidad de Asma               |     |              |         |
|---|-----|--------------|---------|
|   | OR  | IC 95%       | Valor P |
| Exposición neonatal temprana a antibióticos |     |              |         |
| Ninguno                                     | Ref | --           | --      |
| Días de prescripción antibiótica            | 2.8 | (0.2 a 30.4) | 0.399   |
| Alta Probabilidad de Asma                   |     |              |         |
|   | OR  | IC 95%       | Valor P |
| Exposición neonatal temprana a antibióticos |     |              |         |
| Ninguno                                     | Ref | --           | --      |
| Días de prescripción antibiótica            | 2.5 | (0.2 a 28.1) | 0.448   |

Modelo de Regresión Logística Multinomial

## V. DISCUSIONES

Los hallazgos del presente estudio, que nos muestran evidencias de asociación entre la exposición neonatal temprana a antibióticos y una mayor probabilidad de asma infantil, son consistentes algunos estudios disponibles que exploran los conceptos relacionados con los efectos inmunomoduladores de los antibióticos en algunas etapas críticas del desarrollo. En este sentido, Zou et al. (2020) demostraron una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a antibióticos durante el primer año de vida y la presencia de asma, alergias alimentarias y rinitis alérgica en más de 13,000 niños en edad preescolar en Shanghái. A pesar de que su estudio no se centró específicamente en la etapa neonatal, sus hallazgos respaldan la hipótesis de que la exposición temprana a antibióticos puede alterar la maduración del sistema inmunológico y predisponer a la aparición de enfermedades alérgicas.

En contraste con el estudio de Zou et al. (2020), nuestra investigación restringió la ventana de exposición al periodo neonatal temprano, lo cual podría representar un periodo aún más crítico del desarrollo. Esta diferencia es relevante, ya que el sistema inmunológico en las primeras semanas de vida se encuentra en una fase crítica de tolerancia inmunológica y colonización microbiana. En este contexto, Dai et al. (2020) realizaron un análisis metagenómico en el que observaron que la exposición a antibióticos en neonatos, particularmente en ausencia de lactancia materna, altera de forma persistente la composición y funcionalidad del microbioma intestinal, incrementando el riesgo de asma. Lo expuesto por Dai et al. (2020) podría sustentar y explicar los mecanismos de plausibilidad de nuestros resultados, especialmente considerando que la disbiosis inducida por antibióticos podría actuar como un mediador biológico del asma infantil.

Asimismo, los resultados de nuestro estudio son similares a lo reportado reportado por Hsu et al. (2021), quienes observaron una mayor incidencia de asma en niños con infecciones del tracto urinario y reflujo vésico-ureteral, condiciones que frecuentemente requieren tratamientos antibióticos prolongados. Aunque su estudio de cohorte se enfocó en patologías específicas y en una población más amplia, subyace a este una relación existente entre el uso continuado de antibióticos y el riesgo de asma. De forma paralela los resultados de nuestra investigación muestran que el tamaño de efecto fue más pronunciado con ciertos

esquemas antibióticos, particularmente con la asociación Ampicilina/Gentamicina, lo cual sugiere que la elección del antibiótico podría tener implicancias diferenciadas respecto al riesgo de asma en el futuro.

A nivel nacional, los antecedentes disponibles son limitados tanto en número como en calidad metodológica, lo cual plantea un contexto desafiante para la comparabilidad de los resultados obtenidos. El estudio de Coayla (2020) reportó que el 42% de las madres usaron antibióticos durante el embarazo y que el 54.2% de los niños con asma recibieron antibióticos en los primeros meses de vida. Aunque este estudio sugiere una asociación, su diseño transversal no permite establecer temporalidad ni controlar adecuadamente por variables confusoras. Por otro lado, el trabajo de Chero (2024) encontró que la exposición a antibióticos durante los primeros años de vida se asoció a un mayor riesgo de exacerbaciones asmáticas (OR: 1.35). Estos datos refuerzan la necesidad de seguir explorando la exposición temprana a antibióticos como un posible factor contribuyente, aunque en estos antecedentes se carece de precisión en la caracterización temporal y del tipo de antibiótico, las cuales son limitaciones de los antecedentes evaluados que fueron superadas en nuestra investigación

Un elemento diferenciador de nuestro estudio frente a los antecedentes internacionales y nacionales radica en el análisis de la duración del tratamiento antibiótico. Nuestros hallazgos preliminares sugieren una tendencia al aumento del riesgo de asma con cada día adicional de antibiótico más allá del tratamiento estándar, aunque estos resultados no alcanzaron significancia estadística. Esta observación propone una línea futura de investigación orientada a evaluar no solo la exposición per-se, sino también su intensidad y duración como posibles factores moduladores del riesgo.

Desde un enfoque teórico, los resultados de nuestra investigación pueden ser explicados por la hipótesis que propone que una exposición temprana limitada a microorganismos puede alterar la maduración del sistema inmunológico hacia una respuesta tipo Th2, predisponente para enfermedades atópicas como el asma. La administración de antibióticos en los primeros días de vida puede perturbar significativamente la colonización microbiana intestinal, interfiriendo en la interacción inmunomoduladora entre el huésped y su microbiota.

La microbiota intestinal neonatal cumple un rol crucial en la tolerancia inmunológica y en la maduración del sistema inmunitario innato y adaptativo. Estudios previos han demostrado que alteraciones en la microbiota, inducidas por antibióticos, generan una disbiosis persistente que se asocia con un incremento en el riesgo de enfermedades inmunoalérgicas. En este contexto, los hallazgos de nuestra investigación contribuyen con evidencia que refuerza la relevancia del equilibrio microbiano temprano como factor protector frente a enfermedades respiratorias crónicas.

Por otro lado, es importante destacar que el análisis estratificado por tipo de antibiótico evidencia que la combinación Ampicilina/Gentamicina se asocia con mayores odds de asma comparado con Ampicilina/Cefotaxima. Este hallazgo podría estar relacionado con las diferencias farmacodinámicas y de espectro antimicrobiano entre estos regímenes, lo que a su vez condicionaría una disbiosis más marcada o prolongada. Gentamicina, por su efecto bactericida sobre flora gramnegativa, puede ejercer una mayor presión selectiva sobre bacterias comensales intestinales beneficiosas en comparación con Cefotaxima, sin embargo, esta explicación basada en conocimientos farmacodinámicos requiere ser explorada en estudios microbiológicos complementarios.

Cabe señalar también que, aunque los resultados sobre la duración del tratamiento antibiótico no fueron estadísticamente significativos, la tendencia observada sugiere una posible relación “dosis-respuesta”, lo cual es congruente con lo planteado en estudios longitudinales internacionales. La prolongación innecesaria del tratamiento antibiótico podría exacerbar la disbiosis intestinal y, en consecuencia, incrementar el riesgo de sensibilización alérgica. Este hallazgo, aunque preliminar, plantea la necesidad de optimizar la duración y racionalidad en el uso de antibióticos neonatales bajo un enfoque de medicina basada en evidencia.

Los hallazgos del presente estudio tienen implicancias significativas para la práctica clínica, particularmente en el ámbito de la atención pediátrica y neonatal. La evidencia acumulada sobre el rol potencial de la exposición temprana a antibióticos como factor de riesgo para el desarrollo de asma infantil plantea la necesidad urgente de una prescripción más racional y selectiva de estos fármacos en las primeras etapas de vida. Si bien los antibióticos son herramientas

terapéuticas fundamentales en el manejo de infecciones bacterianas, su uso debe estar estrictamente justificado bajo criterios clínicos sólidos, evitando su empleo innecesario, especialmente en neonatos.

Lo ya señalado nos conlleva a la necesidad de implementar y fortalecer estrategias como el Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) tanto en los servicios de pediatría como en las unidades de cuidado neonatales. Estos programas no solo deben incluir protocolos basados en guías clínicas y evidencia local, sino también fomentar una cultura de vigilancia activa y auditoría del uso irracional de antibióticos. La inclusión de herramientas de ayuda para la toma de decisiones clínicas, como algoritmos diagnósticos podría optimizar la indicación de tratamientos antibióticos, minimizando la exposición innecesaria en los primeros días de vida.

A partir de los hallazgos de nuestra investigación, y desde una perspectiva de salud pública, podríamos sugerir que la vigilancia de los patrones de prescripción antibiótica en neonatos debe ser una prioridad en los sistemas de información en salud. Se debería también considerar el diseño de intervenciones educativas dirigidas a los médicos, que aborden los riesgos y el impacto del uso antibiótico innecesario en los primeros días de vida. Adicionalmente podemos sugerir incorporar el antecedente de exposición a antibióticos en el periodo neonatal como un elemento clave en la historia clínica pediátrica de rutina, especialmente en niños que presentan síntomas respiratorios recurrentes o sospecha de asma. Finalmente, los resultados de nuestro estudio nos llevan a sugerir que se requiere impulsar futuros estudios longitudinales y que empleen estrategias prospectivas para brindar evidencia con mayor robustez metodológica y corroborar los resultados que presentamos, y que sustenten la implementación de políticas que limiten u optimicen la prescripción antibiótica durante el primer año de vida.

## **VI. CONCLUSIONES**

La exposición neonatal temprana a antibióticos está relacionada con mayor probabilidad de asma en niños menores de 5 años, atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024.

La asociación Ampicilina/Gentamicina está relacionada con una mayor probabilidad de asma en comparación con la asociación Ampicilina/Cefotaxima en niños menores de 5 años, atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024.

La mayor duración del tratamiento antibiótico recibidos durante la etapa neonatal temprana no estuvo significativamente asociada con una mayor probabilidad de asma en niños menores de 5 años, atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón, durante el año 2024.

## **VII. RECOMENDACIONES**

A partir de los resultados obtenidos sugerimos la implementación de estrategias destinadas a la optimización del empleo de antibióticos en las unidades neonatales. Si bien el empleo empírico de antibióticos frente a la sospecha de infecciones neonatales es un pilar del manejo terapéutico en esta etapa de vida y ha sido clave en la reducción de la mortalidad neonatal es relevante la racionalización del empleo de estas estrategias terapéuticas.

Recomendamos también impulsar futuras propuestas de investigación para profundizar en el estudio del tipo de antibióticos empleados, la duración del tratamiento y el uso concomitante de otras estrategias terapéuticas en su relación con el desarrollo futuro de asma y otras patologías alérgicas, para confirmar los resultados presentados por nuestro estudio.

Finalmente recomendamos que futuros estudios evalúen la relación entre exposición neonatal temprana a antibióticos y el riesgo de asma, mediante el empleo de diseños longitudinales prospectivos para obtener resultados con mayor certeza de evidencia.

## VIII. REFERENCIAS

Yu, W., Zhang, L., Li, S., Yan, W., Bai, R., Yang, Z., Shi, J., Yuan, J., Yang, C., Cai, W., Wang, Y., Zhang, Y., Gu, X., Cao, X., Huang, Y., Hong, L., Zhou, Q., Yang, Y., Lee, S. K., ... the Reduction of Infection in Neonatal Intensive Care Units Using the Evidence-based Practice for Improving Quality (REIN-EPIQ) Study Group. (2023). Early antibiotic use and neonatal outcomes among preterm infants without infections. *Pediatrics*, 151(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2022-059427>

Global Initiative for Asthma (2024). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <https://ginasthma.org/2024-report/>

National Institute of Allergy and Infectious Diseases. (2024) Asthma. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/asthma>

Clínica Universidad de Navarra. (2024). Diccionario médico: Edad. <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/edad>

Instituto Nacional de Estadística. (2024). Glosario de términos; Sexo. <https://www.ine.es/>

Cardetti, M., Rodríguez, S., & Sola, A. (2020). Uso (y abuso) de antibióticos en la medicina perinatal. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain: 2003)*, 93(3), 207.e1-207.e7. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.06.010>

Reyman, M., van Houten, M. A., Watson, R. L., Chu, M. L. J. N., Arp, K., de Waal, W. J., Schiering, I., Plötz, F. B., Willems, R. J. L., van Schaik, W., Sanders, E. A. M., & Bogaert, D. (2022). Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nature Communications*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28525-z>

Hufnagl, K., Pali-Schöll, I., Roth-Walter, F., & Jensen-Jarolim, E. (2020). Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Seminars in Immunopathology*, 42(1), 75–93. [https://doi.org/10.1007/s00281-019-00775-](https://doi.org/10.1007/s00281-019-00775-y)

y

- Valverde-Molina, J., & García-Marcos, L. (2023). Microbiome and asthma: Microbial dysbiosis and the origins, phenotypes, persistence, and severity of asthma. *Nutrients*, 15(3), 486. <https://doi.org/10.3390/nu15030486>
- Hsu, Y.-L., Lin, C.-L., & Wei, C.-C. (2021). Association between vesicoureteral reflux, urinary tract infection and antibiotics exposure in infancy and risk of childhood asthma. *PloS One*, 16(9), e0257531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257531>
- Malaeb, D., Hallit, S., Sacre, H., Rahme, C., Malaeb, B., Hallit, R., & Salameh, P. (2021). Preconception exposure to over-the-counter medications and antibiotics and the risk of childhood asthma in Lebanon: A cross-sectional study. *Allergologia et immunopathologia*, 49(2), 104–112. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i2.46>
- Zou, Z., Liu, W., Huang, C., Sun, C., & Zhang, J. (2020). First-year antibiotics exposure in relation to childhood asthma, allergies, and airway illnesses. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), 5700. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165700>
- Dai, D. L. Y., Petersen, C., Hoskinson, C., Del Bel, K. L., Becker, A. B., Moraes, T. J., Mandhane, P. J., Finlay, B. B., Simons, E., Kozyrskyj, A. L., Patrick, D. M., Subbarao, P., Bode, L., Azad, M. B., & Turvey, S. E. (2023). Breastfeeding enrichment of *B. longum* subsp. *infantis* mitigates the effect of antibiotics on the microbiota and childhood asthma risk. *Med (New York, N.Y.)*, 4(2), 92-112.e5. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.12.002>
- Rey, D., Trujillo, L., Prada, L. & Pérez, M. (2022). Factores que desencadenan asma en población menor de edad. Una revisión de la literatura. Universidad Cooperativa de Colombia.
- Coayla, M. (2020). Caracterización del asma en altura en niños de 05 -14 años de edad en el Hospital Adolfo Guevara Velasco de la ciudad del Cusco, 2020. Universidad Andina del Cusco.

- Chero, K. (2024). Factores de riesgo asociados con las exacerbaciones del asma en niños y adolescentes atendidos en el Hospital Militar Central Luis Arias Schreiber durante el 2022. Universidad Privada San Juan Bautista.
- Centro de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. (2022). Sala de Situación de Salud (pp. 230-231). [https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/asis-sala/asis-sala\\_202245\\_21\\_154922.pdf](https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/asis-sala/asis-sala_202245_21_154922.pdf)
- De Blic, J. (2016). Asma infantil. *Emc. Pediatría*, 51(3), 1-15. [https://doi.org/10.1016/S1245-1789\(16\)77913-3](https://doi.org/10.1016/S1245-1789(16)77913-3)
- Foliaki, S., Nielsen, S. K., Björkstén, B., Von Mutius, E., Cheng, S., Pearce, N., & ISAAC Phase I Study Group. (2004). Antibiotic sales and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *International Journal of Epidemiology*, 33(3), 558-563. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh031>
- Frati, F., Salvatori, C., Incorvaia, C., Bellucci, A., Di Cara, G., Marcucci, F., & Esposito, S. (2018). The Role of the Microbiome in Asthma: The Gut–Lung Axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), 123. <https://doi.org/10.3390/ijms20010123>
- Fujimura, K. E., & Lynch, S. V. (2015). Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome. *Cell host & microbe*, 17(5), 592-602. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.007>
- García-Gomero, D., López-Talledo, M. del C., Galván-Calle, C., Muñoz-León, R., Matos-Benavides, E., Toribio-Dionicio, C., & Córdova-Calderón, W. (2020). Sensibilización a aeroalérgenos en una población pediátrica peruana con enfermedades alérgicas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37, 57-62. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.371.4460>
- Gupta, R. S., Singh, A. M., Walkner, M., Caruso, D., Bryce, P. J., Wang, X., Pongracic, J. A., & Smith, B. M. (2016). Hygiene factors associated with childhood food allergy and asthma. 37(6), 140-146. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3988>

- Kronman, M. P., Zhou, C., & Mangione-Smith, R. (2014). Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics*, 134(4), e956-965. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0605>
- Kuo, C.-H., Kuo, H.-F., Huang, C.-H., Yang, S.-N., Lee, M.-S., & Hung, C.-H. (2013). Early life exposure to antibiotics and the risk of childhood allergic diseases: An update from the perspective of the hygiene hypothesis. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*, 46(5), 320-329. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.04.005>
- Lin, Y.-C., Chen, Y.-C., Kuo, C.-H., Chang, Y.-H., Huang, H.-Y., Yeh, W.-J., Wu, T.-Y., Huang, M.-Y., & Hung, C.-H. (2020). Antibiotic exposure and asthma development in children with allergic rhinitis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(5), 803-811. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.02.003>
- Marra, F., Marra, C. A., Richardson, K., Lynd, L. D., Kozyrskyj, A., Patrick, D. M., Bowie, W. R., & Fitzgerald, J. M. (2009). Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics*, 123(3), 1003-1010. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1146>
- Marra, F., Marra, C. A., Richardson, K., Lynd, L. D., Kozyrskyj, A., Patrick, D. M., Bowie, W. R., & Mark FitzGerald, J. (2009). El empleo de antibióticos en los niños se asocia con un aumento del riesgo de asma. *Pediatrics*, 67(3), 164-172. <https://www.elsevier.es/es-revista-pediatrics-10-articulo-el-empleo-antibioticos-ninos-se-13136116>
- Morales, S. S. F., Orrego, A. M. G., & Bonilla, D. P. (2021). Actualización del asma. *Revista Medica Sinergia*, 6(10), Article 10. <https://doi.org/10.31434/rms.v6i10.717>
- Munayco, C. V., Aran, J., Torres-Chang, J., Saravia, L., & Soto-Cabezas, M. G. (2009). Prevalencia y factores asociados al asma en niños de 5 a 14 años de un área rural del sur del Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 26(3), 307-313. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1726-46342009000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-46342009000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

- Ni, J., Friedman, H., Boyd, B. C., McGurn, A., Babinski, P., Markossian, T., & Dugas, L. R. (2019). Early antibiotic exposure and development of asthma and allergic rhinitis in childhood. *BMC Pediatrics*, 19(1), 225. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1594-4>
- Padilla, C. (2012). Factores asociados al desarrollo del asma bronquial en niños de una población rural. *Cacocum*. 2012. [fdocuments.ec. https://fdocuments.ec/document/factores-asociados-al-desarrollo-del-asma-bronquial-en-ninos-de-.html?page=1](https://fdocuments.ec/document/factores-asociados-al-desarrollo-del-asma-bronquial-en-ninos-de-.html?page=1)
- Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S. E., & Reddel, H. K. (2018). Asthma. *Lancet* (London, England), 391(10122), 783-800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
- Pitter, G., Ludvigsson, J. F., Romor, P., Zanier, L., Zanotti, R., Simonato, L., & Canova, C. (2016). Antibiotic exposure in the first year of life and later treated asthma, a population based birth cohort study of 143,000 children. *European Journal of Epidemiology*, 31(1), 85-94. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0038-1>
- Rusconi, F., Gagliardi, L., Galassi, C., Forastiere, F., Brunetti, L., La Grutta, S., Piffer, S., Talassi, F., & SIDRIA-2 Collaborative Group. (2011). Paracetamol and antibiotics in childhood and subsequent development of wheezing/asthma: Association or causation? *International Journal of Epidemiology*, 40(3), 662-667. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq263>
- Wang, J.-Y., Liu, L.-F., Chen, C.-Y., Huang, Y.-W., Hsiung, C. A., & Tsai, H.-J. (2013). Acetaminophen and/or antibiotic use in early life and the development of childhood allergic diseases. *International Journal of Epidemiology*, 42(4), 1087-1099. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt121>
- Wickens, K., Pearce, N., Crane, J., & Beasley, R. (1999). Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 29(6), 766-771. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00536.x>

## IX. ANEXOS

### ANEXO 1 FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de Participante: \_\_\_\_\_ Código de Participante: \_\_\_\_\_

Fecha de Recolección de datos: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

#### **Datos generales:**

Fecha de consulta: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

#### **Datos al nacimiento:**

Fecha de nacimiento: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Edad gestacional: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Prematuridad: ( ) SI ( ) No      Peso al nacer: \_\_\_\_\_

#### **Antecedentes Familiares:**

Antecedente Familiar de Asma: ( ) SI ( ) No

#### **Exposición neonatal temprana a antibióticos**

#### **Tratamiento (antibiótico) que recibió:** (Fármaco y posología)

- (1) \_\_\_\_\_
- (2) \_\_\_\_\_
- (3) \_\_\_\_\_
- (4) \_\_\_\_\_
- (5) \_\_\_\_\_

#### **Diagnóstico de Asma:**

Fecha de Diagnóstico: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

CIE-10: \_\_\_\_\_

Tiempo de Enfermedad: \_\_\_\_\_

#### **Seleccione:**

##### **Alta Probabilidad ( )**

- Episodio de IRA con síntomas\* por más de 10 días
- Más de 3 episodios por año o presencia de episodios severos o empeoramiento nocturno.
- Entre los episodios: síntomas\* durante el juego o mientras el niño se rie.
- Dermatitis atópica, alergia alimentaria o historia familiar de asma

**Moderada probabilidad de asma ( )**

- Episodio de IRA con síntomas\* por más de 10 días
- Más de 3 episodios por año o presencia de episodios severos o empeoramiento nocturno.
- Entre los episodios: síntomas ocasionales.

**Baja probabilidad de asma ( )**

- Episodio de IRA con síntomas\* por menos de 10 días
- 2 a 3 episodios por año.
- Entre los episodios: No síntomas

*\*Síntomas: tos, silbilantes, dificultad respiratoria)*

Prueba terapéutica:

**Prueba terapéutica positiva ( )**

Mejora clínica con el ensayo y empeoramiento al suspender el esquema farmacológico.

**Prueba terapéutica negativa ( )**

No mejoría clínica significativa.

**No prueba terapéutica ( )**

No se realizó la prueba terapéutica

## ANEXO 2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### Analisis Estadístico

. tab sexo expo\_atb, row chi

|                       |
|-----------------------|
| Key                   |
| <i>frequency</i>      |
| <i>row percentage</i> |

| sexo  | expo_atb    |             | Total         |
|-------|-------------|-------------|---------------|
|       | 0           | 1           |               |
| 0     | 23<br>47.92 | 25<br>52.08 | 48<br>100.00  |
| 1     | 28<br>50.91 | 27<br>49.09 | 55<br>100.00  |
| Total | 51<br>49.51 | 52<br>50.49 | 103<br>100.00 |

Pearson chi2(1) = 0.0918 Pr = 0.762

| PROBABILIDAD DE ASMA | expo_atb    |             | Total         |
|----------------------|-------------|-------------|---------------|
|                      | 0           | 1           |               |
| 0                    | 29<br>85.29 | 5<br>14.71  | 34<br>100.00  |
| 1                    | 10<br>26.32 | 28<br>73.68 | 38<br>100.00  |
| 2                    | 12<br>38.71 | 19<br>61.29 | 31<br>100.00  |
| Total                | 51<br>49.51 | 52<br>50.49 | 103<br>100.00 |

Pearson chi2(2) = 27.0410 Pr = 0.000

| prematuro | expo_atb    |             | Total         |
|-----------|-------------|-------------|---------------|
|           | 0           | 1           |               |
| 0         | 40<br>53.33 | 35<br>46.67 | 75<br>100.00  |
| 1         | 11<br>39.29 | 17<br>60.71 | 28<br>100.00  |
| Total     | 51<br>49.51 | 52<br>50.49 | 103<br>100.00 |

Pearson chi2(1) = 1.6095 Pr = 0.205

| atc_asma | expo_atb    |             | Total         |
|----------|-------------|-------------|---------------|
|          | 0           | 1           |               |
| 0        | 41<br>56.94 | 31<br>43.06 | 72<br>100.00  |
| 1        | 10<br>32.26 | 21<br>67.74 | 31<br>100.00  |
| Total    | 51<br>49.51 | 52<br>50.49 | 103<br>100.00 |

Pearson chi2(1) = 5.2829 Pr = 0.022

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

| expo_atb | Obs | Rank sum | Expected |
|----------|-----|----------|----------|
| 0        | 51  | 2616.5   | 2652     |
| 1        | 52  | 2739.5   | 2704     |
| Combined | 103 | 5356     | 5356     |

Unadjusted variance 22984.00

Adjustment for ties -3935.84

Adjusted variance 19048.16

H0: edad(expo\_atb==0) = edad(expo\_atb==1)

z = -0.257

Prob > |z| = 0.7970

Exact prob = 0.8051

Multinomial logistic regression

Number of obs = 103

LR chi2(2) = 29.20

Prob > chi2 = 0.0000

Pseudo R2 = 0.1294

Log likelihood = -98.198214

| PROBABILIDAD~A | RRR            | Std. err. | z     | P> z  | [95% conf. interval] |          |
|----------------|----------------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| 0              | (base outcome) |           |       |       |                      |          |
| 1              |                |           |       |       |                      |          |
| 1.expo_atb     | 16.24          | 9.881035  | 4.58  | 0.000 | 4.928133             | 53.51672 |
| _cons          | .3448276       | .1264548  | -2.90 | 0.004 | .1680546             | .7075444 |
| 2              |                |           |       |       |                      |          |
| 1.expo_atb     | 9.183332       | 5.589381  | 3.64  | 0.000 | 2.785618             | 30.27465 |
| _cons          | .4137931       | .1420318  | -2.57 | 0.010 | .2111611             | .8108726 |

Note: \_cons estimates baseline relative risk for each outcome.

Multinomial logistic regression

Number of obs = 103

LR chi2(4) = 31.99

Prob > chi2 = 0.0000

Pseudo R2 = 0.1418

Log likelihood = -96.805356

| PROBABILID~A | RRR            | Std. err. | z     | P> z  | [95% conf. interval] |          |
|--------------|----------------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| 0            | (base outcome) |           |       |       |                      |          |
| 1            |                |           |       |       |                      |          |
| tipo_atb     |                |           |       |       |                      |          |
| 1            | 23.19998       | 16.55969  | 4.40  | 0.000 | 5.72686              | 93.985   |
| 2            | 5.8            | 5.454723  | 1.87  | 0.062 | .918119              | 36.64013 |
| _cons        | .3448276       | .1264548  | -2.90 | 0.004 | .1680546             | .7075444 |
| 2            |                |           |       |       |                      |          |
| tipo_atb     |                |           |       |       |                      |          |
| 1            | 10.47221       | 7.610008  | 3.23  | 0.001 | 2.520475             | 43.51054 |
| 2            | 7.25           | 6.4214    | 2.24  | 0.025 | 1.277674             | 41.13921 |
| _cons        | .4137931       | .1420318  | -2.57 | 0.010 | .2111611             | .8108726 |

Note: \_cons estimates baseline relative risk for each outcome.

Multinomial logistic regression

Number of obs = 103

LR chi2(4) = 31.99

Prob > chi2 = 0.0000

Pseudo R2 = 0.1418

Log likelihood = -96.805356

| PROBABILID~A | RRR            | Std. err. | z     | P> z  | [95% conf. interval] |          |
|--------------|----------------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| 0            | (base outcome) |           |       |       |                      |          |
| 1            |                |           |       |       |                      |          |
| tipo_atb     |                |           |       |       |                      |          |
| 1            | 23.19998       | 16.55969  | 4.40  | 0.000 | 5.72686              | 93.985   |
| 2            | 5.8            | 5.454723  | 1.87  | 0.062 | .918119              | 36.64013 |
| _cons        | .3448276       | .1264548  | -2.90 | 0.004 | .1680546             | .7075444 |
| 2            |                |           |       |       |                      |          |
| tipo_atb     |                |           |       |       |                      |          |
| 1            | 10.47221       | 7.610008  | 3.23  | 0.001 | 2.520475             | 43.51054 |
| 2            | 7.25           | 6.4214    | 2.24  | 0.025 | 1.277674             | 41.13921 |
| _cons        | .4137931       | .1420318  | -2.57 | 0.010 | .2111611             | .8108726 |

Note: \_cons estimates baseline relative risk for each outcome.

Multinomial logistic regression

Number of obs = 52  
 LR chi2(2) = 1.45  
 Prob > chi2 = 0.4852  
 Pseudo R2 = 0.0150

Log likelihood = -47.448315

| PROBABILID~A | RRR            | Std. err. | z     | P> z  | [95% conf. interval] |          |
|--------------|----------------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| 0            | (base outcome) |           |       |       |                      |          |
| 1            |                |           |       |       |                      |          |
| dias_atb     | 2.796786       | 3.40728   | 0.84  | 0.399 | .2568348             | 30.45542 |
| _cons        | .0035589       | .0304757  | -0.66 | 0.510 | 1.83e-10             | 69240.49 |
| 2            |                |           |       |       |                      |          |
| dias_atb     | 2.534422       | 3.108881  | 0.76  | 0.448 | .2289506             | 28.05537 |
| _cons        | .0050133       | .0432479  | -0.61 | 0.539 | 2.28e-10             | 110454.3 |

Note: \_cons estimates baseline relative risk for each outcome.

Multinomial logistic regression

Number of obs = 52  
 LR chi2(2) = 1.45  
 Prob > chi2 = 0.4852  
 Pseudo R2 = 0.0150

Log likelihood = -47.448315

| PROBABILID~A | RRR            | Std. err. | z     | P> z  | [95% conf. interval] |          |
|--------------|----------------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| 0            | (base outcome) |           |       |       |                      |          |
| 1            |                |           |       |       |                      |          |
| dias_atb     | 2.796786       | 3.40728   | 0.84  | 0.399 | .2568348             | 30.45542 |
| _cons        | .0035589       | .0304757  | -0.66 | 0.510 | 1.83e-10             | 69240.49 |
| 2            |                |           |       |       |                      |          |
| dias_atb     | 2.534422       | 3.108881  | 0.76  | 0.448 | .2289506             | 28.05537 |
| _cons        | .0050133       | .0432479  | -0.61 | 0.539 | 2.28e-10             | 110454.3 |

Note: \_cons estimates baseline relative risk for each outcome.

### ANEXO 3 MATRIZ DE DATOS (STATA)

|    | edad | sexo | prematu | peso_rec | atc_asma | atc_atop | expo_atb | tipo_atb | dias_atb | POSOLOGIA  |
|----|------|------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|--|
| 1  | 4    | 0    | 0       | 3980     | 0        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 200mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 2  | 4    | 0    | 0       | 3510     | 0        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 175mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 3  | 4    | 1    | 0       | 3000     | 0        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 150mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 4  | 4    | 1    | 0       | 3200     | 0        | 1        | 1        | 2        | 7        | Ampicilina 150mg IV C/12h x 7 díasCefotaxima 10  |
| 5  | 1    | 1    | 1       | 2550     | 1        | 1        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 125mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 6  | 2    | 0    | 0       | 3400     | 0        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 7  | 4    | 1    | 0       | 3095     | 0        | 1        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 8  | 3    | 0    | 1       | 3230     | 0        | 0        | 1        | 2        | 10       | Ampicilina 100mg Sv C/12h x 10 díasCefotaxima 10 |
| 9  | 2    | 1    | 0       | 3000     | 1        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 10 | 1    | 1    | 0       | 4000     | 0        | 1        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 11 | 4    | 0    | 1       | 2600     | 0        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 12 | 2    | 0    | 0       | 2945     | 0        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 13 | 1    | 1    | 0       | 3800     | 0        | 1        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 14 | 4    | 0    | 1       | 2350     | 0        | 1        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 15 | 2    | 0    | 0       | 3200     | 1        | 1        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 16 | 1    | 1    | 0       | 2000     | 0        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 17 | 1    | 0    | 1       | 3000     | 0        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 18 | 4    | 1    | 0       | 3000     | 1        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 19 | 1    | 1    | 0       | 2475     | 0        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 20 | 2    | 1    | 0       | 2730     | 0        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 21 | 1    | 1    | 0       | 3255     | 0        | 1        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 22 | 4    | 1    | 0       | 3998     | 1        | 1        | 1        | 2        | 8        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 8 díasCefotaxima 10  |
| 23 | 4    | 0    | 0       | 3465     | 0        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 24 | 3    | 1    | 0       | 3052     | 0        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 25 | 4    | 0    | 0       | 2863     | 0        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |
| 26 | 4    | 1    | 1       | 2585     | 0        | 0        | 1        | 1        | 7        | Ampicilina 100mg IV C/12h x 7 díasOxetacina      |