

FORMATO PARA LA FORMULACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA, DESARROLLO TECNOLÓGICO E INNOVACIÓN EN EL INSTITUTO TECNOLÓGICO SUPERIOR PORTOVIEJO

I.-GENERALIDADES

1. **TÍTULO:** Antibioticoterapia y desarrollo de asma en edad escolar

2. **TIPO DE INVESTIGACIÓN** (señalar la que corresponda)

Investigación Básica	<input type="checkbox"/>	Innovación	<input type="checkbox"/>
Investigación Aplicada	<input checked="" type="checkbox"/>	Desarrollo Tecnológico	<input type="checkbox"/>

3. PERSONAL INVESTIGADOR

Director del Proyecto	Dr. Roberth Patricio Zambrano Ubillús
Formación académica	Médico
Unidad Académica	Instituto Superior Universitario Portoviejo
Carrera	Emergencias Médicas
E-mail	rozambrano@itsup.edu.ec
Investigadora Pincipal	Dr. Roberth Olmedo Zambrano Saltos
Formación académica	Licenciado en Ciencias de la Educación; Magister en Desarrollo
Unidad Académica	Instituto Superior Universitario Portoviejo
Carrera	Emergencias Médicas
E-mail	rzambranosantos@yahoo.es
Investigador Asociado	
Formación académica	
Unidad Académica	
Carrera	
E-mail	
Investigador 1	
Formación académica	
Unidad Académica	
Carrera	
E-mail	
Investigador 2	
Formación académica	
Unidad Académica	
Carrera	
E-mail	
Investigador 3	
Formación académica	
Unidad Académica	

Carrera	
E-mail	
Investigador 4	
Formación académica	
Unidad Académica	
Carrera	
E-mail	
Investigador 5	
Formación académica	
Unidad Académica	
Carrera	
E-mail	
Investigadores Estudiantes	
Formación académica	
Unidad Académica	
Carrera	
E-mail	

Nombre Director del Proyecto:	Cargo Actual:	Dedicación al Proyecto (H/S)	Relación Actual con la UNESUM ¹			
			A	B	C	D
Dr. Roberth Patricio Zambrano Ubillús	Coordinador Académico de Carreras de Salud ITSUP	1000 HORAS				X
Investigador Principal						
Dr. Roberth Patricio Zambrano Ubillús	Coordinador Académico de Carreras de Salud ITSUP	1000 HORAS				X
Investigador Asociado						
Otros investigadores que participarán en el proyecto:						

¹ Marque con una X la relación que corresponda a cada investigador
 (A): Personal académico Titular
 (B): Personal académico No Titular
 (C): Servidor público
 (D): Estudiante

--	--	--	--	--	--

4. ÁREA ESTRATÉGICA (señalar la que corresponda)

Fomento al desarrollo empresarial	<input type="checkbox"/>	Educación	<input type="checkbox"/>
Salud	<input checked="" type="checkbox"/>	Tecnología de la información (Tics)	<input type="checkbox"/>

5. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN (señalar la que corresponda)

Gestión de Riesgo	<input type="checkbox"/>	Mercadeo y socio economía	<input type="checkbox"/>
Gestión y Desarrollo Empresarial	<input type="checkbox"/>	Tecnología de la información y comunicación.	<input type="checkbox"/>
Enfermedades tropicales	<input type="checkbox"/>	Administración de las organizaciones productivas y desarrollo local	<input type="checkbox"/>
Epidemiología	<input checked="" type="checkbox"/>	Turismo sostenible	<input type="checkbox"/>
Salud pública	<input checked="" type="checkbox"/>		

6. LUGAR DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO

UBICACIÓN:	Provincia : Manabí
	Cantón: Portoviejo
	Parroquia: 15 de Abril
	Comunidad (es): 15 de abril

7. PRESUPUESTO Y ORÍGENES DE FONDO

MONTO TOTAL DEL PROYECTO:	
(Ingrese el monto total que se requiere para ejecutar el proyecto en Dólares de los Estados Unidos de Norteamérica (USD))	\$ 18,300

ORÍGENES DE FONDO:	Monto Financiamiento ITSUP:	\$ 18,300
---------------------------	-----------------------------	-----------

	(Ingrese el monto del financiamiento que se requiere de parte del ITSUP para ejecutar el proyecto)	
	Monto financiamiento de otra (s) Instituciones: Laboratorio San Lázaro (Ingrese el monto del financiamiento del proyecto con el que otra Institución contribuirá)	
	TOTAL:	\$ 18,300

8. DURACIÓN DEL PROYECTO:

DURACIÓN DEL PROYECTO EN MESES: (2 años)	Desde: 17 de enero del 2022
	Hasta: 30 de marzo del 2024

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

TITULO DEL PROYECTO

Antibioticoterapia y desarrollo de asma en edad escolar

RESUMEN DEL PROYECTO:

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

Existe evidencia que sugiere la existencia de una conexión entre la exposición temprana a antibióticos que altera el desarrollo de la microbiota intestinal y, posteriormente, el sistema inmunitario, lo que aumenta el riesgo de desarrollar las enfermedades mencionadas

1. PROBLEMATIZACIÓN

Las afecciones alérgicas son los problemas de salud más comunes que afectan a los niños en los EE. UU (1). En 2015, al 8.2% de los adultos y 8.4% de los niños se les diagnosticó fiebre del heno (2). Las personas visitan la sala de emergencias unas 200,000 veces al año debido a alergias a los alimentos. En los datos publicados en la Encuesta Nacional de Salud de 2014 (NHIS, por sus siglas en inglés), el 8.4% de los niños estadounidenses menores de 18 años padecían fiebre del heno, el 10% alergia respiratoria, el 5.4% alergia alimentaria y el 11.6% alergia cutánea (3).

El estudio internacional ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), en el cual participaron 500.000 niños y adolescentes de 56 países, se logró establecer que el 19% de los encuestados exhibió alguna enfermedad alérgica, de los cuales el 14% de niños correspondieron a asma, y 13,5% a rinitis. De acuerdo a cifras globales, en Latinoamérica los pacientes con asma y otras alergias oscilan entre el 6.6% y el 26% dependiendo de la región (4).

En Ecuador, se registraron 3.275 casos de asma en el 2010. Asimismo, esta enfermedad crónica que inflama y estrecha las vías respiratorias afectó el 10% de la población infantil ecuatoriana, entre los 13 y 14 años, según el INEC. La causa más común de crisis asmática en Ecuador corresponde a las infecciones respiratorias, que afectan a unos 100.000 ecuatorianos, de los cuales la mayoría son niños (5). El hospital Dr. Alfredo Valenzuela, que corresponde a un hospital de tipo neumológico del Ministerio

de Salud Pública en la ciudad de Guayaquil, reveló que, en un periodo de diez años, de 2002 a 2012, se incrementaron del 2% al 12% las atenciones de pacientes con asma en esa casa de salud (6).

2. OBJETIVOS

General

Asociar la antibioticoterapia y el desarrollo de asma en escolares

Específicos

Identificar el tipo de asma en los pacientes según clasificación clínica.

Relacionar clase del antibiótico y desarrollo de asma.

Asociar la frecuencia de uso de antibióticos y desarrollo de asma.

Asociar el tiempo de uso de antibiótico y desarrollo de asma.

3. MARCO LÓGICO

Resumen Narrativo de Objetivos	Indicadores Verificables Objetivamente	Medios de Verificación	Supuestos
El asma forma parte de las enfermedades respiratorias crónicas, y es una de las prioridades de investigación en salud en el Ecuador de acuerdo a los lineamientos del Ministerio de Salud Pública y corresponde a una enfermedad respiratoria crónica y pertenece a la línea	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de asma 2. Indicadores espirométricos 3. Antecedentes de consumo de antibióticos 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Historias clínicas del HEP. 	

<p>de investigación 12, sublínea de conocimientos, actitudes y prácticas del personal de salud paciente y sociedad (7). Por otra parte, este estudio corresponde a la línea 4 de investigación del INSTITUTO UNIVERSITARIO ITALIANO DE ROSARIO, que pertenece a las investigaciones en Ciencias de la Salud (8). En Guayaquil, de acuerdo con estadísticas del Hospital Neumológico Dr. Alfredo J. Valenzuela en el periodo del año 2011 se reconocieron 1.882 casos de asma en la consulta ambulatoria, lo cual representó el 12.8%</p>			
---	--	--	--

<p>del total de pacientes atendidos durante ese año (6).</p> <p>Los antibióticos cambian la composición del microbioma intestinal, provocando una alta abundancia de <i>Proteobacterias</i> y una baja abundancia de poblaciones de <i>Actinobacterias</i>.</p> <p>Además, se disminuye la diversidad general de la microbioma del paciente pediátrico y quedan bacterias resistentes a los medicamentos (9). El uso de este tipo de medicamentos en la vida temprana aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas como asma, enfermedad atópica, eccema, incluso la</p>			
---	--	--	--

<p>diabetes tipo 1 (10). Bajo este fundamento se destaca la importancia de evaluar el uso de antibióticos en edades tempranas, ya que es un período de riesgo relativamente bajo para los síntomas de enfermedades alérgicas y un momento importante para la composición microbiana (11).</p> <p>En la actualidad existe escasez de estudios relacionados con la asociación o predisposición de los pacientes a desarrollar asma debido al uso de antibióticos en edades tempranas en la población pediátrica. Debido a esta situación se plantea ejecutar el presente</p>			
--	--	--	--

<p>trabajo investigativo con el fin de establecer no sólo la prevalencia del asma dentro de los pacientes pediátricos atendidos en la consulta ambulatoria, sino también determinar si existe o no la asociación entre el uso de antibióticos en edades tempranas y el desarrollo del asma en edades posteriores.</p>			
<p>PROPÓSITO (u Objetivo General) Asociar la antibioticoterapia y el desarrollo de asma en escolares</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de asma 2. Indicadores espirométricos 3. Antecedentes de consumo de antibióticos 	<p>➤ Registro de historias clínicas del HEP.</p>	
<p>COMPONENTES (resultados u objetivos específicos)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Identificar el tipo de asma en los pacientes según 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de asma 2. Indicadores espirométricos 3. Antecedentes de consumo de antibióticos 	<p>➤ Registro de historias clínicas del HEP.</p>	

<p>clasificación clínica.</p> <p>2. Relacionar clase del antibiótico y desarrollo de asma.</p> <p>3. Asociar la frecuencia de uso de antibióticos y desarrollo de asma.</p> <p>4. Asociar el tiempo de uso de antibiótico y desarrollo de asma.</p>			
<p>ACTIVIDADES:</p> <p>1. Presentación del proyecto de titulación en taller de tesis 1 en IUNIR</p> <p>2. Planificación metodológica del estudio</p> <p>3. Solicitud de permisos a comités de ética y Bioética</p> <p>4. Solicitud de permiso de entidad</p>	<p>1. Entrega del documento de investigación al responsable de cada proceso</p>	<p>➤</p>	

<p>regulatoria de salud COORDINACIÓN ZONAL 4 MANABI SANTO DOMINGO</p> <p>5. Solicitud de permiso a Dirección de docencia e investigación del Hospital de Especialidades de Portoviejo</p>			
---	--	--	--

4. JUSTIFICACIÓN

Las afecciones alérgicas son los problemas de salud más comunes que afectan a los niños en los EE. UU (1). En 2015, al 8.2% de los adultos y 8.4% de los niños se les diagnosticó fiebre del heno (2). Las personas visitan la sala de emergencias unas 200,000 veces al año debido a alergias a los alimentos. En los datos publicados en la Encuesta Nacional de Salud de 2014 (NHIS, por sus siglas en inglés), el 8.4% de los niños estadounidenses menores de 18 años padecían fiebre del heno, el 10% alergia respiratoria, el 5.4% alergia alimentaria y el 11.6% alergia cutánea (3).

El estudio internacional ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), en el cual participaron 500.000 niños y adolescentes de 56 países, se logró establecer que el 19% de los encuestados exhibió alguna enfermedad alérgica, de los cuales el 14% de niños correspondieron a asma, y 13,5% a rinitis. De acuerdo a cifras globales, en Latinoamérica los pacientes con asma y otras alergias oscilan entre el 6.6% y el 26% dependiendo de la región (4).

En Ecuador, se registraron 3.275 casos de asma en el 2010. Asimismo, esta enfermedad crónica que inflama y estrecha las vías respiratorias afectó el 10% de la población infantil ecuatoriana, entre los 13 y 14 años, según el INEC. La causa más común de crisis asmática en Ecuador corresponde a las infecciones respiratorias, que afectan a unos 100.000 ecuatorianos, de los cuales la mayoría son niños (5). El hospital Dr. Alfredo Valenzuela, que corresponde a un hospital de tipo neumológico del Ministerio de Salud Pública en la ciudad de Guayaquil, reveló que, en un periodo de diez años, de 2002 a 2012, se incrementaron del 2% al 12% las atenciones de pacientes con asma en esa casa de salud (6).

5. HIPÓTESIS

El uso de antibióticos a temprana edad favorece el desarrollo de asma en niños de edad escolar.

DISEÑO METODOLÓGICO

El presente estudio será de tipo descriptivo longitudinal se realizará la descripción de los efectos de una intervención no deliberada. El efecto a estudiar será la presencia de asma verificada con el código CIE-10: J450 (Asma predominantemente alérgica) diagnosticada con criterio clínico y espirométrico. La intervención no deliberada no será efectuada por el investigador, pues la posición del mismo es netamente observacional, el antecedente del uso de antibióticos justificado por la presencia de una entidad patológica de tipo infecciosa será tomada como la intervención no deliberada sobre la microbiota intestinal, la misma que será descrita por el investigador.

Población

La población estará conformada por todos los casos de niños con asma en edad escolar, que cuenten con un diagnóstico clínico y espirométrico.

Muestra

Por medio de una proporción esperada de (%) 43.400, con un intervalo de confianza del 95%, con una precisión absoluta (%) del 7.5, mediante el programa EPIDAT 3.1. La muestra estará constituida por 168 casos de niños asmáticos. Para el cálculo de la proporción esperada se utilizó el estudio de Hirsch, et al. Early Life Antibiotic Use and Subsequent Diagnosis of Food Allergy and Allergic Diseases. Publicado en la revista Clinical & Experimental Allergy en el año 2017 (12).

Forma de selección

Se seleccionará a los niños a partir de una aleatorización de casos por medio programa estadístico.

Criterios de inclusión

- Niños en edad escolar 6 a 12 años.
- Escolares con diagnóstico de asma.
- Historia clínica completa y accesible.

- Escolares que hayan recibido antibioticoterapia en edad temprana.
- Diagnóstico espirométrico.
- Aceptación a de participar en la encuesta con el correspondiente consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Broncopatías no asmáticas.
- Disfunción de cuerdas vocales.
- Trastornos deglutorios.
- Enfermedades congénitas.
- Displasia broncopulmonar.
- Inmunodeprimidos.
- Oncológicos.
- Historia clínica incompleta.
- Negación a participar en la encuesta con el correspondiente consentimiento informado.

Variables

A continuación, se incluye una tabla en la cual se han organizado las variables que se van a estudiar.

Tabla 1. Operalización de las variables

Variab le	Definició n	Dimensi ón	Indicador	Nivel de medición	Instrumen to de medición	Estad ística	Tipo dependiente/in dependiente
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo desde su nacimiento	Tiempo que ha vivido desde su nacimiento o los pacientes con asma	6-8 (0) 8,1-10 (1) 10,1-12 (2)	Ordinal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y porcentaje	Independiente

Sexo	Condición orgánica que distingue a hombres de las mujeres	Condición orgánica que distingue a hombres de las mujeres con diagnóstico de asma	Femenino (0) Masculino (1)	Nominal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y porcentaje	Independiente
Asma	Patología inflamatoria crónica de las vías respiratorias e hiperreactividad bronquial frente a factores desencadenantes como virus, alérgenos y ejercicio, lo que permite el desarrollo de episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión en el	Patología inflamatoria crónica de las vías respiratorias e hiperreactividad bronquial frente a factores desencadenantes como virus, alérgenos y ejercicio, lo que permite el desarrollo de episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión en el	No (0) Si (1)	Nominal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y porcentaje	Dependiente

	pecho y / o tos que pueden variar con el tiempo y la intensidad.	pecho y / o tos que pueden variar con el tiempo y la intensidad en pacientes de 6 a 12 años.					
Tipo de asma	Nivel de severidad de patología inflamatoria crónica de las vías respiratorias e hiperreactividad bronquial frente a factores desencadenantes como virus, alérgenos y ejercicio, lo que permite el desarrollo de episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión	Nivel de severidad de patología inflamatoria crónica de las vías respiratorias e hiperreactividad bronquial frente a factores desencadenantes como virus, alérgenos y ejercicio, lo que permite el desarrollo de episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión	Intermitente (0) Leve persistente (1) Persistente moderado (2) Severo persistente (3)	Catagórica	Historia clínica/Observación	Frecuencia y porcentaje	Dependiente

	en el pecho y / o tos que pueden variar con el tiempo y la intensidad.	en el pecho y / o tos que pueden variar con el tiempo y la intensidad en pacientes de 6 a 12 años.					
Gravedad de obstrucción	Defecto ventilatorio obstructivo en los pacientes asmáticos medido por espirometría. Clasificado por la gravedad de los defectos obstructivos se basa en el valor predicho del porcentaje de FEV. Se usó la clasificación de la American Thoracic Society.	Severidad de defecto ventilatorio obstructivo en los pacientes asmáticos medido por espirometría pacientes de 6 a 12 años.	<p>Leve (porcentaje de FEV previsto superior al 70%) (0)</p> <p>Moderado (porcentaje de FEV previsto del 60% al 69%) (1)</p> <p>Moderadamente grave (porcentaje de FEV previsto del 50% al 59%) (2)</p> <p>Grave (porcentaje de FEV previsto del 30% al 49%) (3)</p> <p>Muy grave (porcentaje de FEV previsto</p>	Categoría	Historia clínica/Observación	Frecuencia y porcentaje	Dependiente

			inferior al 35%) (4)				
Enfermedad que justifica el uso de antibiótico	Alteración leve o grave del funcionamiento normal de un organismo o de alguna de sus sistemas o partes debido a una causa interna o externa que tiene la necesidad de uso de sustancia capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida.	Alteración leve o grave del funcionamiento normal de un organismo o de alguna de sus sistemas o partes de un paciente pediátrico o debido a una causa interna o externa que tiene la necesidad de uso de sustancia capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción	Respiratoria (0) Gastrointestinal (1) Dermatológica (2) Sistema nervioso central (3) Urinario (4) Renal (5)	Nominal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y porcentaje	Independiente

		bactericida.					
Uso de Antibiótico	Sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida.	Sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida utilizada en pacientes de edad temprana.	No (0) Si (1)	Nominal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y porcentaje	Dependiente
Edad de utilización de antibiótico por	Primer momento en el tiempo que ha utilizado un antibiótico o una	Primer momento en el tiempo que ha utilizado un	0-1 (0) 1,1-2 (1) 2,1-3 (2) 3,1-4 (3) 4,1-5 (4)	Nominal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y porcentaje	Dependiente

primer a vez	persona u otro ser vivo desde su nacimiento	antibiótico o el paciente pediátrico o control o caso desde su nacimiento					
Clase de Antibiótico	Agrupaciones de acuerdo a metabolismo de fármacos bactericida o bacteriostático contra microorganismos	Agrupaciones de acuerdo a metabolismo de fármacos bactericida o bacteriostático contra microorganismos empleados en edades tempranas	Betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos) (0) Fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacina, moxifloxacina) (1) Macrólidos (Azitromicina, claritromicina, eritromicina) (2) Sulfonamidas (sulfametoxazol) (3) Nitroimidazoles	Nominal	Historia clínica/Observación	Frecuencia y porcentaje	Dependiente

			<p>(metronidazol)(4)</p> <p>Lincosamidas (clindamicina) (5)</p> <p>Glicopéptidos (vancomicina) (6)</p> <p>Tetraciclinas (Doxiciclina, minociclina) (7)</p> <p>Aminoglucósidos (tobramicina, gentamicina, amikacina) (8)</p>				
Tiempo de uso del antibiótico	Tiempo en días en que se utilizó la sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos	Periodo de tiempo en días que dura el tratamiento de antibióticos	Valor	Numérica	Historia clínica/Observación	Media y DS	Dependiente

	patógenos						
Exposición ambiental	Efectos irritantes e inflamatorios directos sobre los neurorreceptores de las vías respiratorias y el epitelio.	Efectos irritantes e inflamatorios directos sobre los neurorreceptores de las vías respiratorias y el epitelio de en los niños durante los 0 a 5 años.	Tabaquismo (0) Moho (1) Pesticidas (2) Animales (3)	Nominal	Historia Clínica/Observación Encuesta	Frecuencia y porcentaje	Dependiente
Exposición con animales	Exposición a animales domésticos o de granja en los 5 primeros años de los niños asmáticos.	Exposición a regular al menos 1 vez a la semana animales domésticos o de granja en los 5 primeros años de los niños asmáticos. Definición tomada del estudio (70).	No expuesto (0) Caninos (1) Felinos (2) Ganado (3) Cerdos (4) Aves (5) Caballos (6) Conejos (7)	Nominal	Historia Clínica/Observación Encuesta	Frecuencia y porcentaje	Dependiente

Antecedentes familiares de atopia	Presencia de enfermedad alérgica en familiar (Padres o hermanos) de los niños asmáticos de 6 a 12 años.	Presencia de enfermedad alérgica en familiar (Padres o hermanos) de los niños asmáticos de 6 a 12 años.	No (0) Si (1)	Nominal	Historia Clínica/Observación Encuesta	Frecuencia y porcentaje	Dependiente
Modalidad de parto	Modo de parto de los niños asmáticos de 6 a 12 años.	Modo de parto de los niños asmáticos de 6 a 12 años.	Parto vaginal (0) Parto por cesárea (1)	Nominal	Historia Clínica/Observación Encuesta	Frecuencia y porcentaje	Dependiente

Procedimientos para la recolección de la información

Se solicitará autorización al Comité de Ética de la Universidad Técnica de Manabí y Comité de Ética y Bioética del Instituto Universitario Italiano de Rosario. Posteriormente a la coordinación zonal 4, donde pertenece el Hospital de Especialidades Portoviejo (HEP) donde se recabarán los datos para realizar una matriz con toda la población mencionada anteriormente. Se evaluarán las variables descritas anteriormente a partir del registro de historias clínicas digitales del Hospital, mediante sistema informático PRAS, además realizarán encuestas a las madres, cuidadores o representante del paciente escolar para lo cual se solicitará consentimiento informado, además del asentimiento de los pacientes escolares.

Herramientas para la recolección de datos

A continuación, se describe la herramienta para la recolección de datos. La encuesta es la traducción al español de The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) dirigida a niños de 5-6 años. Además, se anexan a esta estructura otras preguntas que buscan reconocer los demás factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de asma. Se adjunta a

continuación la estructura de la encuesta. Todas las variables serán recolectadas mediante hoja de cálculo de Microsoft Excel 2016, cada variable cuenta con una codificación para su recolección.

ENCUESTA

1. ¿Ha tenido su hijo sibilancias o silbidos en el pecho en algún momento en el pasado?

Sí No SI RESPONDIÓ "NO", PASE A LA PREGUNTA 6

2. ¿Ha tenido su hijo sibilancias o silbidos en el pecho en los últimos 12 meses?

Sí No SI RESPONDIÓ "NO", PASE A LA PREGUNTA 6

3. ¿Cuántos ataques de sibilancias ha tenido su hijo en los últimos 12 meses?

Ninguno 1 a 3 4 a 12 Más de 12

4. En los últimos 12 meses, ¿con qué frecuencia, en promedio, se ha alterado el sueño de su hijo debido a las sibilancias?

Nunca se despierta con sibilancias Menos de una noche a la semana Una o más noches a la semana

5. En los últimos 12 meses, ¿alguna vez las sibilancias han sido lo suficientemente graves como para limitar el habla de su hijo a solo una o dos palabras a la vez entre respiraciones?

Sí No

6. ¿Ha tenido su hijo asma alguna vez?

Sí No

7. En los últimos 12 meses, ¿el pecho de su hijo ha sonado sibilante durante o después del ejercicio?

Sí No

8. En los últimos 12 meses, ¿su hijo ha tenido tos seca por la noche, además de tos asociada con un resfriado o una infección en el pecho?

Sí No

9. Con respecto al embarazo de su hijo, ¿Cuántas veces tuvo infecciones y requirió antibióticos?

No recuerda Al menos 1 vez Más de 1 vez

10. Con respecto al nacimiento, ¿Su hijo nació por parto vaginal o por cesárea?

Sí No

11. ¿Durante cuánto tiempo recibió lactancia materna su hijo?

No recibió Recibió solo 6 meses Recibió al menos 12 meses Recibió más de 12 meses

12. Durante la infancia, ¿su hijo tuvo alguna vez una mascota peluda?

Sí No

13. Durante la infancia, ¿su hijo tuvo contacto con humo de cigarrillo?

Nunca Algunas veces Frecuentemente Siempre

14. Durante la infancia, menor a 5 años ¿su hijo utilizó algún antibiótico?

No lo recuerdo Nunca Algunas veces Frecuentemente Muchas veces

Procedimientos para la interpretación de la información

Una vez recolectada toda la data mediante Microsoft Excel 2016, se utilizará programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para analizar e interpretar los datos obtenidos por medio de gráficos y tablas.

Mediante el programa estadístico SPSS se obtendrán estadísticos descriptivos que se mostrarán con gráficos de sectores, barras y tablas. Además, se valorará con la prueba de normalidad todas variables cuantitativas, para reconocer si se realizará test paramétricos o no paramétricos dependiendo del valor de P. La muestra estará constituida por 168 casos de niños asmáticos, se tomará en cuenta la significancia de Kolmogorov Smirnov.

Se realizará una variedad de pruebas estadísticas para encontrar las asociaciones entre la antibioticoterapia y sus características con la presencia de asma en el escolar. Para 1 variable cuantitativa y 1 cualitativa de 2 categorías se utilizará Prueba T para muestras independientes o U de Mann-Whitney dependiendo de la normalidad de la muestra. Para 1 variable cuantitativa y 1

cualitativa de >3 categorías se utilizará ANOVA de un factor o Prueba Kruskall Wallis dependiendo de la normalidad de la muestra. Para 2 variables cualitativas diferentes se utilizará Chi-cuadrado o Fischer si las celdas tienen más de 25%.

Se graficará con barras agrupadas los resultados de Chi-Cuadrado. Se graficará con barras de error los resultados de Prueba T para muestras independientes y ANOVA de un factor. Se graficará con diagrama de cajas los resultados de U de Mann-Whitney y Prueba Kruskall Wallis.

7. RESULTADOS ESPERADOS

La diversidad de la microbiota intestinal empieza a desarrollarse desde que él bebe está dentro del útero, existen teorías que sugieren que los fetos humanos se desarrollan dentro de un ambiente estéril, sin embargo, estudios han revelado la presencia de microorganismos en el líquido amniótico, membranas fetales, cordones umbilicales, placentas, y meconio. Varios estudios mencionan que el primer contacto del neonato con el ambiente moldea la forma de la composición de la microbiota como ocurre durante el parto, los bebés nacidos por vía vaginal adquieren la flora propia del canal de parto, en el cual están presentes *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia spp*, mientras que los bebés nacidos por cesárea adquieren las comunidades bacterianas presentes en la piel, tales como *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium spp* (39). Un metanálisis mostró que el parto por cesárea puede ser un factor de riesgo para rinitis alérgica, asma, hospitalización por asma y alergia a los alimentos, y varios estudios señalan la colonización de microbios gastrointestinales retardada y alterada como un posible factor etiológico (40,41).

Normalmente, el intestino mantiene un delicado equilibrio con los miles de millones de bacterias que viven en su interior. La composición del microbioma puede afectarse rápidamente por exposición a antibióticos, por medio de la selección de patógenos. Existen microorganismos denominados mutualistas, los cuales cumplen funciones fisiológicas en el cuerpo humano como la homeostasis inmune y metabólica (42). El microbioma humano está demasiado expuesto a los antibióticos, debido, no solo a su uso médico, sino también a su utilización en animales de granja y cultivos (42).

Los antibióticos funcionan eliminando las bacterias, pero no pueden distinguir entre las bacterias mutualistas propias de la flora, de las patógenas. En el momento que se altera el equilibrio natural de la flora intestinal se puede desencadenar heces sueltas, que podría originar diarrea (39).

La diarrea asociada con antibióticos es más común cuando se prescribe más de un antibiótico, período prolongado de uso, dosis altas del medicamento y un potente espectro del antibiótico. Ocasionalmente, incluso un antibiótico leve de espectro estrecho puede causar cambios en el intestino (40).

Los antibióticos de espectro ampliado afectan alrededor del 30% de las bacterias en la comunidad intestinal, lo que causa descensos rápidos y significativos en la riqueza, diversidad y uniformidad taxonómicas (42), estas lesiones pueden regresar a su composición semejante a la original, pero la mayoría de veces pueden permanecer meses o años.

En edades tempranas el microbioma se ve afectado por la exposición temprana a los antibióticos, Fouhy estudio el microbioma de los bebés que usaron ampicilina y gentamicina por vía parenteral en los primeros días de vida y reportó efectos durante la primera semana y los dos meses posteriores a su uso, la exposición redujo la composición de *bifidobacterias* y aumentó el número de *proteobacterias* en el microbioma. El microbioma intestinal del bebé sufre cambios dramáticos durante los primeros 2 años de vida. La adquisición y el desarrollo del microbioma pueden verse influidos por numerosos factores, y el tratamiento con antibióticos se ha sugerido como uno de los más significativos (43).

El microbioma es vital para el desarrollo del sistema inmunológico y la homeostasis. Los cambios en la composición y función microbiana, denominados disbiosis, en el tracto respiratorio y en el intestino, se han relacionado recientemente con alteraciones en las respuestas inmunitarias y con el desarrollo de enfermedades en los pulmones. Existe una extensa bibliografía que documenta el papel de los microbios intestinales en la salud y se sabe que las perturbaciones en el microbioma intestinal tienen consecuencias fisiológicas indirectas en sitios anatómicos remotos, incluido el pulmón. Esta interferencia entre el intestino y los pulmones se ha denominado eje intestino-pulmón, que destaca la interconexión entre la función intestinal y pulmonar (44).

El asma severa se ha asociado con la disbiosis pulmonar microbiana, que activa el inflammasoma y otras vías inducidas (45–47). De acuerdo con la hipótesis de la higiene, hallazgos recientes han demostrado que la exposición a microbios ambientales disminuye significativamente la incidencia de enfermedades con sibilancias en niños pequeños con susceptibilidad genética en el cromosoma 17q21 (48).

Vandenborgh e investigadores en el año 2020 (49), valoraron resultados de secuenciación profunda de microbiomas pulmonares de pacientes con asma con parámetros de espirometría, clínicos y endotípicos. Analizaron un total de 55 pacientes con asma grave de la cohorte nacional de obstrucción bronquial y asma para analizar su flora microbiana mediante el uso de colectores de polvo electrostáticos (EDC, electrostatic dust collectors por sus siglas en inglés). Entre estos pacientes, 22 pudieron producir esputo durante los períodos "estable" o "exacerbación" pulmonar y tenían pares completos de muestras de EDC y de esputo, tanto recolectadas como analizadas. Se espera encontrara que existe una relación entre el uso de antibióticos, daño en la microbiota intestinal y desarrollo de asma en edad escolar.

9. PLAN DE DIVULGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA

Eventos	Países	Fechas	Tipo de trabajo a presentar
Jornada Científica UNESUM	ECUADOR	6,7,8 diciembre 2021	Trabajo de revisión
Evento Científico Internacional ITSUP (ECI 2022)	ECUADOR	17, 18 de marzo 2021	Trabajo de revisión



11. CRONOGRAMA VALORADO (Indicar el valor en dólares de cada actividad programada, distribuyendo el valor solicitado que aparece en el cuadro 8. Debe haber consistencia con el cuadro 9).

Proyecto	Año 1												Año 2												Año 3												COSTO TOTAL			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36				
Objetivo Específico 1																																								
Actividad 1.1																																								
Actividad 1.2																																								
Actividad 1.3																																								
Objetivo Específico 2																																								
Actividad 2.1																																								
Actividad 2.2																																								
Actividad 2.3																																								
Objetivo Específico 3																																								
Actividad 3.1																																								
Actividad 3.2																																								
Actividad 3.3																																								
Objetivo Específico 4																																								
Actividad 4.1																																								
Actividad 4.2																																								
Actividad 4.3																																								
COSTO TOTAL																																								

12. PRESUPUESTO

ACTIVIDADES	APOORTE ITSUP		OTRAS INSTITUCIONES		TOTAL		TOTAL
	Semestre 1	Semestre 2	Semestre 1	Semestre 2	Semestre 1	Semestre 2	
1. Remuneración recursos humanos	\$2000						
(Director, Investigadores, Pasantes)	\$0						
2. Viajes Técnicos	\$6.000						
3. Capacitación (cursos, seminarios)	\$9000						
4. Equipos	\$0						
5. Recursos Bibliográficos y Software.	\$300						
6. Materiales y Suministros	\$500						
7. Transferencia de resultados	\$500						
8. Subcontratos y servicios	\$0						
Total	\$18.300						
Porcentajes							

DETALLE DEL PRESUPUESTO

1. RECURSOS HUMANOS						
NOMBRES	Horas / semana	Horas / mes	Costo hora	Costo mensual	Duración en meses	Costo total
DIRECTOR DEL PROYECTO						
Dr. Roberth Zambrano Ubillus	4	16	\$0	\$0	36	\$0
INVESTIGADOR PRINCIPAL						
Dr. Roberth Zambrano Ubillus	4	16	\$0	\$0	36	\$0
INVESTIGADOR ASOCIADO						
INVESTIGADORES						
INVESTIGADORES ESTUDIANTES						
PERSONAL TÉCNICO						
TOTAL						
2. VIAJES TÉCNICOS. (Dentro del país para realizar trabajos de campo relacionados con el proyecto.)						
ACTIVIDAD	LUGAR	DURACIÓN	NO. PERSONAS	COSTO		
TOTAL						

3. CAPACITACIÓN (En esta parte debe indicarse la clase de capacitación como los cursos, seminarios, talleres, etc)

CLASE DE CAPACITACIÓN	LUGAR	DURACIÓN	No. PERSONAS	COSTO
CURSOS VIRTUALES Y PRESENCIALES	Rosario, Argentina	9 meses	1	\$ 3,000
PASANTÍAS	Rosario, Argentina	9 meses	1	\$ 3,000
SEMINARIOS, TALLERES DE TESIS	Rosario, Argentina	9 meses	1	\$ 3,000
OTROS				

TOTAL				\$9000
-------	--	--	--	--------

4. EQUIPOS (Describir las características técnicas fundamentales de los equipos estrictamente necesarios para ejecutar las actividades del proyecto y su precio. No debe existir

EQUIPOS	PRECIO
TOTAL	

5. RECURSOS BIBLIOGRÁFICOS Y SOFTWARE (Señalar los libros especializados, publicaciones periódicas y software necesarios para la ejecución del proyecto, indique sus respectivos precios)

LIBROS / REVISTAS / BASES DE DATOS	COSTO
Accesos de plataformas de información	\$300
TOTAL	

6.- MATERIALES Y SUMINISTROS (gastos de papelería, teléfono, internet, equipos, y de infraestructura)

MATERIAL / SUMINISTRO	COSTO
Movilización local del investigador	\$300
TOTAL	

7. PLAN DE DIVULGACION CIENTIFICA Y TECNOLOGICA

ACTIVIDAD	COSTO
Costos de publicaciones y eventos científicos	\$500
TOTAL	

8. SUBCONTRATOS Y SERVICIOS

ACTIVIDAD	COSTO
Servicio de traslado y viáticos a Argentina	\$6000
TOTAL	

13. BIBLIOGRAFÍA

1. D'Amato G, Vitale C, Molino A, Stanziola A, Sanduzzi A, Vatrella A, et al. Asthma-related deaths. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 12 de octubre de 2016 [citado 17 de julio de 2019];11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5059970/>
2. Owens L, Laing IA, Zhang G, Turner S, Le Souëf PN. Prevalence of allergic sensitization, hay fever, eczema, and asthma in a longitudinal birth cohort. *J Asthma Allergy*. 13 de agosto de 2018;11:173-80.
3. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, Jiang J, Blumenstock JA, Davis MM, et al. Prevalence and Severity of Food Allergies Among US Adults. *JAMA Netw Open* [Internet]. 4 de enero de 2019 [citado 17 de julio de 2019];2(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324316/>
4. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. abril de 2013;41(2):73-85.
5. PAHO. OPS/OMS Ecuador - Mayo 7, 2013 | OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2013 [citado 13 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_content&view=article&id=916:mayo-7-2013&Itemid=972
6. Narváez. Aumentaron consultas por asma del 2% al 12% en 10 años | Gran Guayaquil | Noticias | El Universo [Internet]. 2012 [citado 15 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.eluniverso.com/2012/05/05/1/1445/aumentaron-consultas-asma-2-12-10-anos.html>
7. Ministerio de Salud Pública. Prioridades de investigación en salud 2013-2017. 2017;38.
8. NSTITUTO UNIVERSITARIO ITALIANO DE ROSARIO. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN IUNIR Resolución Rectoral N° 28/20. 2020.
9. Moore AM, Ahmadi S, Patel S, Gibson MK, Wang B, Ndao MI, et al. Gut resistome development in healthy twin pairs in the first year of life. *Microbiome*. 2015;3:27.
10. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med* [Internet]. 13 de abril de 2016 [citado 11 de febrero de 2019];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4831151/>
11. Lee S-Y. Can the Use of Antibiotics Alter the Susceptibility to Allergic Diseases? *Allergy Asthma Immunol Res*. septiembre de 2018;10(5):425-7.
12. Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, Poulsen MN, Bailey-Davis L, Mowery J, et al. Early Life Antibiotic Use and Subsequent Diagnosis of Food Allergy and Allergic Diseases. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. febrero de 2017;47(2):236-44.