

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**Exposición prenatal de antibióticos como factor de riesgo de cardiopatías
congénitas en niños del Hospital “Virgen de la Puerta” de Trujillo**

Area de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Ruiz Vega, Diego Alexander

Jurado evaluador:

Presidente : Peralta Chávez, Victor

Secretario : Muguerza Alayo, Roger Gonzalo

Vocal : Salcedo Espejo, Elena Ysabel

Asesor:

Esquivel León, César

Código orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8662-4153>

TRUJILLO – PERÚ

2026

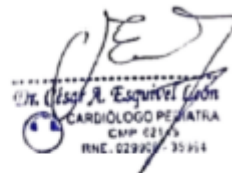
Fecha de sustentación: 24/02/2026

11% Similitud general




El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe




- Bibliografía
- Texto
- Coincidencias menores (menos de 12 palabras)



Fuentes principales

- 11%  Fuentes de Internet
- 2%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Fuentes principales

- 11%  Fuentes de Internet
- 2%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)



Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Internet	
repositorio.upao.edu.pe		1%
2	Internet	
hdl.handle.net		1%
3	Internet	
cusam.edu.gt		<1%
4	Internet	
cybertesis.unmsm.edu.pe		<1%
5	Internet	
apirepositorio.unh.edu.pe		<1%
6	Internet	
1library.co		<1%
7	Internet	
de.slideshare.net		<1%
8	Internet	
repositorio.urp.edu.pe		<1%
9	Publicación	
Díaz Algorri, Yaritza. "Estudio Piloto: Asociación Entre Patrón Dietético Prudente y...		<1%
10	Internet	
renati.sunedu.gob.pe		<1%
11	Internet	
repositorioinstitucional.buap.mx		<1%

12	Internet	coggle.it	<1%
13	Internet	repositorio.unac.edu.pe	<1%
14	Internet	c.coek.info	<1%
15	Internet	core.ac.uk	<1%
16	Internet	dspace.unitru.edu.pe	<1%
17	Internet	repositorio.unc.edu.pe	<1%
18	Internet	prhsj.rcm.upr.edu	<1%
19	Internet	repositorio.continental.edu.pe	<1%
20	Internet	repositorio.ucsg.edu.ec	<1%
21	Internet	repositorio.ucv.edu.pe	<1%
22	Internet	repositorio.uwiener.edu.pe	<1%
23	Internet	revista.saludcyt.ar	<1%
24	Internet	usmp.edu.pe	<1%
25	Internet	www.slideshare.net	<1%

26 Internet
www.sogvzla.org

Dr. César A. Esquivel León
 CARDIOLOGO PEDIATRA
 C.M.P. 2275
 R.N.E. 029202-35314

<1%

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, **Esquivel León César**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego y asesor de la tesis de investigación titulada **“Exposición prenatal de antibióticos como factor de riesgo de cardiopatías congénitas en niños del Hospital “Virgen de la Puerta” de Trujillo”**, cuyo autor es **RUIZ VEGA DIEGO ALEXANDER**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento presenta un índice de similitud del 11%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 21 de febrero de 2026.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierten indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 21 de febrero de 2026

ASESOR

Dr. Cesar Esquivel León

DNI: 44235421

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8662-4153>

FIRMA:



Dr. César A. Esquivel León
CARDIOLOGO PEDIATRA
CMP 02145
RNE. 029307-35354

AUTOR

Ruiz Vega Diego Alexander

DNI:71505841

FIRMA:



DEDICATORIA

A mi padre, Ángel Pedro Ruiz Mendez, por enseñarme desde pequeño el valor indiscutible del trabajo arduo, el respeto, la honestidad y la capacidad de resiliencia que pude desarrollar cuando grande.

A mi madre, Nancy Vega Paoli, por brindarme su amor, acompañamiento y confianza incondicional.

A mi hermano, Pedro; por ser uno de mis ejemplos a seguir en el lecho académico de la medicina y uno de los principales motivadores durante todo mi proceso universitario.

A Nancy Esther Paoli Razuri, por ser abuela, madre, amiga y guía omnipresente, por creer en mí cuando nadie más lo hizo y asegurarme un amor invaluable que me acompañará por siempre.

A mi tío Carlos Paoli Razuri, por enseñarme que para ser un buen médico, antes hay que ser un buen ser humano.

A mis maestros del piso de Medicina Interna 4to C: Dr Mario Suarez, Dra Arianna Escajadillo y Dr Eloy Peña del Hospital Edgardo

Rebagliati Martins, quienes son inspiración y admiración para el trabajo y la vida como médico.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser la piedra angular y el omnipotente permisivo en cada paso que doy, y mantenerme encaminado en los destinos de la vida.

A mi asesor, Cesar Esquivel; por su importante asesoría, consejos y recomendaciones para el correcto desarrollo de esta investigación.

A mis compañeros y futuros colegas de banco generoso, quienes desde los primeros ciclos de la carrera mantuvieron en alto mis ánimos y por formar parte de este largo camino en el que compartimos momentos de invaluable calidad.

A mis amigos Diego Yarlequé, Santiago Pacherras y Valeria Vega por ofrecerme su amistad sincera y su acompañamiento durante la realización de este trabajo.

A Yadira Pisconti por su invaluable apoyo durante la etapa del internado médico, su motivación y cariño para la culminación de este trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	7
III. OBJETIVOS	7
IV. HIPÓTESIS	7
V. MATERIALES Y MÉTODOS	8
5.1 Diseño del estudio.....	8
5.2 Población, muestra y muestreo.....	9
5.3 Variables	12
5.3.1 Definición operacional de variables.....	14
5.4 Procedimientos y técnicas.....	15
5.5 Plan de análisis de datos	15
5.6 Aspectos éticos	16
5.7 Limitaciones	16
VI. RESULTADOS	17
VII DISCUSIÓN.....	22
VIII CONCLUSIONES.....	26
IX RECOMENDACIONES.....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
ANEXOS	31

RESUMEN

OBJETIVO : Establecer si la exposición prenatal de antibióticos durante el primer trimestre del embarazo es un factor de riesgo asociado a cardiopatías congénitas en lactantes menores de dos años .

MATERIAL Y MÉTODOS : Análítico, Observacional, Retrospectivo con diseño Casos y Controles. Se empleó un muestreo probabilístico simple con una muestra de **243 pacientes; 81 casos y 162 controles**. La población fue dividida en diadas madre-hijo. Se empleó el Test de Chi Cuadrado para la estadística relacional y el cálculo del estadígrafo Odds Ratio fue obtenido mediante una Regresión Logística Multivariada. Además de ello, se estimó el intervalo de confianza del Odds Ratio del 95%.

RESULTADOS: La exposición prenatal de antibióticos durante el primer trimestre del embarazo fue de 37% y 17.9% en lactantes con cardiopatías congénitas y sin cardiopatías congénitas respectivamente con un **OR (IC: 95%): 2.7 (1.47-4.93)** y un valor de $p=0.001$. La gentamicina fue el antibiótico de mayor frecuencia y las cardiopatías de tipo Comunicación Interventricular y Estenosis Pulmonar fueron las más asociadas. Los factores intervinientes de asociación estadística significativa fueron edad de la madre, bajo peso al nacer, nivel educativo de la madre y la ausencia de suplementación con ácido fólico y hierro.

CONCLUSIÓN: La exposición prenatal de antibióticos durante el primer trimestre del embarazo es un factor de riesgo de cardiopatías congénitas en lactantes menores de dos años.

Palabras Clave: Antibacterianos, Embarazadas, Teratogénesis, Anomalías congénitas, Lactantes

ASBTRACT

OBJECTIVE: To establish whether prenatal exposure to antibiotics during the first trimester of pregnancy is a risk factor associated with congenital heart diseases in infants under two years of age.

MATERIALS AND METHODS: Analytical, Observational, Retrospective study with a Case-Control design. A simple probabilistic sampling method was used with a sample of **243 patients: 81 cases and 162 controls**. The population was divided into mother-child dyads. The Chi-Square Test was used for relational statistics, and the Odds Ratio was calculated using a Multivariate Logistic Regression. Additionally, the 95% confidence interval for the Odds Ratio was estimated.

RESULTS: The prenatal exposure to antibiotics during the first trimester of pregnancy was 37% in infants with congenital heart disease and 17.9% in those without congenital heart disease, with an **OR (CI: 95%): 2.70 (1.47-4.93)** and a **p-value = 0.001**. Gentamicin was the most frequently used antibiotic, and Ventricular Septal Defect and Pulmonary Stenosis were the most associated congenital heart diseases. Statistically significant intervening factors included maternal age, low birth weight, maternal education level, and lack of folic acid and iron supplementation.

CONCLUSION: Prenatal exposure to antibiotics during the first trimester of pregnancy is a risk factor for congenital heart diseases in infants under two years of age.

Keywords: Antibacterials, Pregnant women, Teratogenesis, Congenital anomalies, Infants

I. INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas son un grupo de enfermedades de origen multifactorial en las que existe un defecto en el desarrollo de alguna estructura o funcionalidad cardíaca que puede diagnosticarse durante el embarazo o después del nacimiento. **(1)**

La incidencia global de cardiopatías congénitas se reporta como un aproximado de 8-9 por cada 1000 nacidos vivos; siendo las 5 más frecuentes: Defectos septales interventriculares, Comunicación interauricular, Conducto Arterioso Permeable, Estenosis pulmonar y Tetralogía de Fallot. En el Perú, se reportaron un aproximado de 4000 recién nacidos con cardiopatías congénitas en el año 2017. **(2,3,4)**

La clasificación clínica de las cardiopatías congénitas se realiza según su fisiopatología, según la presencia o no de cianosis y dentro de cada uno de estos grupos según el flujo pulmonar evaluado mediante radiografía de tórax. Así tenemos a las cardiopatías con cianosis y flujo pulmonar aumentado(Ductus Arterioso Persistente, Comunicación interauricular e interventricular, Canal auriculoventricular, Ventana aortopulmonar); con cianosis y flujo pulmonar normal(Estenosis aórtica, Coartación Aórtica, Estenosis mitral, Interrupción del arco aórtico); sin cianosis y con flujo pulmonar aumentado(Trasposición de Grandes Vasos, Drenaje venoso pulmonar anómalo total, Truncus arteriosus, Corazón izquierdo hipoplásico y Ventrículo único); y sin cianosis y con flujo pulmonar normal o disminuido (Tetralogía de Fallot, Atresia pulmonar, Estenosis pulmonar, Atresia tricuspídea). **(3)**

Es importante comprender los principios teratológicos que fundamentan la capacidad de un agente u exposición específica para producir un efecto no deseado en el desarrollo embriológico. Según Sadler, et al, se deben reconocer al menos 5 principios en los que se describen la variabilidad genómica y de genotipo tanto de la madre como el embrión para tener mayor o menor susceptibilidad a un agente teratógeno; la etapa del desarrollo en la que se expone a dicho agente(siendo con mayor frecuencia entre la tercera y octava semana de gestación, sin embargo, se describe la posibilidad de aparición de

malformaciones hasta el final de la gestación; la dosis y duración de exposición al agente; los mecanismos fisiopatológicos específicos en los que interviene dicho agente en alguna etapa y/o acontecimiento del desarrollo embrionario y finalmente la caracterización final de dicho suceso como muerte, malformación, deformación o trastornos metabólicos-funcionales. **(4,5)**

También es prudente diferenciar entre una malformación y una deformación. Las malformaciones corresponden a defectos estructurales primarios originados por alteraciones intrínsecas del desarrollo embrionario, que ocurren durante el período de organogénesis (entre la tercera y octava semana de gestación), cuando se forman los órganos y sistemas. Por su naturaleza, suelen ser permanentes y pueden estar asociadas a factores genéticos, ambientales o multifactoriales. En contraste, las deformaciones se producen por la acción de fuerzas mecánicas externas sobre estructuras previamente formadas, presentándose generalmente durante el período fetal tardío, después de completada la organogénesis. Estas alteraciones afectan la forma o posición de órganos o extremidades sin comprometer su estructura primaria y, en muchos casos, son potencialmente reversibles o corregibles. **(6)**

Los factores de riesgo mayormente asociados a cardiopatías congénitas son: factores genéticos(anomalías cromosómicas), edad materna avanzada, exposición a medicamentos, infecciones, obesidad, hiperglucemia durante el embarazo, tabaquismo y consumo de drogas de abuso. La exposición a medicamentos es un factor de riesgo modificable que puede regularse específicamente en la prescripción y dosificación médica teniendo las consideraciones suficientes según la necesidad de cada paciente para evitar una sobreexposición medicamentosa y un mayor riesgo de teratogenia. **(7,8,9,10)**

Los antibióticos son un grupo farmacológico ampliamente utilizados para el tratamiento de enfermedades infecciosas. A lo largo del tiempo ha sido estudiado el perfil de seguridad terapéutica de estos medicamentos, en especial para las pacientes gestantes para considerar un tratamiento u profilaxis adecuados. **(9,10)**

Se estima que aproximadamente el 80% de los medicamentos administrados a las pacientes gestantes son los antibióticos; y que un porcentaje de 20-40% de gestantes reciben antibióticos durante el embarazo. Los principales motivos de uso de antibióticos en la gestante son: infecciones de tracto urinario, infecciones respiratorias bajas (neumonías y bronquitis agudas), infecciones de transmisión sexual, infecciones por estreptococo del grupo B y vaginosis bacteriana. **(9)**

El perfil de seguridad de los antibióticos durante la gestación aún se encuentra en estudio. Si bien se reconoce la teratogenicidad de algunos grupos como aminoglucósidos y ciertas fluoroquinolonas, otros antibióticos de uso actual también presentan asociaciones teratogénicas relevantes. **(9,10)**

Un estudio realizado por García Maiyén (2023) en Cuba; demostró que la frecuencia de consumo de medicamentos en gestantes fue predominante durante el primer trimestre y que existía una estrecha relación entre su consumo y presencia de complicaciones como las cardiopatías congénitas. Además, se conoce que algunos de los medicamentos más utilizados en gestantes son los antibióticos de los grupos de: nitrofuranos, macrólidos, cefalosporinas, tetraciclinas y entre otros que mayormente son utilizados para el tratamiento de infecciones genitourinarias. **(11)**

Aminkeng Leke, et al (2021); realizaron un estudio de casos y controles realizado en Irlanda del Norte en el que seleccionaron a 145,936 bebés de 13 países europeos (Reino Unido, Bélgica, Croacia, Dinamarca, Alemania, Italia, Noruega, Polonia, Suiza, España, Irlanda e Inglaterra) con anomalías congénitas y analizaron la frecuencia de exposición a macrólidos y lincosamidas durante el primer trimestre de gestación. Se registró asociación en 307 casos expuestos a macrólidos y 28 casos expuestos a lincosamidas; de los cuales se encontró un riesgo significativo de comunicación auriculoventricular en los pacientes con exposición a macrólidos (aOR 2,98; IC 95%: 1,48-6,01). Dentro de los macrólidos, la azitromicina tuvo una mayor asociación de frecuencia (aOR 4.50, IC 95%: 1.30–15.58) que la eritromicina (aOR 3.68, IC 95 %: 1.28–10.61); asimismo esos dos medicamentos tuvieron relación con otras anomalías congénitas. **(12)**

Di Xiao, et al.(2023); realizaron un estudio de casos y controles en China, en el que se analizaron 675 bebés con enfermedades coronarias y 1545 controles y se analizaron las frecuencias de exposición ambiental y otras variables intervinientes como la edad materna, sexo, tabaquismo, uso de ácido fólico, entre otros. En sus resultados encontraron que el consumo de medicamentos, dentro de los que se encontraron el consumo de antibióticos durante el embarazo se asociaron a cardiopatías congénitas de tipo comunicación interventricular en un 15% de los casos(OR 1.94; IC 95%: 1.06–3.56). **(13)**

Flory T. Muanda, et al. (2017); realizaron un estudio de cohortes poblacional en Canadá(Quebec), en el que incluyeron un total de 139,938 recién nacidos vivos expuestos al plan de medicamentos de Quebec “Régie de l'assurance maladie du Québec” durante el embarazo en el primer trimestre y se evaluaron e identificaron las malformaciones congénitas diagnosticadas hasta el año de vida. Los resultados asociaron a la exposición a algunos medicamentos como Clindamicina (aOR 1.81, IC 95% 1.04–3.16) con defectos auriculoventriculares septales; Doxiciclina (aOR 2.46, IC 95% CI 1.21–4.9) con malformaciones cardíacas y defectos auriculoventriculares septales (aOR 3.19, IC 95% 1.57–6.48). Asimismo se encontró asociaciones más leves con moxifloxacino, ofloxacino y eritromicina. **(14)**

Li Peixuan, et al.(2022); realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en China en el que analizaron un total de 10 estudios de tipos: ensayos controlados aleatorios, casos y controles y cohortes y se contó con 1,096,350 participantes y utilizando un modelo de efectos aleatorios para obtener el OR total para cada resultado mediante el programa Stata 11.0. Se analizó la relación entre la exposición a sulfonamidas durante el embarazo y complicaciones durante el embarazo. Sus resultados fueron que la exposición materna a las sulfonamidas en el primer trimestre y durante todo el embarazo estaba probablemente asociada al desarrollo de malformaciones congénitas en la descendencia(OR = 1,21; IC 95 %: 1,07 a 1,37). **(15)**

Krista S Crider, Et al. (2009); realizaron un estudio de casos y controles multicéntrico en Estados Unidos con 13,155 pacientes con defectos congénitos y analizaron su frecuencia de exposición a medicamentos durante el embarazo; desde el 1er mes hasta el nacimiento. Los resultados mostraron que las

sulfonamidas se asociaron a síndrome del corazón izquierdo hipoplásico(aOR = 3,2; IC 95%, 1,3-7,6) y coartación de aorta(aOR = 2.7; IC 05%, 1.3-5.6) y la nitrofurantoína se asoció con síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (aOR = 4.2; IC 95%, 1.9-9.1) y Comunicación interauricular (aOR = 1.9; IC 95%, 1.1-3.4). **(16)**

Andrew Czeizel, Et al. (2004), realizaron un estudio de casos y controles en Hungría y seleccionaron a 38151 recién nacidos sin anomalías congénitas que fueron el grupo control y 22843 casos con anomalías congénitas entre el período 1980 y 1996; dentro de esos grupos seleccionaron 2 subgrupos que hayan o no recibido tratamiento antibiótico durante la gestación. Los resultados mostraron una posible asociación entre el consumo de sulfonamidas y la aparición de malformaciones cardiovasculares con un aOR = 3.5; IC 95% 1.9-6.4). Se concluye que el tratamiento con sulfonamidas puede poseer el riesgo de causar una comunicación interventricular; que fue la más frecuentemente asociada en el estudio. **(17)**

Por el contrario, también existen estudios que evidencian que no hay asociación entre la exposición prenatal de antibióticos y la aparición posterior de malformaciones congénitas y cardiopatías congénitas en el producto como en los siguientes estudios:

Damkier et al. (2019) realizaron un estudio de cohortes en Dinamarca (2000–2015) que evaluó la exposición prenatal a antibióticos y el riesgo de malformaciones congénitas. Los resultados mostraron solo un ligero aumento del riesgo de malformaciones mayores y cardíacas con pivmecilinam y azitromicina, concluyendo que, en general, no existe un riesgo significativo de malformaciones congénitas tras la exposición a antibióticos en el primer trimestre del embarazo. **(18)**

Patel J, Et al. (2023), realizaron un estudio de tipo casos y controles en Estados Unidos en el que estudiaron la asociación entre las infecciones de tracto urinario(ITU) y el consumo de antibióticos periconcepcionales y la aparición posterior de defectos congénitos. Se incluyeron en el estudio a 11,704 bebés con enfermedades coronarias y 11,636 controles. Como resultados obtuvieron que la ITU se asoció a defectos cardiovasculares como Comunicación

interauricular con un ORa: 1,3 ; IC del 95%: 1,1-1,5. Y en mujeres con presencia de ITU y uso de antibióticos se encontró una estimación elevada pero sin importancia estadística para defectos del tabique interauricular(ORa: 1,4; IC del 95%: 1,0-2,0). Finalmente concluyeron que la fiebre debida a ITU y el uso respectivo de antibióticos como terapia de ITU no se relacionan significativamente a la presencia de defectos congénitos del aparato cardiovascular. **(19)**

Andersson N, Et al. (2021), realizaron un estudio de tipo Cohortes en Dinamarca en el que evaluaron a 13,019 nacidos vivos que utilizaron Penicilina durante la gestación y se compararon con un grupo de la misma cantidad de pacientes que habían utilizado macrólidos y analizaron cualquier defecto congénito importante. Dentro de los cuales 457 bebés con defectos congénitos habían sido expuestos a macrólidos durante la gestación; sin embargo el riesgo estadístico no fue significativo con un cociente de RR(Riesgo Relativo) de - 1,00(IC del 95%: 0,88-1,14). Finalmente concluyeron que el uso de macrólidos durante la gestación no se asociaba a un riesgo posterior de malformaciones congénitas de ningún tipo. **(20)**

El uso de antibióticos en gestantes durante el primer trimestre es controvertido por el riesgo fetal, pero su omisión puede generar complicaciones maternas y neonatales como bajo peso al nacer, prematuridad, corioamnionitis, sepsis neonatal y amenaza de parto pretérmino. **(21,22)**

Los estudios sobre la exposición prenatal a antibióticos y su relación con cardiopatías congénitas muestran resultados heterogéneos: algunos reportan una fuerte asociación con grupos como macrólidos, nitrofuranos y sulfonamidas, mientras que otros no encuentran relación significativa con antibióticos como macrólidos y penicilinas. Ante esta discrepancia, se realizó el presente estudio para evaluar la asociación entre la exposición a antibióticos durante el primer trimestre del embarazo y la presencia de cardiopatías congénitas en lactantes, con el fin de promover un uso más racional de estos fármacos en gestantes. **(17,20,22,23)**

II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Es la exposición prenatal de antibióticos durante el primer trimestre del embarazo un factor de riesgo asociado a cardiopatías congénitas en lactantes menores de dos años?

III. OBJETIVOS

Objetivo general

Establecer si la exposición prenatal de antibióticos durante el primer trimestre del embarazo es un factor de riesgo asociado a cardiopatías congénitas en lactantes menores de dos años .

Objetivos específicos

- Determinar el tipo de antibióticos de mayor asociación de exposición prenatal durante el primer trimestre del embarazo en pacientes con cardiopatías congénitas en lactantes menores de dos años.
- Determinar el tipo de cardiopatías congénitas de mayor asociación a la exposición prenatal de antibióticos durante el primer trimestre del embarazo en lactantes menores de dos años.
- Determinar si existe asociación entre factores intervinientes con la presencia de cardiopatías congénitas en lactantes menores de dos años.

IV. HIPÓTESIS

H(1): La exposición prenatal de antibióticos durante el primer trimestre del embarazo es un factor de riesgo asociado a cardiopatías congénitas en lactantes menores a dos años.

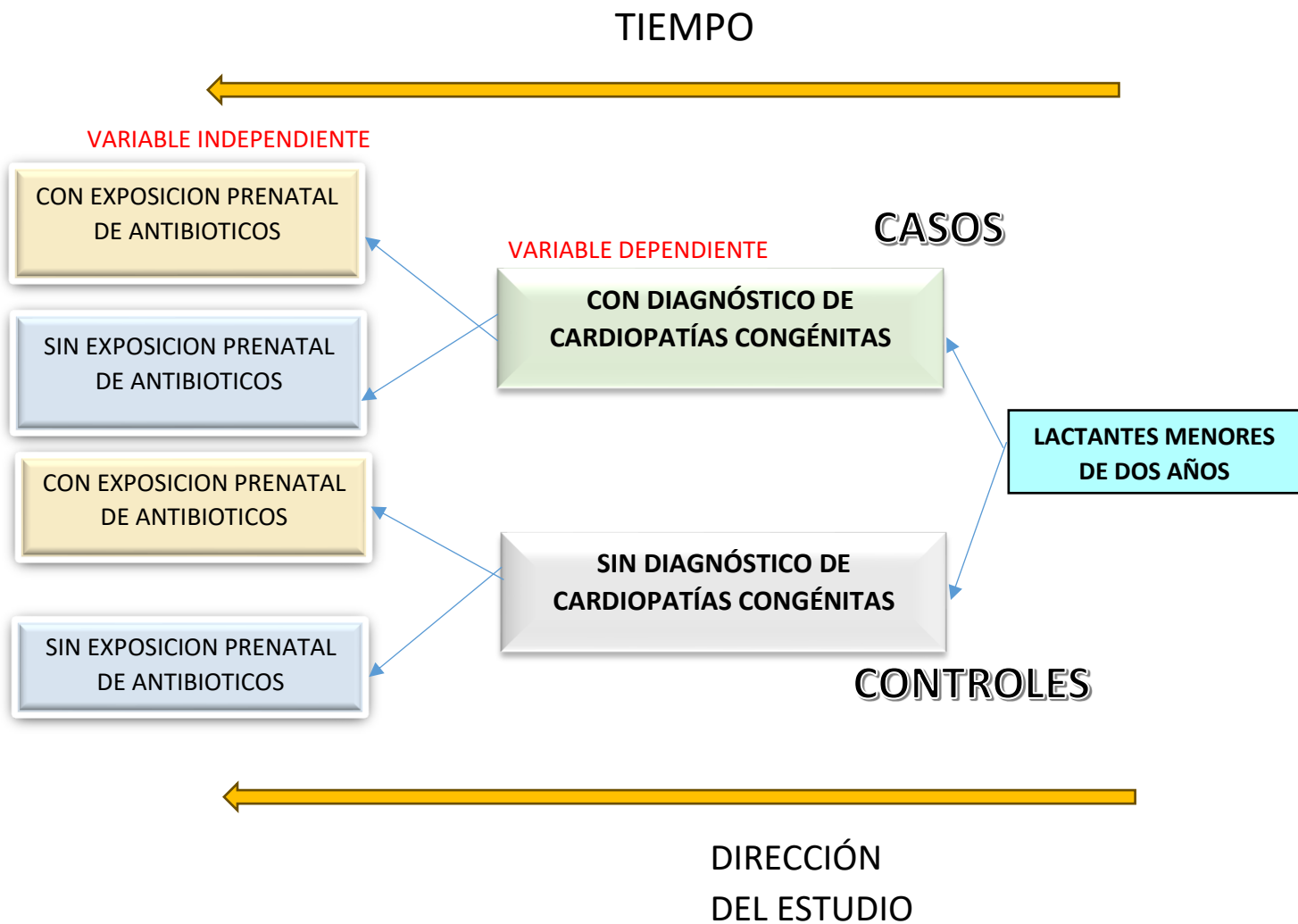
H(0): La exposición prenatal de antibióticos durante el primer trimestre del embarazo NO es un factor de riesgo asociado a cardiopatías congénitas en lactantes menores a dos años.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio

Tipo, nivel y diseño de estudio: Se realizó un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles.

En el presente estudio se planteó como población a lactantes menores de dos años en los que se estableció 2 grupo de pacientes: un grupo de casos con diagnóstico de cardiopatías congénitas y el grupo control sin diagnóstico de cardiopatías congénitas. Posterior a ello se analizó en cada uno de los dos grupos si existió o no exposición prenatal de antibióticos durante el primer trimestre del embarazo; generando en total 4 grupos.



5.2. Población, muestra y muestreo

Población diana: Pacientes atendidos por el servicio de Pediatría/ Cardiología Pediátrica/Ginecología/Obstetricia en el hospital Alta Complejidad “Virgen de la puerta” de Trujillo durante el período “2018-2024”

Población de estudio(diadas):

A) Diadas madre e hijo (0-2 años) atendidos en los servicios Pediatría/ Cardiología Pediátrica/Ginecología/Obstetricia de hospital Alta Complejidad “Virgen de la puerta” de Trujillo durante el período “2018-2024”

Criterios de inclusión

- Lactantes de 0 a 2 años nacidos por parto vaginal o cesárea con diagnóstico de cardiopatía congénita confirmada por ecocardiograma.
- Lactantes de 0 a 2 años con cardiopatía congénita con y sin exposición prenatal a esquema de antibiótico completo por enfermedad materna durante el primer trimestre del embarazo indicado por médico en historia clínica.

Criterios de exclusión para casos y controles

- Lactantes de 0 a 2 años con cromosopatías asociadas a cardiopatías congénitas.
- Lactantes de 0 a 2 años cuyas madres presenten hospitalizaciones por infecciones durante el primer trimestre del embarazo
- Lactantes de 0 a 2 años cuyas madres presente un uso incompleto de antibioticos durante el primer trimestre de la gestación.
- Lactantes de 0 a 2 años cuyas madres fueron expuestas a uso de antidepresivos(litio, benzodiazepinas, ISRS) durante la gestación.
- Madres con enfermedades crónicas(Diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipotiroidismo, epilepsia, enfermedades inmunológicas-autoinmunes, discrasias sanguíneas, neoplasias malignas, obesidad mórbida) y/o con tratamiento médico crónico.
- Madres con antecedente de infecciones severas durante el primer trimestre del embarazo con requerimiento de procedimientos invasivos.
- Madres con antecedente de tabaquismo y/o consumo de alcohol durante el primer trimestre de la gestación
- Lactantes de 0 a 2 años con antecedente de infección congénita(Toxoplasmosis, Sífilis, Citomegalovirus, Rubeola, Herpes virus, VIH, SARS-COV 2).

Muestra y Muestreo

Unidad de Análisis

Todos los lactantes menores de dos años que recibieron atención en los servicios de Pediatría/Cardiología Pediátrica/ Ginecología/ Obstetricia en el Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo en el Período “2018-2024” y que cumplieran con los criterios de inclusión.

Unidad de Muestreo

Las historias clínicas de los lactantes menores de dos años que recibieron atención en los servicios de Pediatría/Cardiología Pediátrica/ Ginecología/ Obstetricia en el Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo en el Período “2018-2024” y que cumplieran con los criterios de inclusión.

Marco Muestral

Todos los lactantes menores de dos años que recibieron atención en los servicios de Pediatría/Cardiología Pediátrica/ Ginecología/ Obstetricia en el Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Trujillo en el Período “2018-2024”

Tipo de muestreo: Probabilístico Aleatorizado Simple

Tamaño muestral:

Fórmula: (RJ, 1987)

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\varphi)\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\varphi P_1(1-P_1)P_2(1-P_2)} \right)^2}{\varphi(P_1-P_2)^2}; n_2 = \varphi n_1$$

Debido al numero de casos reducido, se toma por obtener un mayor poder estadístico 2 controles por caso, sin exceder en 3 o 4 para mantener el equilibrio y significancia del resultado.

Cálculo de la muestra:

Datos:

Proporción de casos expuestos:	62,000%
Proporción de controles expuestos:	43,000%
Odds ratio a detectar:	2,163
Número de controles por caso:	2
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	81	162	243

Se necesitaron 81 lactantes con cardiopatías congénitas y 162 lactantes sin cardiopatías congénitas. En total 243 lactantes menores de 2 años con sus respectivas diadas atendidos por el servicio de Pediatría/ Cardiología Pediátrica/ Ginecología-Obstetricia en el hospital Alta Complejidad “Virgen de la puerta” de Trujillo (17)

5.3. Cuadro de Variables

VARIABLE	DIMENSIONES	TIPO	ESCALA	REGISTRO
Exposición prenatal de antibióticos VARIABLE INDEPENDIENTE	Presencia	Cualitativa/ Independiente	Nominal y Dicotómica	Si/No
	Tipo de Antibiótico	Cualitativa e Independiente	Nominal y Politómica	Tipo: Penicilinas/ Cefalosporinas/ Macrólidos/ Aminoglucósidos/ Nitrofuranos/ Quinolonas/ Lincosamidas/ Sulfonamidas/ Tetraciclinas
Cardiopatías congénitas VARIABLE DEPENDIENTE	Presencia	Cualitativa y Dependiente	Nominal y dicotómica	Sí/No
	Tipo de Cardiopatía Congénita	Cualitativa y Dependiente	Nominal y Politómica	Tipo: Comunicación interventricular / Comunicación interauricular/ Canal Atrioventricular/ Trasposición de Grandes Vasos/ Tetralogía de Fallot/ Persistencia del conducto arterioso/ Estenosis Pulmonar/ Atresia de Arteria Pulmonar/ Ventrículo Único con Doble Entrada/ Drenaje Venoso Pulmonar Anómalo total

Edad Materna	Adimensional	Cuantitativa continua e Independiente	Rango Politómica y	Edad: 15- 20 / 20-24/ 25-29/ 30-34/ >34
Sexo del Recién Nacido	Adimensional	Cualitativa e Independiente	Nominal Dicotómica y	Masculino Femenino
Peso al Nacer	Adimensional	Cuantitativa Continua e Independiente	Rango Politómica y	Peso menor a 2500gr: Si/No
Parto Pretérmino	Presencia	Cualitativa e Independiente	Nominal Dicotómica y	Sí/No
	Tipo	Cualitativa e Independiente	Nominal Dicotómica y	Parto Pretérmino temprano(32-34 semanas): Sí/No Parto Pretérmino Tardío(34-36 ^{6/7} semanas): Sí/No
Paridad	Adimensional	Cuantitativa discreta e Independiente	Ordinal Politómica	1er parto 2do parto 3er o más partos
Nivel de Educación	Adimensional	Cualitativa e Independiente	Nominal Politómica	Secundaria, Técnico y/o Superior Completa O Incompleta
Suplementación nutricional	Suplementación con Ácido fólico	Cualitativa e Independiente	Nominal Dicotómica y	Si/No
	Suplementación con Hierro	Cualitativa e Independiente	Nominal Dicotómica y	Si/No
	Suplementación con Omega 3	Cualitativa e Independiente	Nominal Dicotómica y	: Sí/No
	Suplementación con Calcio	Cualitativa e Independiente	Nominal Dicotómica y	Sí/No

5.3.1 Definición operacional de variables:

- **Exposición prenatal de antibióticos:** Antecedente de consumo de antibióticos con esquema completo durante el primer trimestre de gestación indicado por médico registrado en historia clínica **(17)**
- **Cardiopatías congénitas:** Diagnóstico de Cardiopatías Congénitas registrado en la historia clínica **(23)**
- **Edad materna:** valor de edad materna registrado en historia clínica
- **Sexo Masculino:** Sexo del recién nacido registrado en historia clínica
- **Peso al nacer:** Peso al nacer del Recién Nacido registrado en la HistoriaClínica **(23,24)**
- **Parto pretérmino:** Presencia de parto < 37 semanas registrado en Historia Clínica **(4)**. Se consideró como pretermino tardío aquellos partos entre las 34-36^{6/7}**(4)**
- **Paridad:** Número de parto en la historia gestacional de la madre registrado en la historia clínica **(24)**
- **Nivel de educación:** Nivel de educación de la madre registrado en Historia Clínica o por contacto con la paciente**(25)**
- **Suplementación nutricional:** Consumo de suplemento nutricional de calcio, hierro, omega 3 y/o acido folico antes o durante la gestación registrado en Historia Clínica o por contacto con la paciente**(26)**

5.4 Procedimientos y técnicas

El proyecto de investigación fue presentado inicialmente a la Dirección de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego y al Comité de Ética de la Universidad para su revisión y aprobación. Posteriormente, se gestionó ante la oficina de capacitación de la Red Asistencial La Libertad (EsSalud) la autorización para la ejecución del estudio. Obtenida la resolución correspondiente, se solicitó al área de Historias Clínicas y Estadística del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” la relación de pacientes con diagnóstico de cardiopatías congénitas atendidos entre los años 2018 y 2024, a partir de la cual se seleccionó la muestra mediante muestreo probabilístico aleatorizado simple (81 casos y 162 controles). La recolección de datos se realizó a través del sistema digital de Historias Clínicas (EsSI), utilizando una ficha elaborada por los investigadores, aplicada a dos grupos (pacientes con y sin cardiopatías congénitas y sus madres) y en dos periodos: uno para confirmar el diagnóstico definitivo del niño en los servicios correspondientes y otro para obtener la información prenatal y obstétrica materna. Finalmente, los datos recolectados fueron registrados en una base de datos en Excel versión 17.0 para su análisis estadístico.

5.5 Plan de análisis de datos:

Para el procesamiento de los datos se utilizó el software estadístico IBM SPSS STATISTICS 27.0

Estadística descriptiva

Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes (Tablas cruzadas) y gráficos de barras comparativos; para las variables cuantitativas medias (medianas) y desviación estándar (rango intercuartílico) según verificación el supuesto de normalidad

Estadística analítica

Para evaluar los resultados se utilizó el análisis bivariado con la medida de riesgo del odds ratio con su respectivo intervalo de confianza del 95% y la prueba Chi Cuadrado de Pearson para su asociación. Las variables que salieron significativas en el análisis bivariado se utilizaron para realizar un análisis multivariado con regresión logística múltiple.

Estadígrafo de estudio

Por la naturaleza del diseño se usará el odds ratio (OR) crudo y ajustado.

5.6 Aspectos Éticos:

El estudio contó con la autorización del Comité de Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego y se realizó conforme a la Declaración de Helsinki y la Ley General de Salud. Se respetaron los principios de beneficencia, al contribuir a mejorar la atención y prescripción de antibióticos en gestantes; no maleficencia, ya que fue un análisis documental sin intervención directa y con manejo confidencial de la información; y justicia, al clasificar equitativamente a los pacientes incluidos. El principio de autonomía no fue aplicable por tratarse de un estudio documental.

5.7 Limitaciones:

- La principal limitación del estudio se encontró en la búsqueda de los casos, por el número de pacientes atendidos en el servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Virgen de la Puerta que implicó una dificultad durante la ejecución de la investigación.
- Se presentaron dificultades por pérdida de seguimiento al momento de buscar las historias clínicas de las madres de los niños con o sin cardiopatías congénitas por no ser encontrados en el sistema y que conllevó a eliminar esos pacientes del estudio

VI. RESULTADOS

Tabla 1 y 2 Frecuencia de exposición prenatal de antibióticos durante el primer trimestre del embarazo en lactantes menores de dos años con cardiopatías congénitas y sin cardiopatías congénitas.

Cardiopatías congénitas	Exposición prenatal de antibióticos			
	Si		No	
	N	%	N	%
SI	30	37.0%	51	63.0%

Cardiopatías congénitas	Exposición prenatal de antibióticos			
	Si		No	
	N	%	N	%
NO	29	17.9%	133	82.1%

Los presentes resultados reflejan que un 37% de lactantes menores de dos años con cardiopatías congénitas estuvieron expuestos a antibióticos prenatales, y un 17.9% fueron expuestos en pacientes sin cardiopatías congénitas

Tabla 3.

Exposición prenatal de antibióticos durante el primer trimestre del embarazo como factor de riesgo asociado a cardiopatías congénitas en lactantes menores de dos años.

Exposición prenatal a antibióticos	Cardiopatías congénitas			
	Si		No	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Si	30	37.0%	29	17.9%
No	51	63.0%	133	82.1%
Total	81	100.0%	162	100.0%

X² de Pearson = 10.755 p = 0.001

OR (IC 95%): 2.70 (1.47 - 4.93)

En la tabla 3, la exposición prenatal a antibióticos en el primer trimestre se asocia a un riesgo 2.7 veces mayor en lactantes menores de dos años (OR = 2.70), con significancia estadística, ya que el IC 95% no incluye el valor 1.

Además, la prueba Chi Cuadrado de Pearson confirma que si existen razones suficientes al nivel del 5% ($p < 0,05$) para establecer que la exposición prenatal de antibióticos en el primer trimestre del embarazo en los lactantes menores de dos años está asociado a cardiopatías congénitas.

Tabla 4. Frecuencia de Antibióticos y Cardiopatías congénitas más frecuentes asociadas a la exposición.

Tipo de antibióticos	No expuestos	Amoxicilina	Amoxicilina - Ác Clavulánico	Azitromicina	Ceftriaxona	Gentamicina	Total expuestos
Sin cardiopatía	133	10	0	8	6	5	S/ CC: 29 C/ CC: 30
Atresia de A. Pulmonar	3	1	0	0	0	0	1
Canal Atrioventricular	0	0	1	0	0	0	1
CIA	7	1	0	1	0	0	2
CIV	14	3	1	4	2	4	14
Drenaje Venoso Pulmonar Anómalo Total	1	0	1	0	0	0	1
Estenosis Pulmonar	5	1	0	1	2	0	4
Persistencia del Conducto Arterioso	8	1	0	0	0	0	1
Trasposición de Grandes Vasos	6	0	0	1	0	2	3
Ventrículo Único con Doble Entrada	7	1	0	0	0	2	3

S/CC: Sin cardiopatía congénita // C/CC: Con Cardiopatía congénita

Se identificaron 133 pacientes no expuestos y 29 expuestos sin cardiopatías congénitas; entre los casos con cardiopatías, 30 estuvieron expuestos y 51 no expuestos. La gentamicina fue el antibiótico más asociado, seguida de amoxicilina, azitromicina y ceftriaxona. La cardiopatía más relacionada fue la comunicación interventricular (14/81), seguida de estenosis pulmonar (4/81).

Tabla 5. Variables intervinientes asociadas a cardiopatías congénitas en lactantes menores de dos años}

X² de Pearson, p < 0.05 significativo

Variables intervinientes	Cardiopatías congénitas				p	
	Si		No			
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Edad de la madre	< 20	8	9.9%	7	4.3%	< 0.001
	20 a 24	6	7.4%	4	2.5%	
	25 a 29	18	22.2%	67	41.4%	
	30 a 34	17	21.0%	71	43.8%	
	> 34	32	39.5%	13	8.0%	
Sexo del niño	Femenino	25	30.9%	57	35.2%	0.502
	Masculino	56	69.1%	105	64.8%	
Paridad	1°	22	27.2%	19	11.7%	< 0.001
	2°	32	39.5%	133	82.1%	
	3 o más partos	27	33.3%	10	6.2%	
Parto Pretérmino	32-34	20	24.7%	0	0.0%	< 0.001
	34 a 37	41	50.6%	23	14.2%	
	No	20	24.7%	139	85.8%	
Bajo peso al nacer	Si	60	74.1%	16	9.9%	< 0.001
	No	21	25.9%	146	90.1%	
Nivel educativo de la madre	Secundaria Completa	23	28.4%	29	17.9%	< 0.001
	Técnico Superior	31	38.3%	33	20.4%	
	Universitaria	27	33.3%	100	61.7%	
Suplementación con Ácido Fólico	Si	17	21.0%	129	79.6%	< 0.001
	No	64	79.0%	33	20.4%	
Suplementación con Omega 3	Si	1	1.2%	9	5.6%	0.110
	No	80	98.8%	153	94.4%	
Suplementación con hierro	Si	18	22.2%	64	39.5%	0.007
	No	63	77.8%	98	60.5%	
Suplementación con calcio	Si	13	16.0%	23	14.2%	0.702
	No	68	84.0%	139	85.8%	
Total		81	100.0%	162	100.0%	

En la siguiente tabla se muestran las variables intervinientes evaluadas en el presente estudio, las que destacan son: Edad de la madre mayor a 34 años, la paridad, el parto pretermino, bajo peso al nacer, nivel educativo de la madre, y la suplementación de ácido fólico y hierro.

Tabla 6. Exposición prenatal de antibióticos como factor de riesgo asociado a cardiopatías congénitas. Regresión Logística Múltiple.

Variables	B	Error estándar	Wald	gl	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Edad de la madre			12.182	4	0.016			
< 20	-3.625	1.507	5.787	1	0.016	0.027	0.001	0.511
20 a 24	-0.977	1.512	0.418	1	0.518	0.376	0.019	7.293
25 a 29	-2.259	0.818	7.631	1	0.006	0.104	0.021	0.519
30 a 34	-2.721	0.836	10.595	1	0.001	0.066	0.013	0.339
Paridad			13.620	2	0.001			
1°	0.437	0.916	0.227	1	0.634	1.547	0.257	9.323
2°	-1.997	0.705	8.019	1	0.005	0.136	0.034	0.541
Bajo peso al nacer	3.638	0.630	33.387	1	0.000	38.001	11.064	130.517
Nivel educativo de la madre			7.081	2	0.029			
Superior universitaria	-1.716	0.690	6.182	1	0.013	0.180	0.047	0.695
Técnico	-0.360	0.671	0.288	1	0.591	0.697	0.187	2.598
Suplementación con Ácido Fólico	-3.153	0.614	26.369	1	0.000	0.043	0.013	0.142
Suplementación con hierro	-1.239	0.609	4.135	1	0.042	0.290	0.088	0.956
Constante	3.643	1.101	10.955	1	0.001	38.208		

Las variables asociadas significativamente a cardiopatías congénitas en lactantes menores de dos años fueron: edad materna mayor de 34 años, paridad ≥ 2 , nivel educativo materno (secundaria completa y técnico superior) y ausencia de suplementación con ácido fólico y hierro. El parto pretérmino y la suplementación con omega 3 y calcio no fueron significativos y no se incluyeron en el modelo de regresión logística. El factor de bajo peso al nacer es de alta significancia estadística pero con un amplio intervalo de confianza lo cual refleja la variabilidad del OR según la disponibilidad de casos; sin embargo al ser mayor que 1 su límite inferior mantiene y refuerza la significancia estadística.

VII. DISCUSIÓN

La exposición de antibióticos durante el primer trimestre de la gestación ha sido propuesta como un posible factor de riesgo para la génesis de cardiopatías congénitas, debido a que algunos estudios sugieren su interrelación con un estado inflamatorio en la madre que alteraría el proceso normal de embriogénesis. **(14,15)**

En el presente estudio se encontró; como se expuso en la **tabla 3** que la exposición prenatal de antibióticos en el primer trimestre del embarazo muestra una tendencia a aumentar el riesgo de presentación de cardiopatías congénitas (OR=2.70), siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0.001$).

Por lo que, en el presente estudio la exposición prenatal de antibióticos durante el primer trimestre del embarazo constituye un factor de riesgo para la presencia de cardiopatías congénitas en lactantes menores de dos años. Este resultado concuerda con lo propuesto por estudios previos asegurando que el uso de antibióticos en la madre es un factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatías congénitas. **(9-14)** No obstante, otras investigaciones se oponen al resultado, negando la hipótesis de que la exposición prenatal de antibióticos es un factor de riesgo para la presencia de cardiopatías congénitas. **(15,2,22,23)**

En el presente estudio la cardiopatía congénita más frecuente asociada a exposición prenatal de antibióticos en el primer trimestre fue la comunicación interventricular seguido de la estenosis pulmonar como se describe en otras investigaciones. Con menor frecuencia se encontró trasposición de grandes vasos, ventrículo único con doble entrada, persistencia del conducto arterioso, comunicación interauricular y entre otras. Los presentes resultados coinciden con lo encontrado en una cohorte realizada por Muanda FT. Et al, en el que el principal defecto fue el del septum interventricular con un aOR: 3.19. **(14)**

En el contexto de las cardiopatías de tipo comunicación interventricular y estenosis pulmonar; que fueron las más frecuentes, podemos decir que los antibióticos más frecuentes de exposición fueron la Azitromicina, Gentamicina y Amoxicilina. Estos resultados refuerzan a los encontrados por Aminkeng Leke et. al; en los que se demostró asociación a los macrólidos como la Eritromicina, Azitromicina y las lincosamidas a la presencia de cardiopatías congénitas. **(12)**

Con respecto a la Gentamicina, el resultado difiere con el estudio realizado por Yu Pa et. al; en el que no se asoció la exposición durante el primer trimestre con este antibiótico a la génesis de cardiopatías congénitas y únicamente fue asociado a la presencia de defectos auditivos. **(10)** Además, en el presente

estudio la Gentamicina fue el antibiótico con mayor frecuencia exposición de todos los casos, predominando en el grupo de pacientes con comunicación interventricular.

La Azitromicina y otros macrólidos son antibióticos ampliamente utilizados en el campo de la medicina, siendo de elección en alérgicas a la penicilina y de mayor utilidad cuando se sospecha de infecciones por bacterias intracelulares sin pared como *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma sp*, e incluso bacterias asociadas a infecciones respiratorias bajas. **(27)**

Un mecanismo fisiopatológico propuesto acerca de cómo los macrólidos podrían causar defectos teratogénicos fue descrito en un estudio realizado por Danielsson et. al; en el que se tomó una medición de parche al ARNm cuantitativo de los canales de potasio de activación lenta y rápida en cardiomiocitos de corazones embrionarios en muestras de humano, rata y conejo. Se comparó los potenciales de acción antes y después de la exposición de algunos medicamentos, de los que nos interesan la Eritromicina y Claritromicina. Posterior a la exposición del antibiótico, se inhibieron los canales de potasio rápidos y los potenciales de acción se prolongaron hasta duplicarse generando anomalías del ritmo cardíaco como prolongación del intervalo QT y bloqueos auriculoventriculares en los corazones embrionarios, demostrando así el mecanismo de su toxicidad en las muestras de humanos por bloqueo del canal de potasio rápido. **(28)**

Cabe resaltar que la capacidad teratogénica de los macrólidos en especial de la Eritromicina, es uno de los más estudiados y en muchas investigaciones recomiendan evitar el uso de estos medicamentos en pacientes gestantes del primer trimestre. **(12,14,16)** Sin embargo, aún es un tema a debatir puesto que otros estudios demuestran que no están asociados a la presencia de cardiopatías congénitas, de igual manera con los resultados del presente estudio. **(23)**

La asociación entre el uso de Amoxicilina y la presencia de cardiopatías congénitas no ha sido documentado por estudios previos, por lo que difiere con lo encontrado en el presente estudio. **(19,20)** En una revisión sistemática realizada por Bahri et. al se encontró que la Amoxicilina únicamente se asoció defectos de tipo paladar hendido y dejando sin asociación significativa el uso de este antibiótico para el desarrollo de malformaciones congénitas mayores como cardiopatías. **(29)**

En un estudio realizado por Han et. al, se investigó el posible mecanismo de toxicidad de los beta-lactámicos en embriones de peces zebra y encontraron que factores estructurales dentro del anillo tiazolidina/dihidrotiazina podían ser responsables para la toxicidad y manifestaciones a largo plazo por un fallo en el desarrollo embrionario. **(30)** Sin embargo, este tipo de estudios únicamente

ofrecen luces de algunos mecanismos fisiopatológicos y hace falta estudios poblacionales y de cohortes de mayor impacto para afirmar el riesgo del uso de Amoxicilina prenatal para el desarrollo de cardiopatías congénitas.

Con lo expuesto previamente, en la presente investigación podemos afirmar que los antibióticos de mayor frecuencia de exposición durante el primer trimestre de embarazo fueron Gentamicina, Azitromicina y Amoxicilina y de los cuales; los 3 resultados fueron reforzados por estudios previos.

En el análisis de factores intervinientes asociados a la presencia de cardiopatías congénitas; expuestos previamente en la **tabla 5 y 6** se encontró que los de mayor asociación fueron: edad de la madre mayor a 34 años, bajo peso al nacer, nivel educativo de la madre y la ausencia de suplementación con ácido fólico y hierro.

El sexo masculino en el presente estudio no fue estadísticamente significativo; difiere con lo encontrado en estudios previos. Sin embargo, el hallazgo de edad de la madre difiere, puesto que en otra investigaciones el grupo de predominancia se encuentra entre los 30 y 34 años. Esta discordancia en la edad puede deberse a factores sociodemográficos propios de la región, teniendo en consideración que la mayor parte de estudios son previos similares fueron realizados en Europa y Asia. **(12, 13, 20)** A pesar de estas diferencias, la variable del nivel educativo coincidió con los estudios previamente analizados, en los que se consideró como un nivel bajo de educación aquellas madres con menos de 15 años de educación o madres sin educación universitaria. **(20,21,26)**

Uno de los factores más estudiados y asociados en estudios previos a la presencia de cardiopatías congénitas es el bajo peso al nacer, pudiéndose explicar por las mayores necesidades de oxígeno de un feto con anomalías cardíacas, en especial aquellos en que la madre presente comorbilidades como diabetes gestacional, preeclampsia, trastornos autoinmunes, entre otros. **(17, 23)**. Los resultados obtenidos en el presente estudio con respecto a esos factores se alinean con lo encontrado en investigaciones previas. Sin embargo, es importante resaltar que el bajo peso al nacer se asoció con un mayor riesgo de cardiopatías congénitas presentando un rango amplio de intervalo de confianza lo cual nos indica que hay bastante incertidumbre sobre el tamaño exacto de este riesgo, probablemente asociado la limitación del número de casos total, lo que hace que la estimación no sea tan precisa y no podamos afirmar con certeza que fue un factor asociado en el presente estudio.

El presente estudio consideró como factor interviniente al parto pretérmino el cual tuvo un porcentaje medio en los resultados y no fue considerado en la regresión logística; sin embargo, este factor está descrito en diversos estudios

con una fuerte asociación a la presencia de cardiopatías congénitas. **(17,23,32,33)**

Una de las impresiones a destacar en este estudio es que la ausencia de suplementación con ácido fólico y hierro se asoció fuertemente a la presencia de cardiopatías congénitas, a diferencia de otro estudio en el que no fue significativo. **(18)** Sin embargo, muchos estudios hallaron una fuerte asociación entre la suplementación de ácido fólico y hierro con un riesgo disminuido en la presencia de cardiopatías congénitas, reforzando el hallazgo en la presente investigación. **(34-38)**

Después de haber expuesto algunos detalles relevantes del presente estudio, surge una interrogante: ¿cuál es el verdadero factor implicado en la génesis de las cardiopatías congénitas? La exposición prenatal a ciertos medicamentos, como los antibióticos durante el primer trimestre del embarazo, ha sido señalada como un factor importante en su aparición en diversos estudios. No obstante, muchos autores consideran que es la propia infección, al generar un estado inflamatorio, la que en gestantes podría alterar la regulación de factores que promueven modificaciones en el desarrollo embrionario, generando así resultados importantes para la salud del feto y recién nacido como son las cardiopatías congénitas. **(39,40,41)**

Por ello, es fundamental continuar investigando los medicamentos con mayores tasas de asociación a cardiopatías congénitas, con especial énfasis en aquellos que se utilizan frecuentemente en ambientes hospitalarios y en la atención primaria de salud. Actualmente, los resultados de las investigaciones existentes muestran una alta variabilidad, lo que implica que solo algunos medicamentos pueden ser considerados como factores de riesgo en la génesis de cardiopatías congénitas cuando se usan en el periodo periconcepcional.

VIII. CONCLUSIONES

- La exposición prenatal de antibióticos durante el primer trimestre del embarazo es un factor de riesgo de cardiopatías congénitas en lactantes.
- La gentamicina es el antibiótico de mayor asociación de exposición prenatal durante el primer trimestre del embarazo a cardiopatías congénitas en los lactantes.
- La comunicación interventricular es la cardiopatía de mayor asociación de exposición prenatal de antibióticos durante el primer trimestre del embarazo.
- Los factores intervinientes de mayor relevancia asociados a cardiopatías congénitas en lactantes con exposición prenatal de antibióticos son: edad materna, paridad, nivel educativo de la madre y suplementación con ácido fólico y hierro.

IX. RECOMENDACIONES

- Compartir el presente trabajo de investigación con los jefes de servicio de las áreas de Ginecología-Obstetricia, Pediatría y Cardiología Pediátrica del Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta para generar nuevas estrategias terapéuticas y un análisis de otros factores de riesgo posibles para la presencia de Cardiopatías Congénitas.
- Realizar estudios prospectivos y multicéntricos que cuenten con una población y muestra más amplia para esclarecer mejor el impacto temporal de estos medicamentos y obtener mejores conclusiones sobre la relación entre su exposición prenatal y la presencia de cardiopatías congénitas en base a los antibióticos utilizados con mayor frecuencia en nuestro medio local.
- Racionalizar y concientizar sobre el uso de antibióticos en gestantes, especialmente durante el primer trimestre y escoger el medicamento, dosis y duración adecuada según los perfiles de seguridad de mayor actualidad e investigaciones de vanguardia.
- En gestantes que han sido expuestas a antibióticos, se debe considerar la realización de ecocardiografías fetales de manera rutinaria para descartar cardiopatías congénitas, especialmente si tienen otros factores de riesgo presentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Durán P, Liascovich R, Barbero P, Bidondo MP, Groisman B, Serruya S, et al. Sistemas de vigilancia de anomalías congénitas en América Latina y el Caribe: presente y futuro. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2019;43:1. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/50989>
2. Robles Velarde V. La cardiopatía congénita del adulto: un desafío de salud del presente y futuro [editorial]. *Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc*. 2020;1(3):135-138. doi: 10.47487/apcyccv.v1i3.73.
3. Peña-Juárez Rocio A., Corona-Villalobos Carlos, Medina-Andrade Miguel, Garrido-García Luis, Gutierrez-Torpey Carlos, Mier-Martínez Moisés. Presentación y manejo de las cardiopatías congénitas en el primer año de edad. *Arch. Cardiol. Méx.* [revista en la Internet]. 2021 Sep [citado 2024 Mar 03] ; 91(3): 337-346. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402021000300337&lng=es. Epub 13-Sep-2021. <https://doi.org/10.24875/acm.20000113>.
4. Sadler TW. Langman. Embriología médica. 15th ed. Barcelona, Spain: Lippincott Williams & Wilkins; 2023. Pág 132-133.
5. Yuan Y, Jia Y, Peng S, Zhao S, Dong K, Hu Y, et al. Genetic insights into congenital heart disease: Prevalence, aetiology and clinical implications. *Clin Transl Discov* [Internet]. 2025;5(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ctd2.70087>
6. Crofton PM, McCabe C, Shepard TH, et al. *Distinction Between Dysplasia, Malformation, and Deformity—Towards the Proper Diagnosis and Treatment of Hip Development Disorders*. *Diagnostics* (MDPI). 2023;15(12):1547.
7. Suluba, E., Shuwei, L., Xia, Q. et al. Congenital heart diseases: genetics, non-inherited risk factors, and signaling pathways. *Egypt J Med Hum Genet* 21, 11 (2020). <https://doi.org/10.1186/s43042-020-0050-1>
8. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, et al. Prevalencia global de nacimientos de defectos cardíacos congénitos 1970-2017: revisión sistemática actualizada y metanálisis de 260 estudios. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2019;48(2):455-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30783674/>
9. Gamberini C, Donders S, Al-Nasiry S, Kamenshchikova A, Ambrosino E. Uso de antibióticos en el embarazo: una encuesta mundial sobre prácticas de prescripción de antibióticos en la atención prenatal. *Antibióticos* (Basel) [Internet]. 2023;12(5). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/12/5/831>
10. Yu PA, Tran EL, Parker CM, Kim HJ, Yee EL, Smith PW, et al. Seguridad de los antimicrobianos durante el embarazo: una revisión sistemática de los antimicrobianos considerados para el tratamiento y la profilaxis posterior a la exposición de la peste. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;70(70 Suppl 1):S37-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32435799/>
11. García Arcia Maiyen, García Arcia Mailen, Jiménez Fernández Liset, Armada Esmores Zoila, Padrón Ortega Raúl, Chala Tandrón Juan Miguel. Factores maternos y el consumo de medicamentos durante el embarazo asociados a la aparición de

- alteraciones neonatales. Acta méd centro [Internet]. 2023 Mar [citado 2024 Feb 26]; 17(1): 145-153.
12. Leke AZ, Dolk H, Loane M, Casson K, Nelen V, Barišić I, et al. Macrolide and lincosamide antibiotic exposure in the first trimester of pregnancy and risk of congenital anomaly: A European case-control study. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2021;100:101-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33454317/>
 13. Xiao D, Li W, Zhang W-H, Wen Z, Mo W, Lu C, et al. Maternal periconceptional environmental exposure and offspring with congenital heart disease: a case-control study in Guangzhou, China. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2023;23(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-023-05355-5>
 14. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2017;83(11):2557-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722171/>
 15. Li P, Qin X, Tao F, Huang K. Maternal exposure to sulfonamides and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(12):e0242523. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264319/>
 16. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National birth defects prevention study. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2009 [citado 23 de febrero de 2024];163(11):978-85. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/382406>
 17. Czeizel AE, Puhó E, Sørensen HT, Olsen J. Possible association between different congenital abnormalities and use of different sulfonamides during pregnancy. *Congenit Anom (Kyoto)* [Internet]. 2004;44(2):79-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15198720/>
 18. Damkier P, Brønnicke LMS, Korch-Frandsen JFB, Broe A. In utero exposure to antibiotics and risk of congenital malformations: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;221(6):648.e1-648.e15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31260651/>
 19. Patel J, Politis, Howley MM, Browne ML, Bolin EH, Ailes EC, et al. Fever and antibiotic use in maternal urinary tract infections during pregnancy and risk of congenital heart defects: Findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Birth defects research* [Internet]. 2024 [citado 28 de abril de 2024];116(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38093546/>
 20. Andersson NW, Olsen RH, Andersen JT. Association between use of macrolides in pregnancy and risk of major birth defects: nationwide, register based cohort study. *BMJ* [Internet]. 2021;372:n107. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n107.abstract>
 21. Vial Allende, M., Calvo, V., Dukes, T. ., Irrarázabal, E., Klein, I., & Vignau, J. (2022). Revisión bibliográfica: descripción del problema y epidemiología de las cardiopatías congénitas en Chile y el mundo. *Revista Confluencia*, 5(1), 92-97. <https://revistas.udd.cl/index.php/confluencia/article/view/726>

22. Matos-Alviso LJ, Reyes-Hernández KL, López-Navarrete GE, Reyes-Hernández MU, Aguilar-Figueroa ES, Pérez-Pacheco O, et al. La prematuridad: epidemiología, causas y consecuencias, primer lugar de mortalidad y discapacidad. *Sal Jal* [Internet]. 2021 [citado el 28 de abril de 2024];7(3):179–86. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2020/sj203h.pdf>
23. Ohuma EO, Moller A-B, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet* [Internet]. 2023;402(10409):1261–71. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673623008784/abstract>
24. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Prediction and prevention of spontaneous preterm birth: ACOG Practice Bulletin, number 234: ACOG Practice Bulletin, number 234. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2021;138(2):e65–90. Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/2021/08000/prediction_and_prevention_of_spontaneous_preterm.35.aspx
25. Bernstein HB, VanBuren G. Embarazo normal y cuidados prenatales. In: DeCherney AH, Nathan L, Laufer N, Roman AS. eds. *Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos*, 11e. McGraw-Hill Education; 2014. Accedido en abril 28, 2024. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1494§ionid=98123785>
26. Mejía-Montilla Jorly, Reyna-Villasmil Nadia, Reyna-Villasmil Eduardo. Consumo de micronutrientes durante el embarazo y la lactancia. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2021 Oct [citado 2024 Abr 28] ; 67(4): 00004. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322021000400004&lng=es. <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v67i2368>.
27. Jacobo-Gallardo AK, Báez-Barraza J, Quevedo-Castro E, Morgan-Ruiz F, López-Manjarrez G, Gutiérrez-Arzapalo PY, et al. Impacto materno y perinatal de la infección de vías urinarias en el embarazo: una revisión. *REVMEDUAS* [Internet]. 2023;13(2):201-16. Disponible en: http://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/articulos/v13/n2/ivu_ar.pdf
28. Danielsson C, Brask J, Sköld AC, Genead R, Andersson A, Andersson U, et al. La exploración de cardiomiocitos embrionarios humanos, de rata y de conejo sugiere que el bloqueo del canal K es un mecanismo teratogénico común. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2013;97(1):23-32. Disponible en: <https://academic.oup.com/cvscres/article-pdf/97/1/23/17392609/cvs296.pdf>
29. Bahri N, Dashti S, Mohammadzadeh A, Sharifi N, Hadizadeh-Talasaz F, Mardeneh J. Relationship between amoxicillin use in pregnancy and congenital anomalies: A systematic review. *Curr Drug Res Rev* [Internet]. 2023;15(2):170-6. Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/article/128212>
30. Han Y, Ma Y, Chen B, Zhang J, Hu C. Hazard assessment of beta-lactams: Integrating in silico and QSTR approaches with in vivo zebrafish embryo toxicity testing. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2022;229(113106):113106. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651321012185>

31. Machado Karina, Silva Mónica, Guerrero Pilar, Pérez Catalina. Hospitalizaciones por cardiopatías congénitas en la Unidad de Cardiología Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Arch. Pediatr. Urug. [Internet]. 2021 Dic [citado 2024 Sep 18] ; 92(2):e211. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492021000301211&lng=es.
32. Giraldo-Grueso M, Zarante I, Mejía-Grueso A, Gracia G. Risk factors for congenital heart disease: A case-control study. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2020;27(4):324-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-risk-factors-for-congenital-heart-S0120563320300589>
33. Salama B, Tharwat EM. A case control study of maternal and neonatal risk factors associated with neonatal sepsis. J Public Health Res [Internet]. 2023;12(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/22799036221150557>
34. Keskin-Arslan E, Erol H, Uysal N, Karadas B, Temiz T, Kaplan YC. Pregnancy outcomes following maternal macrolide use: A systematic review and meta-analysis. Reprod Toxicol [Internet]. 2023;115:124-46. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623822001721>
35. Nguyen MH, Fornes R, Kamau N, Danielsson H, Callens S, Fransson E, et al. Antibiotic use during pregnancy and the risk of preterm birth: a population-based Swedish cohort study. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2022;77(5):1461-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35233608/>
36. Wondemagegn AT, Afework M. The association between folic acid supplementation and congenital heart defects: Systematic review and meta-analysis. SAGE Open Med [Internet]. 2022;10:20503121221081068. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20503121221081069>
37. Cheng Z, Gu R, Lian Z, Gu HF. Evaluation of the association between maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. Nutr J [Internet]. 2022;21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12937-022-00772-0>
38. Yang J, Kang Y, Cheng Y, Zeng L, Shen Y, Shi G, et al. Iron intake and iron status during pregnancy and risk of congenital heart defects: A case-control study. Int J Cardiol [Internet]. 2020;301:74-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016752731836159X>
39. Yan M-X, Zhao Y, Zhao D-D, Dang S-N, Zhang R, Duan X-Y, et al. The association of folic acid, iron nutrition during pregnancy and congenital heart disease in northwestern China: A matched case-control study. Nutrients [Internet]. 2022;14(21):4541. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/21/4541>
40. Chughtai AA, He W-Q, Liu B. Associations between severe and notifiable respiratory infections during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies at birth: a register-based cohort study. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2023;23(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-023-05514-8>
41. Wang T, Li Q, Chen L, Ni B, Sheng X, Huang P, et al. Maternal viral infection in early pregnancy and risk of congenital heart disease in offspring: A prospective cohort study in Central China. Clin Epidemiol [Internet]. 2022;14:71-82.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

“Exposición prenatal de antibióticos como factor de riesgo de cardiopatías congénitas en niños del Hospital “Virgen de la Puerta” de Trujillo”

Ficha de recolección de datos

Fecha: _____ N° de H.C niño: _____

Edad(madre): 15-20/ 20-24 / 25-29/ 30-34/ >34

N° de H.C madre: _____

Edad(del niño/niña) : _____ Sexo: Masculino / Femenino

Variable dependiente: Cardiopatías congénitas:

SI	NO
----	----

Diagnóstico: _____ CIE-10: _____

Variable Independiente principal: Exposición prenatal a Antibióticos

SI	NO
----	----

 durante el primer trimestre del embarazo.

Medicamento: _____

Variables intervinientes:

- Paridad: 1° parto / 2° parto / 3° o mayor
- Parto pretérmino:

SI	NO
----	----

 <34 ss / 34-37 ss
- Bajo peso al nacer:

SI	NO
----	----

 <2500gr
- Suplementación con

SI	NO
----	----

 Ácido Fólico
- Suplementación con

SI	NO
----	----

 Omega 3
- Suplementación con

SI	NO
----	----

 Hierro
- Suplementación con

SI	NO
----	----

 Calcio
- Nivel educativo de madre: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Título del estudio: “Exposición prenatal de antibióticos como factor de riesgo de cardiopatías congénitas en niños del Hospital “Virgen de la Puerta” de Trujillo”

INVESTIGADOR: Ruiz Vega Diego Alexander

ASESOR: Dr Cesar Esquivel Leon

Entidad: UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

Lugar de estudio: Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”, Trujillo

Yo, -----, identificad@ con DNI -----, madre/padre o apoderado del menor -----, identificad@ con DNI-----, declaro que se me han explicado los procedimientos a realizar en el presente estudio, comprendo que no afectarán la privacidad ni identidad de mi menor hijo ni la mía. Además, comprendo que su finalidad es intervenir oportunamente a aquellas madres cuyos hijos pueden sufrir cardiopatías congénitas y enfermedades relacionadas.

Por tanto y en tanto, doy mi libre consentimiento a la búsqueda de historias clínicas para la realización del presente estudio

FIRMA DEL APODERADO

CONSTANCIA DE PERMISO OTORGADO POR ESSALUD LA LIBERTAD PARA REALIZACIÓN DE OBTENCIÓN DE DATOS DE HISTORIAS CLÍNICAS



PERÚ
Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho"

RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD
OFICINA DE CAPACITACION, INVESTIGACION Y DOCENCIA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA

PI N° 88 CIYE- O.C.I.Y D-RALL-ESSALUD-2023

CONSTANCIA N° 101

El presidente del Comité de Investigación de la Red Asistencial La Libertad – ESSALUD, ha aprobado el Proyecto de Investigación Titulado:



"EXPOSICIÓN PRENATAL DE ANTIBIÓTICOS COMO FACTOR DE RIESGO DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN NIÑOS DEL HOSPITAL "VIRGEN DE LA PUERTA" DE TRUJILLO"

RUIZ VEGA DIEGO ALEXANDER

Al finalizar el desarrollo de su proyecto deberá alcanzar un ejemplar del trabajo desarrollado via virtual al email (capacitacionrall@gmail.com), según Directiva N° 04-IETSI-ESSALUD-2016, a la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia - GRALL, caso contrario la información del Trabajo de Investigación no será avalada por ESSALUD.

Trujillo, 16 de julio del 2024


Dr. Andrés Sánchez Reyno
PRESIDENTE
Comité de Investigación
Red Asistencial La Libertad



Dra. Rosa Lozano Ybañez
JEFE OCIYD-G
RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD


NIT: 9070-2024- 2541