



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:
IMPACTO CLÍNICO DEL TRATAMIENTO DE
INFECCIONES CRÓNICAS EN PACIENTES
CON FIBROSIS QUÍSTICA**

TRABALLO DE FIN DE MESTRADO: ASISTENCIA E
INVESTIGACIÓN SANITARIA

Curso académico 2022-2023

Alumna: Ana María Gómez Ortiz (ana.gomez3@udc.es)

Tutor: Juan Manuel Vilar Fernández

Tabla de contenido

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
RESUMO	7
1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	8
1.1 INTRODUCCIÓN	8
1.2 DEFINICIÓN DE FIBROSIS QUÍSTICA	8
1.3 INFECCIÓN BRONQUIAL CRÓNICA POR PSEUDOMONA AERUGINOSA	9
1.3.1 TRATAMIENTO DE LA PRIMOINFECCIÓN	10
1.3.2. TRATAMIENTO INFECCIÓN BRONQUIAL CRÓNICA	11
1.3.3. TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES DE LA INFECCIÓN CRÓNICA RESPIRATORIA	13
6. OBJETIVOS	16
6.1 OBJETIVO PRINCIPAL	16
6.2 OBJETIVO SECUNDARIO	16
8. METODOLOGIA	16
8.1 ÁMBITO DE ESTUDIO	16
8.2 PERIODO DE ESTUDIO	17
8.3 TIPO DE ESTUDIO	17
8.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	17
8.5 BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE	18
8.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	21
8.7 SELECCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA	21
8.8 PROCESO DE RECOGIDA MUESTRAL	22
8.9 MEDICIONES	22
8.10 DEFINICIÓN DE LA INTERVENCIÓN	26
8.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
8.12 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	29
9. APLICABILIDAD	30
10. PLAN DE TRABAJO	31
11. ASPECTOS ETICOS	32
12. PLAN DE DIFUSION DE RESULTADOS	32
12.1 CONGRESOS	33
12.2 REVISTAS	34
13. FINANCIACION DE INVESTIGACION	35

BIBLIOGRAFIA	36
ANEXO	41
ANEXO 1: CFQ-R CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED VERSIÓN ADOLESCENTES Y ADULTOS.	41
ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO	45

INDICE DE TABLAS:

<i>Tabla 1: Recomendaciones antibioterapia en la primoinfección por Pseudomona Aeruginosa en pacientes con fibrosis quística según su situación clínica</i>	11
<i>Tabla 2: Recomendaciones antibioterapia en la infección crónica por PA en pacientes con FQ</i>	13
<i>Tabla 3. Criterios para definir las exacerbaciones en los pacientes con FQ (19,20,21)</i>	14
<i>Tabla 4. Recomendaciones antibioterapia en las exacerbaciones de la infección crónica por PA en pacientes con FQ</i>	15
<i>Tabla 5. Variables recogidas durante el estudio</i>	25
<i>Tabla 6. Cronograma del plan de trabajo</i>	31
<i>Tabla 7. Memoria económica de ejecución del estudio</i>	35
<i>Tabla 8. Memoria económica del plan de difusión</i>	35

ABREVIATURAS:

CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

FEV1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo

FQ: Fibrosis quística

FVC: Capacidad vital forzada

PA: Pseudomona Aeruginosa

TC: Tomografía computerizada

RESUMEN

ANTECEDENTES: La infección bronquial crónica supone la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con fibrosis quística. El agente responsable que se objetiva mayoritariamente es la *Pseudomona Aeruginosa*. El deterioro clínico que supone su infección, el aumento de exacerbaciones y de mortalidad, requiere un tratamiento continuo y a largo plazo para su adecuado control clínico. El surgimiento de cada vez más resistencias antimicrobianas frente a los antibióticos que se vienen utilizando, crea la necesidad de nuevos tratamientos antibióticos, así como pautas de utilización/rotación de fármacos novedosas, que nos aporten un mayor número de herramientas para el control de la patología.

OBJETIVO: Estudiar si existe diferencia, a nivel de función pulmonar, entre el uso de amikacina inhalada y la tobramicina inhalada en la infección bronquial crónica por *Pseudomona Aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

METODOLOGIA: Estudio de tipo experimental, analítico, longitudinal, prospectivo, controlado, aleatorizado y doble ciego. Un grupo intervención (pacientes con infección bronquial crónica por PA que recibirán amikacina inhalada) y un grupo control (pacientes con infección bronquial crónica por PA que recibirán tobramicina inhalada) con una muestra de 151 pacientes en cada grupo.

APLICABILIDAD: El uso de amikacina inhalada en la infección bronquial crónica por PA en FQ supondría una mayor disponibilidad de tratamiento y la posibilidad de plantear nuevas pautas/rotaciones y optimizar el manejo clínico para permitir reducir las exacerbaciones, mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad.

PALABRAS CLAVE: Fibrosis quística, infección bronquial crónica, *Pseudomona Aeruginosa*, amikacina, tobramicina, función pulmonar

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic bronchial infection is the main cause of morbidity and mortality in patients with cystic fibrosis. The responsible agent that is mostly objectified is *Pseudomonas Aeruginosa*. The clinical deterioration caused by its infection, the increase in exacerbations and mortality, requires continuous and long-term treatment for adequate clinical control. The emergence of more and more antimicrobial resistance against the antibiotics that have been used, creates the need for new antibiotic treatments, as well as guidelines for the use/rotation of novel drugs, which provide us with a greater number of tools for the control of the pathology.

OBJECTIVE: To study whether there is a difference, at the level of lung function, between the use of inhaled amikacin and inhaled tobramycin in chronic bronchial infection by *Pseudomonas Aeruginosa* in patients with cystic fibrosis.

METHODOLOGY: Experimental, analytical, longitudinal, prospective, controlled, randomized, double-blind study. An intervention group (patients with chronic bronchial infection by PA who will receive inhaled amikacin) and a control group (patients with chronic bronchial infection by PA who will receive inhaled tobramycin) with a sample of 151 patients per group.

APPLICABILITY: The use of inhaled amikacin in chronic bronchial infection by PA in CF would mean greater availability of treatment and the possibility of proposing new regimens/rotations and optimizing clinical management to reduce exacerbations, improve quality of life and decrease the risk of death. mortality.

KEY WORDS: Cystic fibrosis, chronic bronchial infection, *Pseudomonas aeruginosa*, amikacin, tobramycin, lung function

RESUMO

ANTECEDENTES: A infección bronquial crónica é a principal causa de morbilidade e mortalidade en pacientes con fibrose quística. O axente responsable que se obxectiva maioritariamente a *Pseudomonas Aeruginosa*. O deterioro clínico provocado pola súa infección, o aumento das exacerbacións e da mortalidade, require un tratamento continuo e a longo prazo para un adecuado control clínico. A aparición de cada vez máis resistencias antimicrobianas fronte aos antibióticos que se foron empregando, xera a necesidade de novos tratamentos antibióticos, así como de pautas de uso/rotación de novos fármacos, que nos proporcionan un maior número de ferramentas para o control de a patoloxía.

OBXECTIVO: Estudar se existe diferenza, a nivel de función pulmonar, entre o uso de amikacina inhalada e tobramicina inhalada na infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrose quística.

METODOLOXÍA: Estudo experimental, analítico, lonxitudinal, prospectivo, controlado, aleatorizado, dobre cego. Un grupo de intervención (pacientes con infección bronquial crónica por PA que recibirán amikacina inhalada) e un grupo control (pacientes con infección bronquial crónica por PA que recibirán tobramicina inhalada) cunha mostra de 151 pacientes en cada grupo.

APLICABILIDADE: O uso da amikacina inhalada na infección bronquial crónica por AP na FQ suporía unha maior dispoñibilidade de tratamento e a posibilidade de propoñer novos réximes/rotacións e optimizar o manexo clínico para reducir as exacerbacións, mellorar a calidade de vida e diminuír o risco de morte.

PALABRAS CLAVE: fibrose quística, infección bronquial crónica, *Pseudomonas aeruginosa*, amikacina, tobramicina, función pulmonar

1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1.1 Introducción

La infección bronquial crónica por *Pseudomona Aeruginosa* (PA) es una patología frecuente en los pacientes con fibrosis quística (FQ). Supone un gran desafío entre los profesionales de la salud que realizan el seguimiento de estos pacientes puesto que, un manejo inadecuado o tardío de esta complicación puede suponer el empeoramiento de la función pulmonar, aumento de exacerbaciones y hospitalizaciones que terminan derivando en un deterioro y hasta fallecimiento del paciente. Debido a que la base de su tratamiento es la antibioterapia inhalada prolongada, cada vez surgen más cepas mutantes resistentes a las pautas de tratamiento ya existentes. El aumento de las resistencias microbianas, junto con las pautas actuales de administración del fármaco 28 días on-off (28 días de tratamiento seguidos de 28 días de descanso), han generado la necesidad de introducir nuevos antibióticos y nuevas pautas de dosificación que disminuyan estos inconvenientes. Desde las diferentes unidades multidisciplinarias de FQ creen conveniente la realización de nuevos estudios para ello.

1.2 Definición de fibrosis quística

La fibrosis quística es una enfermedad genética con herencia autosómica recesiva, presente en 7-37 de cada 100.000 personas en Europa (30). La causa principal es la mutación del gen CFTR (localizado en el brazo largo del cromosoma 7), encargado de producir la proteína reguladora de conductancia transmembrana, un canal iónico que regula el transporte de sustancias a través de la membrana celular (29). La proteína CFTR presenta otras funciones como la acción bactericida y la regulación del pH

y el balance iónico de la mucosa respiratoria. Su defecto produce que las secreciones de los órganos que expresan CFTR se vuelvan viscosas y se altere la función de los mismos. Principalmente se verán afectadas las glándulas exocrinas, mayoritariamente, a nivel del aparato digestivo, glándulas sudoríparas, aparato reproductor y sistema respiratorio (31). La principal causa de morbimortalidad se debe a la afección respiratoria secundaria a las infecciones respiratorias recurrentes por diferentes microorganismos (1).

1.3 Infección bronquial crónica por Pseudomona Aeruginosa

Hasta el 80% de los pacientes mayores de 18 años están colonizados a nivel respiratorio por Pseudomona Aeruginosa, una bacteria asociada a deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar, aumento de exacerbaciones respiratorias y disminución de la supervivencia (1, 3). Se trata de un bacilo Gram negativo responsable de ser el microorganismo que más frecuentemente produce infección pulmonar en la FQ (4).

Solo se consigue su erradicación en la infección inicial, si termina cronificándose la infección, el objetivo principal será la reducción de la carga bacteriana y del número de exacerbaciones (7).

Al inicio de la colonización, cuando se obtiene un primer cultivo positivo, la bacteria es sensible a un número considerable de antibióticos, se trata de cepas no mucoides, y es relativamente fácil conseguir su erradicación. Se considera erradicación cuando, tras 1-2 semanas de finalizar el tratamiento, se consiguen dos muestras seguidas negativas para PA (separadas entre sí 2-4 semanas) (8).

Sin embargo, tras la primoinfección, el microorganismo comienza a desarrollar mecanismos, que aumentan su virulencia de tal manera que la

infección finalmente se termina cronificando. Aparecen cepas mucoides que van a presentar la capacidad de formación de biofilms, matrices compuestas por polisacáridos, que rodearán a la bacteria aportándole resistencia contra los antibióticos y dificultando la erradicación del microorganismo (1,6). A medida que los pacientes con FQ envejecen, aumenta la probabilidad de contraer la infección a largo plazo por *Pseudomona Aeruginosa* (4). Es una de las causas más importantes de morbimortalidad en este tipo de pacientes (1). Las exacerbaciones que tienen lugar en infecciones crónicas suelen coincidir con un aumento de la carga bacteriana o variaciones antigénicas (8).

1.3.1 Tratamiento de la primoinfección

Numerosos estudios han demostrado que es crucial el inicio temprano del tratamiento antibiótico y la detección precoz de PA en el esputo, incluso en pacientes asintomáticos (1,6), consiguiendo una tasa de erradicación del 63-100% si se aplica de manera inmediata (10). Hay un alto nivel de evidencia de que la antibioterapia inhalada es efectiva en el tratamiento de primoinfecciones por PA. Para el diagnóstico precoz de PA, expertos recomiendan la obtención de una muestra de esputo de manera sistemática cada 3 meses que permita el inicio del tratamiento de manera inmediata, ya que la mayoría de las primoinfecciones son asintomáticas (7). En caso de pacientes con dificultad para expectorar, se puede realizar un frotis orofaríngeo así como una broncoscopia con lavado broncoalveolar para la obtención de la muestra. La falta de tratamiento inicial o el fallo del tratamiento se asocia con numerosas exacerbaciones respiratorias así como el desarrollo de infección pulmonar crónica. Por este motivo, en caso de ineficacia, se recomienda utilizar otro tipo o añadir un nuevo antibiótico inhalado, oral o intravenoso para evitar la

evolución de la infección (6). A continuación, en la tabla 1 se exponen las principales pautas de tratamiento recomendadas en la infección inicial (7):

Tabla 1: Recomendaciones antibioterapia en la primoinfección por Pseudomona Aeruginosa en pacientes con fibrosis quística según su situación clínica

SIN clínica	<p>a) Colistina inhalada 1 mes, 0,5-2 millones U, 2-3 veces día (Nivel de evidencia I-A) ± Ciprofloxacino oral 15-20 mg/kg 2 veces día 2-3 semanas</p> <p style="text-align: center;">ó</p> <p>b) Tobramicina inhalada 28 días, 300 mg, 2 veces día (Nivel de evidencia I-A)</p> <p style="text-align: center;">ó</p> <p>c) Aztreonam inhalado 28 días, 75 mg, 3 veces día (Nivel de evidencia II-A)</p>
CON clínica	Seguir la recomendación de la infección crónica con exacerbación

1.3.2. Tratamiento infección bronquial crónica

Conseguir la erradicación de PA al establecerse la infección crónica es posible en pocas ocasiones, por lo que se precisa la administración de tratamientos antibióticos prolongados (9). La antibioterapia inhalada se ha convertido en el pilar fundamental del tratamiento de la infección crónica. Entre sus beneficios se encuentra la facilidad de conseguir

altas concentraciones de fármaco de manera localizada en el árbol bronquial disminuyendo los efectos sistémicos (1).

Tobramicina, aztreonam y colistimetato de sodio son los antibióticos inhalados más utilizados para la infección respiratoria crónica (la pauta de utilización se indica en la *Tabla 2*). En un ensayo realizado anteriormente (11), se compararon los resultados obtenidos al utilizar la tobramicina frente al colistimetato de sodio. Se observó que en ambos grupos disminuye el recuento bacteriano de PA pero solamente en el grupo tratado con tobramicina se objetiva una mejoría significativa de la función pulmonar (FEV1). Estudios realizados sobre el uso de la tobramicina en la infección crónica por PA en períodos *on-off* de 28 días, alternando 28 días de tratamiento con 28 días de descanso, mostraron una disminución de la cuantificación de PA en el esputo, las hospitalizaciones, las exacerbaciones, la necesidad de utilizar antibioterapia intravenosa y la calidad de vida (12,13). Recientemente ha sido llevado a cabo el tratamiento de la infección crónica por PA con aztreonam en período *on-off* de 28 días, donde se aprecia una mejoría de la función pulmonar, disminución del número de exacerbaciones y hospitalizaciones, así como un descenso del recuento bacteriano de PA en el esputo. No obstante, aún se necesitan más estudios con mayor tamaño de muestra para ver su eficacia, seguridad, efectos adversos y beneficios clínicos a largo plazo (14).

Los estudios realizados con tobramicina y aztreonam utilizaban pautas *on-off* de 28 días en las cuales se ha observado que durante los períodos de descanso disminuye la eficacia del tratamiento antibiótico (13, 15, 16). Para intentar darle solución se ha propuesto estudiar nuevas pautas de administración, alternar o mantener el antibiótico de manera continua.

Otro problema terapéutico que se presenta es que, debido a su uso a largo plazo, los microorganismos terminan generando resistencias a estos antibióticos y por este motivo es necesario contar con una gran variedad de antibióticos diferentes (5). En la Tabla 2 se recogen las recomendaciones terapéuticas en la infección crónica por PA en los pacientes con FQ. Las nuevas terapias génicas desarrolladas en los últimos años tienen como objetivo la restauración de la función de CFTR produciendo la normalización del líquido superficial de las vías respiratorias y del transporte mucociliar favoreciendo la disminución de inflamación e infecciones a nivel respiratorio (2).

Tabla 2: Recomendaciones antibioterapia en la infección crónica por PA en pacientes con FQ

<p>Colistina inhalada tratamiento continuo, 0,5-2 millones U, 2-3 veces día (Nivel de evidencia III-A)</p> <p style="text-align: center;">ó</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Tobramicina inhalada en ciclos on-off cada 28 días, 300 mg, 2 veces al día (Nivel de evidencia I-A) - Tobramicina inhalada polvo seco en ciclos on-off, 112 mg, 2 veces al día (Nivel de evidencia I-A) <p style="text-align: center;">ó</p>
<p>Aztreonam inhalado en ciclos on-off cada 28 días, 75 mg, 3 veces al día (Nivel de evidencia I-A)</p>

1.3.3. Tratamiento de las exacerbaciones de la infección crónica respiratoria

Las exacerbaciones son episodios clínicos en los que el paciente presenta 2 o más síntomas o signos (que se recogen en la Tabla 3) por los que debe recibir tratamiento antimicrobiano (8, 17, 18).

Tabla 3. Criterios para definir las exacerbaciones en los pacientes con FQ (19,20,21)

Síntomas y signos	Criterios radiológicos, funcionales y/o analíticos
Cambios en la intensidad y/o características de la tos	Disminución del FEV ₁ ≥ 10%, respecto a valores basales de los últimos 3 meses
Cambio en las características del esputo (aumento del volumen, purulencia y/o consistencia)	Disminución de la saturación de O ₂ ≥ 10%, respecto a valores basales de los últimos 3 meses
Aumento o aparición de disnea y/o disminución de tolerancia al ejercicio	Aumento de marcadores de inflamación (VSG, proteína C reactiva. . .)
Anorexia, astenia y/o pérdida de peso	Aumento del atrapamiento aéreo o aparición de nuevos infiltrados radiológicos
Dolor torácico	Cambios en la densidad bacteriana de la flora colonizadora o adquisición de un nuevo microorganismo
Fiebre ≥38°C en más de una ocasión en la semana previa	Modificación o aumento de anticuerpos frente a P. aeruginosa

Aumento de la frecuencia respiratoria	
Modificaciones en la auscultación pulmonar	
Hemoptisis u otras complicaciones	

A la hora de elegir el tratamiento antibiótico, se recomienda utilizar aquel al cual es sensible el último microorganismo aislado en muestra de esputo. También se puede utilizar de forma empírica, previamente al aislamiento en esputo de PA y del conocimiento de los antibióticos a los que es sensible, dos antibióticos con diferente mecanismos de acción para potenciar su eficacia y reducir la selección de cepas resistentes (8). A pesar de que no hay evidencia del tiempo que debe durar el tratamiento de las exacerbaciones, entre las recomendaciones se sugiere mantenerlo hasta conseguir la resolución de los síntomas y recuperación de la función pulmonar (22, 23). En la Tabla 4 se exponen los principales fármacos utilizados en las exacerbaciones.

Tabla 4. Recomendaciones antibioterapia en las exacerbaciones de la infección crónica por PA en pacientes con FQ

Exacerbación leve (24)	Exacerbación grave
Ciprofloxacino (15-20mg/kg/12h, 2-3 semanas) por vía oral	Ceftazidima i.v. 50-70 mg/kg/8 h + Tobramicina i.v. 5-10 mg/kg/24 h ó
	Cefepima i.v. 50 mg/kg/8 h 2-3 semanas + Amikacina i.v. 30-35 mg/kg/24 h 2-3 semanas

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo principal

Estudiar si existe diferencia, a nivel de función pulmonar, entre el uso de amikacina inhalada y la tobramicina inhalada en la infección bronquial crónica por *Pseudomona Aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

6.2 Objetivo secundario

También son de interés los siguientes objetivos:

1. Estudiar si existen diferencias clínicas, a nivel de clínica infecciosa, estado nutricional y tasa de hospitalización, entre el uso de amikacina y tobramicina inhalada en la infección bronquial crónica por PA en pacientes con FQ.
2. Estudiar la existencia de posibles efectos adversos derivados del tratamiento antibiótico prolongado.

8. METODOLOGIA

8.1 Ámbito de estudio

El estudio será llevado a cabo en las consultas de las unidades de Fibrosis Quísticas de los servicios de neumología de los siguientes hospitales:

- Hospital Universitario Virgen del Rocío en Sevilla
- Hospital Regional Universitario de Málaga
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves en Granada

- Hospital Universitario Reina Sofía en Córdoba

8.2 Periodo de estudio

El estudio se realizará en el período de tiempo de un año, en el cual se realizarán 4 visitas anuales, una cada 3 meses, donde se recogerá un cultivo de esputo, se realizarán las pruebas funcionales respiratorias, registro de peso y talla por parte de enfermería, y una entrevista clínica con cada paciente en la consulta de FQ.

8.3 Tipo de estudio

El tipo de estudio será un experimental, analítico, longitudinal, prospectivo, controlado, aleatorizado y doble ciego.

8.4 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para la búsqueda bibliográfica se han utilizado las bases de datos Pubmed, Cochrane library y Scopus. A continuación se exponen las estrategias de búsqueda de cada sitio web:

Pubmed:

Para realizar la búsqueda se utilizaron los términos “(((cystic fibrosis) AND (Pseudomonas aeruginosa)) AND (chronic infection)) AND (treatment)” dentro del grupo de “ALL FIELDS”. Se encontraron en total 1274 resultados. Aplicando los filtros del año de publicación comprendido entre 2018-2023, limitado a ensayos clínicos como tipo de estudio, en español e inglés, finalmente obtenemos un resultado de 14 artículos.

Cochrane Library:

Para realizar la búsqueda se utilizaron los términos “((cystic fibrosis) AND (Pseudomonas aeruginosa) AND (chronic infection) AND (treatment))” dentro del grupo de “REVISIONES COCHRANE”. Se encontraron en total 21 resultados. Aplicando los filtros del año de publicación comprendido entre 2018-2023 en español e inglés, finalmente obtenemos un resultado de 14 artículos.

Base de datos Scopus:

Para realizar la búsqueda se utilizaron los términos “((cystic fibrosis) AND (Pseudomonas aeruginosa) AND (chronic infection) AND (nebulizer) AND (treatment))” dentro de los grupos de “ARTICLE TITLE, ABSTRACT, KEYWORDS”. Se encontraron en total 85 resultados. Aplicando los filtros del año de publicación comprendido entre 2018-2023 en español e inglés, finalmente obtenemos un resultado de 13 artículos.

8.5 Bibliografía más relevante

Como resultado de la revisión bibliográfica que se menciona en el apartado anterior, se han seleccionado varios artículos científicos que muestran la evidencia actual con respecto al tratamiento de la infección pulmonar crónica por Pseudomona Aeruginosa. A continuación se exponen los más relevantes que justifican la necesidad de realizar estudios que mejoren el manejo terapéutico de esta patología:

En la revisión sistemática realizada por *Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic*

fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art.No.:CD001021, se analizan en total 333 citas que pertenecen a ensayos en curso, bases de datos electrónicas, libros de resúmenes de congresos y revistas. El objetivo es evaluar los efectos a largo plazo de utilizar la tobramicina inhalada en pacientes con FQ que presentan infección bronquial crónica por PA. Las variables medidas fueron: función pulmonar, frecuencias de exacerbaciones, nutrición, calidad de vida y efectos adversos. Entre las conclusiones finales se observa que el uso de tobramicina inhalada probablemente mejora la función pulmonar y reduce la tasa de exacerbaciones (aunque un nivel de beneficio muy limitado), así como la falta de evidencia acerca de resultados nutricionales, supervivencia y calidad de vida. La falta de evidencia fuerte sugiere la necesidad de continuar investigando el antibiótico más idóneo para este tipo de infección.

Otro artículo a destacar es el realizado por *Bilton D, Fajac I, Pressler T, Clancy JP, Sands D, Minic P, et al. Long-term amikacin liposome inhalation suspension in cystic fibrosis patients with chronic P. aeruginosa infection. J Cyst Fibros. 2021;20(6):1010-7*. Este estudio se lleva a cabo ante la necesidad de aumentar el número de antibióticos disponibles para su uso en la infección respiratoria crónica por PA debido a la aparición de múltiples resistencias antimicrobianas. Por este motivo, se decide estudiar si el uso de amikacina inhalada, como alternativa a la tobramicina y otros antibióticos inhalados, es efectivo y seguro en estos casos. Entre las conclusiones finales, se objetiva que la amikacina es un fármaco novedoso, con resultados prometedores para su uso en la infección crónica por PA, que es bien tolerado, con escasos efectos adversos, y actividad antipseudomónica continua en el tratamiento a largo plazo.

La guía de la American Thoracic Society (6) para erradicación y prevención farmacológica de la infección por PA en fibrosis quística *Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, et al. Cystic fibrosis foundation pulmonary guideline pharmacologic approaches to prevention and Eradication of Initial Pseudomonas aeruginosa Infection. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(10):1640-50*, realiza una revisión de la evidencia para establecer una serie de recomendaciones. Enfatiza la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de la presencia de PA en la vía aérea para evitar el desarrollo de cepas resistentes a la antibioterapia y la progresión a infección crónica. Basándose en los estudios realizados por *Valerius et al., Gibson et al. Y Wiesemann et al.*, establecen la recomendación del uso de tobramicina inhalada para erradicar la primoinfección por PA y reducir la incidencia de infección crónica.

Por último, destacar el consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección por PA en el paciente con FQ (*Cantón R, Máiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por Pseudomonas aeruginosa en el paciente con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2015;51(3):140-50*). Se trata de un artículo realizado de manera multidisciplinar por diferentes grupos de trabajo españoles, en el que se expone las recomendaciones realizadas para el manejo de todo tipo de infección por PA en el paciente con FQ. Se recogen los tipos de tratamiento más habituales y se plantea como reto terapéutico el estudio de nuevas pautas, rotaciones y períodos de tratamientos antibióticos para afrontar el problema establecido por las cepas mutantes multirresistentes.

8.6 Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión:

Se incluirán a todos los pacientes enfermos de FQ en seguimiento en la consulta de cualquier edad que, tras firmar el consentimiento informado personal o delegado en el tutor legal, cumplan los siguientes requisitos:

- Pacientes con aislamiento continuado de PA en los cultivos de esputos realizados en el último año, que tras realizar o no tratamiento antibiótico, no se ha conseguido erradicación y por tanto presentan infección respiratoria crónica.
- Que no hayan recibido previamente tratamiento con tobramicina o amikacina inhaladas.

- Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan recibido previamente tanto tratamiento con amikacina como tobramicina inhaladas.
- Cualquier paciente de la unidad que no cumpla los requisitos de inclusión.

8.7 Selección y justificación del tamaño de muestra

Para seleccionar la muestra, comparamos el porcentaje de incremento de FEV1 que se objetiva en el grupo tratado con amikacina frente al porcentaje de incremento de FEV1 en el grupo tratado con tobramicina inhalada. Para ello, realizamos un test de dos colas de igual medida para contrastar si la eficacia de amikacina y tobramicina es igual o no. Con un nivel de significación del 5% ($\alpha=0,05$), un poder estadístico del 80% ($\beta=0,20$), teniendo en cuenta estudios previos en el que se compara la mejoría del FEV1 en pacientes FQ tratados con colistina frente

tobramicina inhaladas (Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. Eur Respir J. 2002;20:658–64.), se estima un incremento del porcentaje de FEV1 en el grupo de tobramicina del 6,70% y en el grupo de colistina del 0,37%, con una magnitud del efecto esperado del 6,33%, considerando una tasa de pérdidas del 15% el tamaño muestral utilizado fue de 151 participantes para cada grupo.

8.8 Proceso de recogida muestral

Se realizará un muestreo aleatorio simple. Se incluirán a los pacientes de manera consecutiva, siempre y cuando cumplan los criterios de inclusión y así lo deseen (firmando el consentimiento informado). Para designar que tipo de antibiótico va recibir cada paciente, se aleatorizará con el programa del SERGAS (Servizo Galego de saúde) Epidat 4.2 (<http://www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT>).

8.9 Mediciones

Las variables aleatorias que se recogerán para la realización del estudio (se indican en Tabla 5), las variables se pueden agrupar de la siguiente forma:

1. Variables relativas a la función respiratoria

La espirometría será la herramienta clave para la evaluación de la función pulmonar. Las principales variables que se registrará serán el FEV1 (Volumen espiratorio forzado en 1 segundo) y el FVC (Capacidad vital forzada) cuya unidad de medida serán centímetros cúbicos (cc). Las variaciones nos indicarán si existe deterioro de la función pulmonar o, si

por lo contrario, la función se mantiene o incluso experimenta una mejoría. También se realizará un registro con pulsioximetría de la saturación basal del paciente (se esperan encontrar valores comprendidos entre 90-100% al tratarse de paciente ambulatorios), valores por debajo del 90% se asocian a situación de insuficiencia respiratoria y necesidad de oxigenoterapia. Se trata de variables cuantitativas discretas medibles en consulta con la instrumentación adecuada.

2. Exacerbaciones

En las entrevistas del paciente con el neumólogo especialista en FQ, éste interrogará al paciente sobre el número de exacerbaciones que haya presentado en el último mes (variable cuantitativa discreta). Se establecerá la gravedad de las mismas con una variable categórica (leve/grave), de acuerdo a si ha precisado antibioterapia oral con manejo domiciliario (leve), o por el contrario, ha precisado antibioterapia intravenosa con ingreso hospitalario (grave). Los pacientes con FQ, por lo general, realizan numerosos estudios de imagen a nivel torácico mediante la radiografía o la tomografía computerizada (TC). Por este motivo que la mayoría de los pacientes presentan un TC previo (más o menos reciente). Si el paciente presenta un TC de tórax previo en los dos años anteriores al estudio, se solicitará un nuevo TC de tórax al final del estudio para comprobar si existe empeoramiento radiológico: si hay aumento de atrapamiento aéreo o aparición de nuevos infiltrados. La variable es categórica y las respuestas posibles son si/no de acuerdo a si existe empeoramiento.

3. Análisis muestra microbiológica

Entre las características que describen la muestra de esputo, se registrarán como variables categóricas dicotómicas: capacidad de expectorar (si/no), aumento de secreciones (si/no), si en el servicio de Microbiología se aíslan nuevas cepas multirresistentes (si/no) y la densidad de la muestra (líquida/espesa). El número de colonias de PA aisladas se expresará como variable cuantitativa discreta y el color de la muestra como variable cualitativa nominal (blanco/ verde/ marrón).

4. Calidad de vida

Se utilizará el cuestionario de sintomatología pulmonar CFQ-R, se trata de una herramienta para la valoración del paciente a nivel de salud física, salud mental, actividades sociales, rol en actividades diarias y percepción de bienestar. En general, la valoración de la enfermedad y calidad de vida autopercibida por el paciente. Se utilizan valores numéricos que, según la puntuación obtenida, corresponde a un percentil. De acuerdo al percentil se categoriza al paciente según su calidad de vida en: mala, buena o muy buena (variable categórica nominal).

5. Estado nutricional

El peso, talla e IMC serán registrados como variables cuantitativas continuas. Se utilizará el peso y el metro de consulta de enfermería que serán periódicamente calibrados.

Tabla 5. Variables recogidas durante el estudio

Categorías clínicas	Variables de interés	Unidad de medida
Variables relativas a la función respiratoria	<ol style="list-style-type: none"> 1. FEV1 2. FVC 3. Saturación basal O₂ 	Centímetros cúbicos (cc) Centímetros cúbicos (cc) porcentaje (%)
Exacerbaciones	<ol style="list-style-type: none"> 1. N° exacerbaciones infecciosas 2. Tipo de exacerbación 3. N° hospitalizaciones 4. Cambios radiológicos: aumento de atrapamiento aéreo o aparición de nuevos infiltrados en TC tórax 	número leve/grave número si/no
Análisis muestra microbiológica	<ul style="list-style-type: none"> - Cultivo de esputo: <ol style="list-style-type: none"> 1. Densidad 2. Color 3. Aumento de expectoración 4. N° de colonias bacterianas PA 5. Aislamiento de nuevas cepas multirresistentes 6. Capacidad de expectorar (Si no es capaz de expectorar, realizar el mismo estudio en): Frotis orofaríngeo o lavado broncoalveolar 	líquida/espesa blanco/verde/marrón si/no número si/no si/no
Calidad de vida	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cuestionario de sintomatología pulmonar CFQ-R 	mala, buena , muy buena calidad de vida
Estado nutricional	<ol style="list-style-type: none"> 1. Peso 2. Talla 3. IMC 	kilogramos (Kg) centímetros (cm) Kg/metros ²

8.10 Definición de la intervención

A los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, se les administrará tobramicina o amikacina inhalada de manera diaria según las pautas indicadas y durante un período de un año.

En la última visita previa al inicio del estudio, el neumólogo será el encargado de explicar y ofrecer al paciente su participación en el estudio, entregando el consentimiento informado que deberá ser firmado (*Anexo 2*). Se procederá a explicar la pauta de administración y posibles efectos adversos relacionados con la terapia nebulizada y el propio fármaco. Posteriormente en la consulta de enfermería se realizará una prueba para comprobar la tolerancia a la nebulización y la ausencia de broncoespasmo.

Una vez realizado el adiestramiento, el fármaco será entregado por el servicio de farmacia hospitalaria de manera mensual, realizando un registro de la medicación que se entrega cada paciente. El farmacéutico conocerá el fármaco que es asignado a cada paciente sin que el investigador ni el propio paciente tengan conocimiento de ello.

Cada 3 meses los pacientes acudirán a consulta, en total 4 revisiones en el año, y en cada consulta se realizará:

- 1) Consulta de enfermería: se procederá a registro de peso, talla y cálculo de IMC para ver la evolución del estado nutricional. Se realizará una espirometría forzada simple y con broncodilatación para monitorización de la función pulmonar. Además se entregará en cada consulta el cuestionario CFQ-R que valora de manera subjetiva el estado general del paciente (*Anexo 1*).
- 2) Dos o tres semanas previas a la consulta, el paciente deberá recoger en los botes que se le facilitan una muestra de esputo para

entregar en la consulta de enfermería de la Unidad de FQ donde el enfermero registrará las características macroscópicas de la muestra. Se enviará a Microbiología para realizar un cultivo y una PCR que cuantifique el número de colonias de PA y el tipo de cepa que presenta.

- 3) Debido a que durante el seguimiento habitual, los pacientes realizan con relativa frecuencia un TC de tórax. Aquellos que tengan un TC de tórax realizado en los dos años previos al inicio del estudio, se harán un TA de tórax de control al final del año de seguimiento que se comparará con el previo realizado. En su defecto, puede hacerse el mismo procedimiento con radiografía de tórax (aún más habitual que se realicen en el seguimiento).
- 4) Finalmente en consulta de FQ con su médico habitual se procederá a la entrevista clínica para recopilar información de los tres meses posteriores en cuanto a sintomatología, exacerbaciones, posibles efectos adversos con respecto a la medicación y cualquier incidencia o aportación que el paciente quiera realizar. Se utilizará la historia clínica del paciente para comprobar si han existido hospitalizaciones, uso de antibioterapia por exacerbaciones, consultas al médico de atención primaria o necesidad de realización de radiografía de tórax en esos 3 meses.

8.11 Análisis estadístico

La recogida de datos para realizar la base de datos se hará en el programa Microsoft Excel. Para el análisis estadístico se utilizará el software estadístico R y el paquete RCommander v. 4.2 (24,25).

En primer lugar, se realizará un análisis descriptivo, con respecto a las variables cuantitativas, se calculará la media y la desviación típica. Con respecto a las variables cualitativas, se mostrará la distribución de las frecuencias. Se representarán estos resultados gráficamente mediante diagrama de barras para las variables cualitativas e histograma para las variables cuantitativas. Para las medias, diferencias de medias, proporciones y diferencias de proporciones, se calculará el intervalo de confianza con un nivel de confianza del 95%.

Se contrastará si las variables continuas siguen una distribución normal, para ello se utilizará el contraste de Shapiro-Wilk y el gráfico q-q. Será de interés realizar el siguiente contraste de hipótesis:

- H0 (hipótesis nula): no existen diferencias en la afectación de la función respiratoria entre los resultados obtenidos en los grupos de intervención con tobramicina inhalada frente amikacina inhalada.
- H1 (hipótesis alternativa): si existen diferencias en la afectación de la función respiratoria entre los resultados obtenidos en los grupos de intervención con tobramicina inhalada frente amikacina inhalada.

Si la variable verifica la hipótesis de normalidad: Para contrastar la independencia entre variables categóricas o dicho de otra forma, que la distribución de frecuencias de una variable es la misma en los dos grupos de clasificación de la población, se utilizará el test Chi-cuadrado. Se trabajará con un nivel de significación $\alpha=0,05$, aunque en todos los casos se obtendrá el p-valor del contraste que es más informativo. Con los datos obtenidos en el estudio longitudinal será de interés realizar análisis ANOVA con medidas repetidas, análisis habituales en estudios biomédicos. Si hay una desviación clara de la normalidad, se utilizará el test de Wilcoxon.

8.12 Limitaciones del estudio

1) Sesgos de selección:

La muestra es representativa de los pacientes FQ de la comunidad autónoma de Andalucía, se van a elegir a aquellos que cumplan los criterios de inclusión (incumpliendo los de exclusión)

2) Sesgos de confusión:

Para disminuir los posibles sesgos de confusión, se determinan unos criterios de inclusión/exclusión que permitirán eliminar posibles factores de confusión. La aleatorización también permitirá que si aparece un sesgo, sea debido al azar. En caso de que se detecte un posible agente confusor, se puede realizar un análisis de regresión multivariable.

3) Sesgos de información:

A la hora de calcular el tamaño de muestra, se tiene en cuenta un porcentaje de pérdida de pacientes durante el seguimiento del 15% para evitar una pérdida significativa de información que nos impida obtener significación estadística. Se utilizará el doble enmascaramiento tanto del paciente como de los enfermeros de consulta, del investigador principal y de aquellos sub-investigadores que estén en consultas de FQ. De esta manera, no tendrán conocimiento de cuál es el tratamiento seleccionado y no habrá tendencia a recogida incorrecta de datos. Todos aquellos que intervengan en la recogida de datos serán profesionales cualificados a los que se les adiestrará previamente para reducir posibles fallos en la gestión de la información obtenida durante el estudio. A la hora de

realizar las mediciones con los espirómetros, es importante la correcta calibración previa y el mantenimiento del material.

Se puede sugerir al paciente escribir en un diario el número y las fechas de las exacerbaciones para evitar olvidos del propio paciente o para comprobar el episodio de asistencia en urgencias, médico especialista o médico de atención primaria. Es necesario animar al paciente en el momento que rellene el cuestionario de calidad de vida, ya que su información puede verse sesgada por el momento en el que se encuentre el paciente en ese momento (buena/mala situación clínica), sin valorar de manera global cómo está en los 3 meses previos.

9. APLICABILIDAD

El manejo terapéutico de la infección bronquial crónica por PA es uno de los principales desafíos dentro de las complicaciones más frecuentes de la FQ. La necesidad de nuevos antibióticos inhalados ante la amenaza, cada vez más frecuente, de las resistencias antimicrobianas ha promovido la realización de diferentes estudios para constatar la efectividad de diferentes antibióticos inhalados. Este estudio pretende demostrar que no hay diferencias significativas en cuanto al uso clínico de la amikacina inhalada con respecto a la ya utilizada tobramicina inhalada. En caso de tener conclusiones favorables, la evidencia científica puede ser presentada ante los servicios de farmacia hospitalaria para la aprobación de la indicación, así como su introducción en las diferentes guías clínicas de manejo de infección por PA en pacientes con FQ. Esto supondría una mayor disponibilidad de tratamiento y la posibilidad de plantear nuevas pautas/rotaciones y optimizar el manejo clínico para permitir reducir las exacerbaciones, mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad.

10. PLAN DE TRABAJO

Para conseguir los objetivos deseados, el tiempo estimado de duración total del estudio será de veintiún meses, tal y como se muestra en la Tabla 6, y se dividirá en un total de 5 fases.

Tabla 6. Cronograma del plan de trabajo

PLAN DE TRABAJO		LÍNEA TEMPORAL (MES)									
FASE	ACTIVIDAD	1,2,3	4	5,6,7,8	9-16	17	18	19	20	21	
Fase I: DISEÑO	Revisión y búsqueda bibliográfica										
	Diseño del estudio										
	Solicitud comité de ética PEIBA										
Fase II: TRABAJO DE CAMPO	Contacto con la dirección de los hospitales correspondientes										
	Muestreo y selección de participantes										
	Desarrollo del programa formativo										
	Entrega de documentación: hoja de información y consentimiento informado										
	Recogida de datos										
Fase III: ANÁLISIS	Procesamiento y análisis de datos										
	Discusión y resultados										
Fase IV: CIERRE	Conclusión										
	Elaboración del informe final										
FASE V: DIFUSIÓN	Publicación y difusión de resultados										

11. ASPECTOS ETICOS

Una vez diseñado el estudio que se llevará a cabo, se solicitará la revisión y aceptación del protocolo de investigación por parte de los comités de ética de los hospitales implicados y por el Portal de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (PEIBA).

Este estudio se realizará de acuerdo a las premisas de la Declaración de Helsinki por la Asociación Médica Mundial en 1964 (26), el Convenio de Oviedo (1999), y las pautas CIOMS (27); respetando los derechos humanos básicos y de investigación en seres humanos.

Además, se rige de acuerdo a la legislación actual española:

- Ley Orgánica 3/2018 (28), del 5 de diciembre: regula la obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de datos personales del paciente. En relación con la protección de datos, también se regirá por el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016).
- Ley 3/2005 y Ley 41/2002: con respecto a la autonomía del paciente y sus derechos de información de manera oral y escrita mediante el consentimiento informado.

12. PLAN DE DIFUSION DE RESULTADOS

Para conseguir la difusión de los resultados del estudio, se procederá a la presentación de la información en diferentes formatos mediante comunicaciones orales en congresos y publicaciones de artículos en revistas de impacto considerable. Los principales profesionales a los que

se dirige el estudio son neumólogos y enfermeros especialistas en el ámbito de la neumología.

12.1 Congresos

En este ámbito los congresos más destacados son los siguientes:

- Congreso SEPAR

Es un congreso realizado a nivel nacional, por la sociedad científica SEPAR, y cuenta con la asistencia de médicos neumólogos, cirujanos torácicos, enfermeros y fisioterapeutas respiratorios. Por su ámbito nacional y la participación tanto de neumólogos como de enfermeros especializados, resulta de gran interés realizar una comunicación oral. Su duración es de 3 días.

- Congreso nacional de la Sociedad Española de Fibrosis Quística (SEFQ)

Al igual que el congreso SEPAR, es nacional, y está dirigido a aquellos profesionales que están relacionados con la patología de la fibrosis quística y que participan de manera activa en el seguimiento clínico de estos pacientes y sus potenciales complicaciones. Su duración es de 3 días.

- ERS International Congress (European Respiratory Society)

Se trata de un congreso de 5 días de duración, organizado por la ERS, con ponentes y asistentes internacionales, especialmente neumólogos,

enfermeros y fisioterapeutas especializados en neumología. El congreso se organiza en torno a una variada temática en relación con la neumología entre la que existe un programa específico de fibrosis quística.

12.2 Revistas

Las revistas de investigación referentes en este ámbito son las siguientes:

- Chest:

Revista internacional de la American College of Chest Physicians, dedicada principalmente a neumólogos. Con un factor de impacto de Q1 en el 2021. Es una revista en formato electrónico y publicada en inglés. En cuanto a la rapidez de publicación, tiene una media de 9.3 semanas en aceptar el manuscrito. También deposita los artículos en PubMed, y se trata de una revista de modelo híbrido con artículos tanto de Open Access como bajo suscripción.

- Archivos de Bronconeumología

Revista y órgano de expresión de SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica), también con el método de revisión de peer-review. Tiene un factor de impacto 6.333 en 2021, lo que sería un valor alto . Es una revista OpenAccess y también comparte los artículos en PubMed, Science Direct y otras bases de datos internacionales. Se publica en inglés.

13. FINANCIACION DE INVESTIGACION

En las Tablas 7 y 8 se recogen las memorias económicas de los principales gastos asociados al estudio y a su difusión:

Tabla 7. Memoria económica de ejecución del estudio

	Presupuesto financiable
Costes de instrumental y equipo	0€
Cosos de personal	0€
Costes de investigación contractual, conocimientos técnicos, consultoría y patentes. Subcontratación.	0€
Gastos suplementarios	0€

Tanto la tobramicina inhalada como la amikacina inhalada son fármacos financiados por el sistema andaluz de salud por lo que su prescripción no supondrá costes adicionales.

Tabla 8. Memoria económica del plan de difusión

REVISTAS	Archivos Bronconeumología	Chest
Open Access	1600€	1600€
Traducción	300€	300€
total	1900€	1900€
CONGRESOS	SEPAR	ERS
Inscripción	500€	700€
Viajes (vuelo+hotel)	400€	600€
Dietas	250€	370€
total	1150€	1670€
Total congresos+revistas	6620€	

Para la financiación de los gastos, se solicitarán becas y ayudas económicas para proyectos de investigación científicos. Se contempla solicitar el siguiente tipo de ayudas:

- Instituto de salud Carlos III: Plan Nacional de I+D+I. (<https://investigacion.us.es/convocatorias/ver/525/0>)
- Proyectos de investigación y becas de formación investigadora de Neumosur: beca entre 6000 y 9000€ para estudios que promuevan la investigación del campo de la neumología. Se valorará favorablemente aquellos grupos de investigación noveles fomentando su participación. (<https://www.neumosur.net/becas/2024/bases>)

BIBLIOGRAFIA

1. Moreno RMG, García-Clemente M, Diab-Cáceres L, Martínez-Vergara A, Martínez-García MÁ, Gómez-Punter RM. Treatment of pulmonary disease of cystic fibrosis: A comprehensive review. Vol. 10, Antibiotics. 2021. 1-41 p.
2. Gartner S. Nuevos tratamientos para la Fibrosis Quística. Med Respir. 2015;8(3):49-58.
3. Cogen JD, Onchiri FM, Hamblett NM, Gibson RL, Morgan WJ, Rosenfeld M. Association of Intensity of Antipseudomonal Antibiotic Therapy With Risk of Treatment-Emergent Organisms in Children With Cystic Fibrosis and Newly Acquired Pseudomonas Aeruginosa. Clin Infect Dis. 2021;73(6):987-93.
4. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art.No.:CD001021.
5. Bilton D, Fajac I, Pressler T, Clancy JP, Sands D, Minic P, et al. Long-term amikacin liposome inhalation suspension in cystic fibrosis patients with chronic P. aeruginosa infection. J Cyst Fibros. 2021;20(6):1010-7.

6. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, et al. Cystic fibrosis foundation pulmonary guideline pharmacologic approaches to prevention and Eradication of Initial *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1640-50.
7. Cantón R, Máiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(3):140-50.
8. Cantón R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al., Spanish Consensus Group for Antimicrobial Therapy in the Cystic Fibrosis Patient. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:690–703.
9. Flume PA, O’Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey- Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176: 957–69.
10. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2005;26:1–4.
11. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2002;20:658–64.
12. Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, Nasr SZ, Nickerson B, van Devanter DR, et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38: 314–20.
13. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled

tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:23–30.

14. Zeb M, Poudel S, Gutlapalli SD, Toulassi IA, Kondapaneni V, Cancarevic I. Role of Inhalational Aztreonam Lysine in Lower Airway Infections in Cystic Fibrosis: An Updated Literature Review. *Cureus.* 2022;14(10).
15. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:921–8.
16. Assael BM, Pressler T, Bilton D, Fayon M, Fischer R, Chiron R, et al. Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: A comparative efficacy trial. *J Cyst Fibros.* 2012;12:130–40.
17. Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Proesmans M, et al. Pulmonary exacerbation: Towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. *J Cyst Fibros.* 2011;10 Suppl 2:S79–81.
18. Sanders DB, Hoffman LR, Emerson J, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ, et al. Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:127–34.
19. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, et al. Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA.* 2005;293:581–8.
20. Regelman WE, Schechter MS, Wagener JS, Morgan WJ, Pasta DJ, Elkin EP, et al. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: Young children with characteristic signs and symptoms. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48:649–57.

21. Belessis Y, Dixon B, Hawkins G, Pereira J, Peat J, MacDonald R, et al. Early cystic fibrosis lung disease detected by bronchoalveolar lavage and lung clearance index. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:862–73.
22. Plummer A, Wildman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD006682.
23. Collaco JM, Green DM, Cutting GR, Naughton KM, Mogayzel PJ Jr. Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1137–43.
24. Kraynack NC, Gothard MD, Falletta LM, McBride JT. Approach to treating cystic fibrosis pulmonary exacerbations varies widely across US CF care centers. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46:870–81. 41. *Fisterra*. Elsevier España S.L.U.[actualización 14/07/2021, acceso 29/11/2021]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/formacion/metodologia-investigacion/>
25. 42. A. González y S. González (2000). Introducción a R. Notas sobre R: Un entorno de programación para Análisis de Datos y Gráficos. [Internet][acceso 16/07/2022. Disponible en: <https://cran.r-project.org/doc/contrib/R-intro-1.1.0-espanol.1.pdf>
26. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 10/07/2022]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>.
27. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), Organización Mundial de la Salud (OMS). Pautas éticas internacionales para investigación relacionada con la

- salud con seres humanos. [Internet][Acceso 14/07/2022].
Disponible en: CIOMS- EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
28. Jefatura del Estado. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales [Internet]. Sec. 1, Ley Orgánica 3/2018 dic 6, 2018 p. 119788-857. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3>.
 29. Elborn, J.S. Cystic fibrosis. *Lancet* **2016**, 388, 2519–2531. [CrossRef]
 30. Bell, S.C.; Mall, M.A.; Gutierrez, H.; Macek, M.; Madge, S.; Davies, J.C.; Burgel, P.R.; Tullis, E.; Castañón, C.; Castellani, C.; et al. The future of cystic fibrosis care: A global perspective. *Lancet Respir. Med.* **2020**, 8, 65–124. [CrossRef]
 31. Gruet, M.; Troosters, T.; Verges, S. Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. *J. Cyst. Fibros.* **2017**, 16, 538–552. [CrossRef]

ANEXO

Anexo 1: CFQ-R CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED versión adolescentes y adultos.

Cuestionario para evaluación de calidad de vida en Fibrosis Quística: versión adolescentes y adultos (basado en el instrumento CFQ-R CYSTIC FIBROSIS QUESTIONNAIRE-REVISED con validación cultural y de contenido para población española)

Durante las dos últimas semanas, cuanta dificultad ha tenido:

Ítem	Mucha dificultad	Mediana dificultad	Poca de dificultad	Ninguna dificultad
1. Participando en actividades agotadoras como correr o practicar algún deporte.	1	2	3	4
2. Caminando tan rápido como los demás.	1	2	3	4
3. Cargando o levantando cosas pesadas como libros o mochilas.	1	2	3	4
4. Subiendo escaleras.	1	2	3	4
5. Subiendo escaleras tan rápido como los demás.	1	2	3	4

Y en las dos últimas semanas, indique cuán frecuentemente:

Ítem	Siempre	Casi siempre	A veces	Nunca
6. Se sintió bien.	4	3	2	1
7. Se sintió preocupado(a).	1	2	3	4
8. Se sintió inútil en actividades diarias.	1	2	3	4
9. Se sintió cansado(a).	1	2	3	4
10. Se sintió con mucha energía.	4	3	2	1
11. Se sintió agotado(a).	1	2	3	4
12. Se sintió triste.	1	2	3	4

Ítems de respuesta múltiple 13 al 18, marque con un círculo, UNA de las alternativas para las siguientes preguntas: Pensando en su estado de salud en las últimas dos semanas:

<p>13. ¿Hasta que punto tiene dificultad al caminar?</p> <p>4. Pudo caminar por mucho tiempo sin cansarse.</p> <p>3 Pudo caminar por mucho tiempo pero se cansa.</p> <p>2. No pudo caminar por mucho tiempo porque se cansa rápidamente.</p> <p>1. Evita caminar cuando le es posible porque se cansa mucho.</p>
<p>14. ¿Cómo se siente con respecto al comer?</p> <p>1. Sólo pensar en comida le causa malestar.</p> <p>2. No disfruta al comer.</p> <p>3. Algunas veces disfruta al comer.</p> <p>4. Siempre disfruta al comer.</p>
<p>15. ¿Hasta qué punto los tratamientos le hacen su vida diaria más difícil?</p> <p>4. Nada en lo absoluto.</p> <p>3. Un poco.</p> <p>2. Moderadamente.</p> <p>1. Mucho.</p>
<p>16. ¿Cuánto tiempo dedica cada día a sus tratamientos?</p> <p>1. Mucho tiempo.</p> <p>2. Algo.</p> <p>3. Poco.</p> <p>4. Casi nada.</p>
<p>17. ¿Cuán desgastante es para usted hacer los tratamientos (incluyendo medicamentos) cada día?</p> <p>4. Nada en lo absoluto.</p> <p>3. Un poco.</p> <p>2. Moderadamente.</p> <p>1. Mucho.</p>
<p>18. ¿Cómo piensa que está su salud hoy?</p> <p>4. Excelente.</p> <p>3. Buena.</p> <p>2. Más o menos.</p> <p>1. Mala.</p>

Ítem	Siempre	Casi siempre	A veces	Nunca
19. Tengo dificultad recuperándome después del esfuerzo físico.	1	2	3	4
20. Tengo que limitar mis actividades físicas como correr...	1	2	3	4
21. Tengo que obligarme a comer.	1	2	3	4
22. Tengo que quedarme en casa más de lo que quisiera.	1	2	3	4
23. Me siento cómodo hablando de mi enfermedad con otros.	1	2	3	4

24. Pienso que estoy muy delgado(a).	1 2 3 4
25. Pienso que me veo diferente en comparación con otros(as) de mi edad.	1 2 3 4
26. Me siento mal con respecto a mi apariencia física.	1 2 3 4
27. La gente teme a contagiarse conmigo.	1 2 3 4
28. Me reúno con mis amigos a menudo.	1 2 3 4
29. Pienso que mi tos molesta a los demás.	1 2 3 4
30. Me siento con ánimo para salir en la noche (“carretear”).	1 2 3 4
31. Me siento solo (a).	1 2 3 4
32. Me siento saludable.	1 2 3 4
33. Es difícil hacer planes para el futuro (pe, ir a la universidad...)	1 2 3 4
34. Llevo una vida normal.	1 2 3 4
35. Durante las dos últimas semanas, ¿hasta qué punto tuvo dificultad manteniéndose al día en su trabajo escolar, profesional o en otras actividades diarias? 4. No he tenido dificultad para mantenerme al día. 3. He podido mantenerme al día, aunque se me ha hecho difícil. 2. Me he atrasado. 1. No he podido hacer estas actividades en lo absoluto.	
36. Durante las últimas dos semanas, ¿con qué frecuencia estuvo ausente de la escuela, trabajo, o no pudo completar sus actividades diarias debido a su enfermedad o sus tratamientos? 1. Siempre. 2. Casi siempre. 3. Algunas veces. 4. Nunca.	
37. ¿Con qué frecuencia le impide a usted la Fibrosis Quística alcanzar sus metas de escuela, trabajo o metas personales? 1. Siempre. 2. Casi siempre. 3. Algunas veces. 4. Nunca.	
38. ¿Con qué frecuencia le impide la Fibrosis Quística salir de su casa para hacer actividades como ir de compras o ir al banco? 1. Siempre. 2. Casi siempre. 3. Algunas veces. 4. Nunca.	

Ítem	Bastante	Moderado	Poco	Nada
39. Ha tenido dificultad para aumentar de peso.	1	2	3	4
40. Ha tenido congestión nasal.	1	2	3	4
41. Ha estado tosiendo durante el día.	1	2	3	4
42. Ha tenido tos con secreciones (“ flemas”).	1	2	3	4

43. Su secreción (“ flema”) ha sido mayormente:

4. Transparente.
3. Amarilla-verde.
2. Verde con sangre.
1. No me he fijado.

Ítem	Siempre	Casi siempre	A veces	Nunca
44. Ha estado con silbido al respirar.	1	2	3	4
45. Ha tenido dificultad al respirar.	1	2	3	4
46. Se ha despertado durante la noche porque estaba tosiendo.	1	2	3	4
47. Se ha sentido “hinchado” con gases.	1	2	3	4
48. Ha tenido diarrea.	1	2	3	4
49. Ha tenido dolor abdominal.	1	2	3	4
50. Tuvo dificultad con su apetito.	1	2	3	4

Anexo 2: Consentimiento informado

TÍTULO: IMPACTO CLÍNICO DEL TRATAMIENTO DE INFECCIONES CRÓNICAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Ana María Gómez Ortiz

Este documento tiene por objeto ofrecer información sobre un estudio de investigación cuantitativa en el que se invitó a participar, que se llevará a cabo los servicios de neumología, en la Unidad de fibrosis quística, del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, Hospital Regional Universitario de Málaga, Hospital Universitario Virgen de las Nieves en Granada y Hospital Universitario Reina Sofía en Córdoba

En él, además de la información que se presentará, puede solicitar información personalizada y contrastar su experiencia con otros participantes. Puede tomar todo el tiempo que estime oportuno para decidir sobre su participación en el estudio. La participación es voluntaria. En caso de participar puede retirarse en cualquier momento sin que deba dar explicación alguna ni esto repercuta en su relación con el personal sanitario.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El principal objetivo es estudiar si existe diferencia, a nivel de función pulmonar, entre el uso de amikacina inhalada y la tobramicina inhalada en la infección bronquial crónica por

Pseudomona Aeruginosa en pacientes con fibrosis quística. Este estudio pretende aportar nuevas pautas de tratamiento para combatir este tipo de infecciones.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

Para cumplir el objetivo del estudio se estipularon unos criterios de selección de pacientes que usted satisface, para responder a la pregunta de investigación.

¿En qué consiste mi participación?

Toda persona que decida participar en la investigación se someterá a un proceso de aleatorización en el que se decidirá por azar que tipo de tratamiento recibirá (amikacina o tobramicina inhalada). Ni el paciente ni el propio investigador conocerán qué tipo de intervención se realiza a cada individuo. El tratamiento será recogido en la farmacia hospitalaria de su propio hospital, en consulta se le explicará la pauta de administración del antibiótico.

El estudio se realizará en el período de un año, cada 3 meses acudirá a su consulta habitual de FQ. Se someterá a una serie de pruebas de función pulmonar, estudio de esputo, se objetivará su estado nutricional, realizará un cuestionario de calidad de vida y finalmente una entrevista oral en la que su neumólogo le realizará una serie de preguntas estandarizadas. La entrevista será transcrita en su historia clínica.

Es posible que tras la realización de la técnica de recogida de datos, sea necesario volver a contactar con usted para obtener nuevos datos considerados importantes para el estudio o para matizar en algunos aspectos que ya hayan sido tratados anteriormente.

¿Qué riesgos o inconvenientes tiene?

Aquellos probables efectos adversos asociados a cada tipo de fármaco. El uso de nebulizadores puede producir broncoespasmo, por lo que se hará una prueba previa y se le adiestrará en consulta de enfermería previamente a su uso domiciliario.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

La participación en el estudio se realizará de forma altruista. Una vez analizados los resultados, se informará al paciente de los datos obtenidos en el estudio.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio se presentarán a las publicaciones científicas para su difusión, salvaguardando el anonimato de los participantes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos se realizará de conformidad con lo dispuesto en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos personales. En todo momento, usted podrá acceder a sus datos, rectificarlos o cancelarlos.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

No.

Muchas gracias por su colaboración.

En caso de presentar conformidad con lo expuesto rogamos

complete el siguiente formulario:

Yo, (*Apellidos, Nombre*) a fecha de
.../...../.....:

Fui debidamente informado del tipo de estudio, finalidad y objetivos, pudiendo hacer tantas preguntas como considere necesario para comprender cualquiera de los aspectos del mismo.

Participo voluntariamente, pudiendo revocar mi participación en cualquier momento sin necesidad de dar explicación alguna. Puedo solicitar la destrucción de todos los datos recogidos en relación a mi persona.

Accedo a que se utilicen mis datos de forma anónima de acuerdo a lo establecido en el estudio.

Consiento a participar en el estudio libremente.

El/la participante
(firma del participante)

Investigador/a
(firma del investigador)