

Seguridad de los tratamientos antimicrobianos utilizados por la vía nebulizada en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística

Autor:

Hernandez Mazurek Ruben Antonio

Tutor:

Marcela Cárcamo

Fecha de Defensa:

2022-04-29 00:00:00

Título: Seguridad de los tratamientos antimicrobianos utilizados por la vía nebulizada en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística.

Resumen:

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria de carácter recesiva que puede afectar múltiples órganos, siendo el pulmón el principal afectado.¹

La mayor causa de morbilidad y mortalidad son las infecciones pulmonares causadas principalmente por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, las cuales requieren un tratamiento antimicrobiano por un tiempo mínimo de 14 días.² Los problemas del uso de antimicrobianos por tiempos prolongados; son el aumento en la resistencia a estos, en pacientes con FQ se ha visto que un 40% de las *Pseudomonas aeruginosa* son resistente al menos a 2 antimicrobianos y que un 20% es resistente a todos los antibióticos con excepción del colistin. Además, estos tratamientos prolongados se asocian con mayores reacciones adversas a medicamentos (RAM), cerca de un 60% de pacientes con FQ ha experimentado una RAM a antimicrobianos.^{3,4}

Se ha propuesto para los pacientes FQ el uso de antimicrobianos por vía nebulizada, ya que estos lograrían mayores concentraciones a nivel pulmonar con menores RAM. Actualmente, se encuentran aprobados con este fin la tobramicina y aztreonam, pero en el último tiempo, dado el aumento de resistencia a tobramicina, se ha comenzado a utilizar de forma “off label” otros antibióticos como; amikacina, colistin, gentamicina, meropenem y vancomicina; basados principalmente en reportes de casos de población adulta con FQ.⁵

Con el fin de evaluar la seguridad de los antimicrobianos utilizados por vía nebulizada en pacientes pediátricos con FQ, es que se desarrollará un proyecto de salud observacional de carácter descriptivo con un diseño de cohorte prospectiva exploratoria, en el cual realizará un seguimiento a los pacientes con FQ que utilicen antibióticos nebulizados en los hospitales Exequiel González y San Borja Arriarán.

Palabras claves: Fibrosis quística, *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobiano vía nebulización y reacción adversa a medicamento.

Eliminó: a, anfotericina b

1-Relevancia del tema y caracterización del problema.

1.1-Introducción:

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética de tipo autosómica recesiva, es decir, los genes con las respectivas mutaciones deben venir de ambos padres, los cuales son habitualmente portadores sanos de la enfermedad. Las diversas mutaciones ocurren principalmente en el gen que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ abreviada comúnmente como CFTR, por su sigla en inglés. El defecto de la proteína CFTR provoca un trastorno en el transporte de cloro y sodio en las células de los epitelios; lo que conlleva a la deshidratación de las secreciones producidas por las glándulas exocrinas de las vías respiratorias, páncreas, intestino y vasos deferentes. A su vez se produce un sudor con elevadas concentraciones de cloro y sodio.^{1,6,7}

El resultado final de las alteraciones mencionadas anteriormente, es el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección pulmonar recurrente, compromiso sinusal, insuficiencia pancreática exocrina, desnutrición e infertilidad. Algunos pacientes durante el curso de la enfermedad también pueden desarrollar diabetes, pancreatitis recurrente, osteoporosis y artropatía.⁸

Con respecto a la epidemiología, la incidencia de la FQ tiende a variar entre los diversos grupos raciales y étnicos debido a su carácter de enfermedad genética. La incidencia más alta se encuentra en Inglaterra con 1 caso por cada 377 nacimientos, en contraste, la menor incidencia se encuentra en los países de Asia con 1 caso por cada 32.000 nacimientos. En el caso de Sudamérica se reportan incidencias variables, las cuales están en el rango de 1 caso por cada 1.600 -14.000 nacimientos; cabe destacar que esta cifra representa una fracción de la incidencia real de la FQ, esto debido al subdiagnóstico que ocurre en esta patología. Aunque en los últimos años se ha ido avanzando sustancialmente en el diagnóstico de la FQ, con las incorporaciones de las pruebas genéticas que permiten realizar un diagnóstico más temprano de la enfermedad.⁹

Eliminó: e

Eliminó: estas alteraciones

Eliminó: n

Eliminó: menor incidencia

Eliminó: ;

Eliminó: a

En Chile, de acuerdo con la mezcla racial existente y los estudios de las mutaciones, se estima una incidencia aproximada de 1/8.000 a 1/10.000 recién nacidos vivos, lo que se traduce en aproximadamente 30 casos nuevos anuales. Además, cerca de un 2% de la población chilena sería portador sano de la enfermedad.²

En nuestro país durante los años noventa la mediana de sobrevida eran 6 años, mientras que en los últimos años se ha visto un aumento en la sobrevida hasta una mediana de 21 años. La razón del aumento progresivo en la sobrevida se debe principalmente a los avances en la terapia antimicrobiana y en el trasplante pulmonar. Además, parte de los avances en el campo de la FQ se deben a la incorporación de esta patología a las Garantías Explicitas de Salud el año 2016.^{2,10,11}

La FQ es una enfermedad puede afectar diversos órganos, pero el pulmón es el único parénquima que se ve afectado en todos los pacientes con FQ, de hecho, el 95% de las defunciones por esta patología son por causas pulmonares. Destaca como la principal causa de morbilidad las exacerbaciones respiratorias, las cuales consisten en una sobreinfección bacteriana que produce fiebre, tos, disnea, inapetencia y cambio en las expectoraciones.^{2,11}

Eliminó: Como se menciona anteriormente esta

Dentro de las bacterias que generan exacerbaciones respiratorias destacan la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Staphylococcus aureus*. Si bien la prevalencia de estos microorganismos es variable dependiendo de la edad; en el caso de pacientes pediátricos la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* fluctúa entre 50-70% de los cultivos, mientras que, un 25-50% serán positivos para *Staphylococcus aureus*. Para el caso particular de la *Pseudomonas aeruginosa*, su erradicación a nivel pulmonar resulta complejo, debido a la habilidad de esta bacteria para generar resistencia a los diversos antimicrobianos, situación que genera con el paso del tiempo una colonización de carácter crónica. Cerca de un 30-50% de los pacientes con FQ tienen colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, situación que es un factor de mal pronóstico.^{2,12,13}

El pilar del tratamiento de las exacerbaciones respiratorias como de las infecciones crónicas consiste en la administración de antimicrobianos principalmente por vía endovenosa por un periodo mínimo de 14 días. La dosificación de antibióticos en FQ es un reto debido a que esta población

tiene una serie de cambios farmacocinéticos que conllevan a utilizar el doble de la dosis que se ocupa habitualmente; también se debe considerar que la penetración pulmonar de los antimicrobianos utilizados es cercana al 20%. A su vez, la utilización de antibióticos por periodos prolongados, se asocia con hospitalizaciones prolongadas, sobreinfección fúngica, diarrea por *Clostridoides difficile* y reacciones adversas de diverso tipo: entre un 36-60% de los pacientes con FQ que utilizan antimicrobianos han reportado una reacción adversa a estos.^{4, 14,15}

Considerando la prolongada duración de los tratamientos por vía endovenosa, los efectos adversos de la terapia antibiótica en la población con FQ y el aumento en la resistencia a antimicrobianos por parte de las *Pseudomonas aeruginosa* se han propuesto una serie de herramientas con el fin de optimizar la terapia antimicrobiana en FQ, siendo una de la más importante la utilización de los antimicrobianos vía nebulizada.^{5,12,13}

1.2- Caracterización del problema:

La utilización de antimicrobianos por vía nebulizada se entiende como el proceso en el cual el paciente a través de un dispositivo llamado nebulizador genera aerosoles del antibiótico, los cuales a través de una mascarilla o boquilla se depositan a nivel pulmonar. ▼

En los años 1997 y 2010 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de las soluciones de los antimicrobianos tobramicina y aztreonam para ser empleados en exacerbaciones respiratorias de pacientes con FQ.^{5,12}

El lanzamiento de tobramicina y aztreonam ha sido un avance en la farmacoterapia de la FQ sobre todo para el 30 a 40 % de los pacientes que tienen una colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Lamentablemente, en los últimos años ha surgido un aumento de la resistencia antimicrobiana en las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, siendo un 20% multiresistente, es decir, solo sensibles al colistin. Cabe considerar también que la forma nebulizada de aztreonam no se encuentra en nuestro país y su alto valor es una barrera para su acceso e importación.³

Teniendo en cuenta, la facilidad de administración, los beneficios en cuanto a seguridad y eficacia de la vía nebulizada; se ha impulsado en pacientes con FQ el uso “off label” antibióticos por vía nebulizada. La indicación “off label” , hace alusión a aquellos medicamentos prescritos en condiciones

Eliminó: Las ventajas del uso de antimicrobianos nebulizados, radican principalmente en dos puntos: ¶
-Lograr mayores concentraciones de antimicrobiano a nivel pulmonar: lo cual, se con un mayor efecto bactericida lo que conlleva a una mayor probabilidad de eficacia clínica. ¶
-Mayor seguridad, ya que las concentraciones sistémicas de antimicrobianos que se obtienen al usar la vía nebulizada son mínimas.

Eliminó: s por esto, que e

distintas de las autorizadas, es decir, utilizados para un uso no reflejado en su ficha técnica. Cabe destacar que el uso de medicamentos “*off label*” es una practica legal y que ha sido un foco de evaluación constante por parte de las diversas entidades reguladoras de medicamentos; un ejemplo de esto es el *Modernization Act* de 1997 en donde la FDA promovió la investigación de principios activos en la población pediátrica, la cual no es incluida en los protocolos de investigación de nuevos fármacos, por ende, es la población que mayor porcentaje de uso de medicamentos “*off label*” posee. Un segundo ejemplo es la resolución 108 impulsada por el Ministerio de Salud en donde se aprueba un instructivo de farmacovigilancia para la elaboración de los informes periódicos de seguridad por la agencia nacional de medicamentos, en el cual se incluye la farmacovigilancia de medicamentos “*off label*”, como por ejemplo, fármacos endovenosos utilizados por vía nebulizada o subcutánea o el uso de medicamentos en poblaciones especiales como la neonatal.^{3,16,17,18}

En la población FQ, existen reportes de uso “*off label*” por vía nebulizada para los siguientes antimicrobianos; amikacina, colistin, meropenem, vancomicina, anfotericina B liposomal y deoxicolato. Las dosis empleadas en los estudios son variables, aunque a nivel nacional, las dosis utilizadas son en base a lo recomendado por las orientaciones técnicas para la atención integral de FQ. En relación a seguridad de estos tratamientos, es escasa la información que entregan los estudios; generalmente no hay evaluación de causalidad de las RAM y las informadas son por reporte de los pacientes. Las RAM con mayor frecuencia de aparición en estos estudios son broncoespasmo, tos, congestión nasal y dolor de garganta.¹⁷

2-Solución e Investigación:

2.1-Solución:

En los últimos años se ha evidenciado un aumento en la esperanza de vida de los pacientes pediátricos con FQ, esto a su vez, ha generado un incremento de los pacientes con una colonización pulmonar crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, son este tipo de pacientes lo que se verían mas favorecidos con la utilización de antimicrobianos por vía nebulizada. Los potenciales beneficios serían los siguientes:

-Mayor seguridad y eficacia: Al administrar antimicrobianos por vía nebulizada, las concentraciones que se logran a nivel pulmonar son 3-5 veces mas elevadas en comparación cuando se utiliza la vía endovenosa lo que podría traducirse en un mayor efecto bactericida lo que conlleva a una mayor probabilidad de eficacia clínica.^{5,8,17}

Dio formato: Superíndice

-Menor RAM sistémicas: Las concentraciones plasmáticas que se obtienen tras la administración de un antimicrobiano por vía nebulizada son 10 veces menores, lo cual se asocia con una menor incidencia de RAM.^{5,17}

Eliminó: vía

Dio formato: Superíndice

También se reporta un beneficio económico y psicológico, desde el punto de vista que estos tratamientos pueden ser realizados a nivel domiciliario por los mismos pacientes o en el caso de pediatría con la ayuda de sus padres.

Lamentablemente, en nuestro país se encuentra solo la tobramicina para ser utilizada por esta vía, lo que ha llevado a los diferentes equipos médicos a utilizar de forma “off label” otros antimicrobianos.

Dada la escasa información disponible sobre la seguridad de antimicrobianos utilizados por vía nebulización en pacientes pediátricos con FQ, es que se plantea la realización de este proyecto, en donde se busca evaluar la seguridad de los antibióticos vía nebulizada en pacientes pediátricos con FQ que cursen con una exacerbación respiratoria, para posteriormente realizar y difundir en los diferentes hospitales, un protocolo sobre la seguridad y monitorización de los antimicrobianos nebulizados en pacientes pediátricos con FQ

Comentado [1]:

Comentado [2]:

2.2-Pregunta de Investigación:

En pacientes pediátricos con fibrosis quística, que cursen con una exacerbación respiratoria ¿Cuál es la seguridad de los tratamientos antibióticos nebulizados?

Comentado [3]:

Comentado [4]:

2.3-Supuesto de Investigación:

El principal supuesto de este proyecto es que al menos un 20% de los pacientes pediátricos que utilicen un antimicrobiano vía nebulización presentaran una sospecha de reacción adversa a medicamentos.

2.4-Objetivos:

2.4.1-Objetivo General:

- Describir las posibles reacciones adversas asociadas al uso de antibióticos por vía nebulizada, en pacientes pediátricos con FQ que cursen con exacerbación respiratoria.

Comentado [5]:

2.4.2-Objetivos Específicos:

- Evaluar las dosis de los antibióticos utilizados por vía nebulizada.

- Evaluar la forma de dilución de los antibióticos utilizados por vía nebulizada.

- Evaluar la duración de la terapia antibiótica por vía nebulizada.

Comentado [6]:

-Evaluar los patrones de resistencia a antimicrobianos de los microorganismos aislados durante el periodo de estudio.

-Evaluar las posibles fallas de tratamiento de los antimicrobianos nebulizados.

3-Metodología y ética:

3.1-Materiales y métodos:

Diseño: Proyecto de salud observacional de carácter descriptivo con un diseño de cohorte prospectiva exploratoria. Se decidió por este diseño debido a que el objetivo principal de este proyecto es describir la forma como se utilizan y la seguridad de los antimicrobianos por vía nebulizada; para así a futuro desarrollar un protocolo de uso racional de esta herramienta terapéutica.

Este proyecto se realizará en los servicios de Broncopulmonar de los Hospitales Exequiel González Cortés (HEG) y Hospital Clínico San Borja Arriarán (HSBA). En cada hospital habrán dos encargados de proyecto uno de la parte Broncopulmonar y un Químico Farmacéutico (QF), siendo el investigador principal el QF del HEG. Este proyecto tiene una duración comprendida entre el 1 de abril del 2022 y el 31 de marzo del 2022.

Población: Muestra consecutiva de pacientes pediátricos con diagnóstico de FQ realizando mediante el test del sudor y que cursen una exacerbación respiratoria según la definición de las orientaciones técnicas para la atención integral de la FQ (MINSAL, 2019)², las cuales establecen que se esta frente a una exacerbación cuando se cumplen mas de dos de los siguientes signos o síntomas:

Comentado [7]:

Comentado [8]:

-Aumento de tos y/o secreciones bronquiales.

- Cambio en el volumen, apariencia y color de la expectoración.
- Aumento de la frecuencia respiratoria.
- Deterioro de las pruebas de función pulmonar, especialmente en una caída mayor al 10% del VEF1 en la espirometría.
- Nuevos infiltrados en una radiografía de tórax.
- Pérdida de apetito, decaimiento o baja de peso.
- Fatiga o intolerancia al ejercicio.

Y cuyo tratamiento sea con alguno de los siguientes antimicrobianos que tienen actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* y/o *Staphylococcus aureus* por vía nebulizada:

Amikacina

Colistin

Gentamicina

Meropenem

Vancomicina

Además, se incluirá como control interno a aquellos pacientes que utilicen tobramicina por vía nebulizada.

Los medicamentos serán administrados por el equipo de enfermería de ambas instituciones. En el caso de que los pacientes continúen su tratamiento de forma ambulatoria se realizará a los padres un adiestramiento sobre la administración de antibióticos nebulizados, para que puedan replicar la técnica en sus hogares.

Los criterios de inclusión son los siguientes:

- Pacientes pediátricos (mayores de 1 mes y menores de 14 años 11 meses y 29 días) con diagnóstico de FQ, que cursen con una exacerbación respiratoria y utilicen los antimicrobianos nebulizados mencionados anteriormente por un mínimo de 7 días.

Los criterios de exclusión son:

- Utilizar de forma concomitante al antibiótico nebulizado, algún antimicrobiano por vía oral o endovenosa.
- Pacientes que no acudan a más de un control de manera consecutiva.

Comentado [9]:

Comentado [10]:

Comentado [11]:

Comentado [12]:

Comentado [13]:

Recolección de datos: Los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión se les invitara a participar en el estudio, el medico broncopulmonar de cada centro será el encargado de invitar a participar en el estudio a los posibles participantes, esta invitación será realizada durante la hospitalización, una vez iniciado el tratamiento con antimicrobianos por vía nebulizada. A su vez, el medico broncopulmonar será quien notificara al QF para iniciar el enrolamiento y seguimiento, el cual se realizara hasta que el paciente finalice su terapia antimicrobiana. En el caso de los pacientes que continúen con tratamiento ambulatorio, el QF participara en los controles para continuar con la evaluación y pesquisa de posibles RAM.

El QF de cada centro recolectara en una planilla Excel las siguientes variables:

- Edad del paciente.

- Sexo del paciente.

- Gravedad de la FQ, según los criterios establecidos por el MINSAL². Los pacientes se clasificaran en:

 - FQ leve: Enfermedad sin compromiso pulmonar ni pancreático.

 - FQ moderado: Compromiso pulmonar y hepático leve e insuficiencia pancreática.

 - FQ severa: Compromiso pulmonar con bronquiectasias en TAC de tórax, antecedentes de infección con microorganismos multiresistentes, diabetes asociada a la FQ, desnutrición crónica y compromiso hepático pancreático.

- Volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF1): Mediante espirometría como parámetro de monitorización de la función pulmonar.

- Existencia de colonizaciones pulmonares, definidas como:

 - Colonización intermitente: Cultivos positivos para un mismo microorganismo en menos de la mitad de las muestras mensuales en 1 año.

 - Colonización crónica: Cultivos positivos para un mismo microorganismo en la mitad o más de las muestras mensuales en 1 año.

-Tratamiento empírico o dirigido, considerando empírico cuando no se ha aislado ningún microorganismo en el ultimo cultivo previo a la utilización del antimicrobiano por vía nebulizada.

-Dosis utilizada del antimicrobiano, que corresponde a los miligramos del antibiótico que son administrados al paciente en cada nebulización.

Eliminó: .

-Preparación del antimicrobiano, es decir, la cantidad y que tipo de solución se utilizo para realizar la nebulización.

-Tipo de nebulizador utilizado. Un nebulizador es aquel dispositivo medico que convierte una solución de medicamento en vapor para que pueda ser inhalado por la persona, en este caso se registrara el tipo de nebulizador que el paciente utilizo durante su tratamiento antimicrobiano.

Eliminó: .

-Duración del tratamiento antimicrobiano vía nebulizada. Se consideraran los días comprendidos entre la primera y ultima nebulización de antimicrobiano realizada.

-Adherencia al tratamiento farmacológico utilizando escala Morisky-Green de adherencia a los medicamentos modificada y con la revisión de unidades despachadas por la unidad de farmacia.¹⁹ Cabe destacar que la adherencia será evaluada en los pacientes que continúen el tratamiento de forma ambulatoria.

-Falla tratamiento: Se evaluara tras 5 días del uso del antimicrobiano nebulizado; y se definirá como : persistencia de la fiebre, aumento de parámetros inflamatorios (proteína C reactiva y leucocitos), aumento de secreciones purulentas y disminución de la saturación de oxígeno (con respecto al nivel basal del paciente).^{20,21}

Dio formato: Superíndice

-Resistencia bacteriana: En ambos centros se utiliza el sistema automatizado de VITEK 2[®] para la determinación de la resistencia antimicrobiana. El VITEK 2[®] es un sistema que utiliza tarjetas con reactivos colorimétricos, las que son inoculadas con la suspensión de un cultivo puro microbiano para ser analizadas posteriormente de forma automatizada para entregar el perfil de resistencia de la bacteria.²²

Dio formato: Superíndice

Dio formato: Superíndice

Cabe destacar que todas las variables mencionadas anteriormente, para el caso del Hospital San Borja Arriarán se obtendrán de las fichas clínicas y el sistema BIOLIST y en el caso del Exequiel González Cortés se conseguirán vía la ficha clínica electrónica de dicho recinto asistencial.

Con respecto a la seguridad de los tratamientos antimicrobianos por vía nebulizada estos serán evaluados según el concepto de reacción adversa a medicamento (RAM)²³, la cual es una “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”. La aparición de RAM será evaluada en cada control que acuda el paciente mientras este con antibiótico nebulizado o por reporte espontáneo de los cuidadores al equipo clínico. La causalidad de las sospechas de RAM será evaluada utilizando el algoritmo de Naranjo.²⁴ Además, la severidad de las sospechas de RAM será clasificada según lo planteado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en:²⁰

Leves: cuando el paciente presentó signos y síntomas tolerables, no requiriendo atención por parte del facultativo.

Moderadas: cuando el paciente presentó signos y síntomas que requirieron asistencia por parte del facultativo.

Graves: cuando el paciente presentó signos y síntomas que requirieron asistencia intensiva por parte del facultativo pudiendo causar incapacidad persistente.

Mortales: fueron reacciones que contribuyen directamente a la muerte del paciente.

Cabe destacar que la evaluación de una posible RAM será hecha en conjunto entre el broncopulmonar y el QF en cada control que acuda el paciente mientras este con un tratamiento antimicrobiano vía nebulizada.

3.2-Análisis estadísticos: En este proyecto se utilizará una base de datos Excel codificada, para posteriormente realizar un análisis en base a estadística de carácter descriptiva de acuerdo con el tipo y escala de las variables. Para las variables cuantitativas se ocuparan promedios, desviación estándar o mediana y rango intercuartílico y para las variables cualitativas frecuencias absolutas y relativas. En la Tabla 1, se muestra la operacionalización de las variables utilizadas en este proyecto.

Eliminó: ⁰

Eliminó: ¹

El análisis estadístico será realizado de forma *ad honorem* por un Químico Farmacéutico y Epidemiólogo que no pertenece a ninguno de los dos hospitales en los cuales se llevara a cabo la investigación.

Tabla 1: Operacionalización de las variables utilizadas en este proyecto.

Variable	Tipo	Escala	Operacionalización
Edad	Cuantitativa	Continua	Meses
Sexo	Cualitativa	Dicotómica	Masculino
			Femenino
VEF1	Cuantitativa	Continua	Porcentaje
Tipo de Colonización	Cualitativa	Dicotómica	Intermitente
			Crónica
Días de tratamiento	Cuantitativa	Discreta	Días
Dosis del antimicrobiano	Cuantitativa	Continua	Miligramos
Adherencia al tratamiento	Cualitativa	Dicotómica	Adherente
			No adherente
Numero de posibles RAM	Cuantitativa	Discreta	Frecuencia absoluta de RAM
Falla de tratamiento	Cualitativa	Dicotómica	Si
			No

Con formato: Centrado

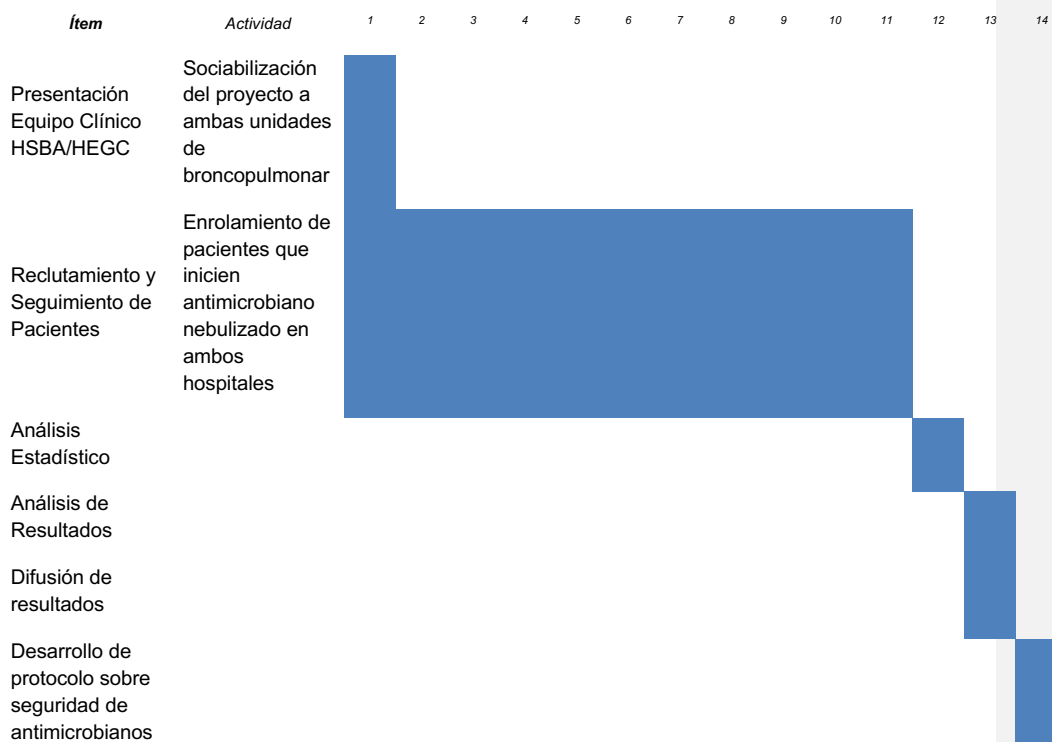
Tabla con formato

Eliminó: Años

3.3-Consideraciones éticas: Este proyecto en salud para resguardar los principios de la bioética, plantea lo siguiente; Todos los niños que cumplan con los criterios de inclusión se incorporaran al proyecto actuando de forma equitativa y así cumplir el principio de justicia. El enrolamiento será bajo consentimiento o asentimiento informado, según corresponda, previamente

Eliminó:

Tras la presentación del proyecto al comité de ética, se presenta el plan de trabajo, cada numero corresponde a un mes de trabajo.



nebulizados

Las externalidades positivas en este proyecto de salud son la disposición a trabajar en equipo e investigar por parte de los equipos de broncopulmonar del HEG y HSBA, lo cual facilita el enrolamiento de pacientes. Además, favorece el alto conocimiento de estas unidades sobre sus pacientes, la unidad de FQ del HEG cuenta con 32 pacientes mientras que la del HSBA cuenta con 37 pacientes, y en ambos centros existe un broncopulmonar a cargo del programa FQ.

La principal externalidad negativa, corresponde en que algunas circunstancias los padres no acuden a los controles por diferentes motivos, si bien es una situación poco frecuente en los niños con FQ, es algo que se tiene en cuenta a la hora del desarrollo de este proyecto.

Los costos del proyecto están asociados al trabajo y la recolección de datos, por este concepto se estima un costo de \$1.000.000 mensual; este calculo fue realizado en base a un estimado de 24 horas mensuales de dedicación al proyecto. Además, se estima que el costo del análisis estadístico asciende a los \$300.000. Teniendo en cuenta lo anterior, el costo del proyecto por el año que dura la investigación seria de \$12.300.000.

5-Resultados, implementación y difusión:

5.1-Resultados esperados:

Sobre una población de 69 pacientes, de los cuales se espera que cerca de un tercio utilice antimicrobianos vía nebulización (este calculo es en base de los pacientes con patología mas avanzada, los cuales son los que utilizan mas antimicrobianos vía nebulizada), se espera tener cerca de 25 pacientes para enrolar en el estudio. Considerando que los escados estudios de seguridad de antimicrobianos nebulizados en FQ son con tobramicina y estos demostraron que la mayor RAM era tos en un 20% de los pacientes; se espera obtener un porcentaje similar de RAM y que la mayoría de estas estén asociadas al sistema respiratorio como tos y disfonía; esto debido a la

escasa absorción sistémica de estos antibióticos cuando son usados vía nebulización.²²

5.2-Implementación:

Este proyecto es innovador, pues no se encontraron estudios que evalúen la seguridad de los antimicrobianos vía nebulizada en pacientes pediátricos con FQ. Por otro lado, no solo permitirá conocer la seguridad de estos tratamientos, sino que también la creación de una guía que apunte a la estandarización sobre la monitorización en pacientes pediátricos con FQ que sean expuestos a antibioteoterapia por vía nebulizada. Esta guía contendrá una primera parte que incluirá recomendaciones sobre la administración de los antimicrobianos nebulizados, por ejemplo, en que volumen de suero fisiológico deben ser diluidos previa administración. La segunda parte estará enfocada en la dosificación a utilizar y el periodo en que deben ser monitorizados ciertos exámenes de laboratorio, que RAM son esperables y como manejar estas; por ejemplo, si un paciente presenta broncoespasmo con la administración de colistin nebulizado, se sugiere no suspender el medicamento y administrar salbutamol previo a la nebulización con colistin.

Se pretende realizar este proyecto en los Hospitales Exequiel González Cortes y San Borja Arriaran ya que son los centros que concentran la mayoría de los pacientes pediátricos con FQ, además ambos centros cuentan con Químicos Farmacéuticos Clínicos que participan en el cuidado de los pacientes FQ y que tienen horas destinadas a la investigación clínica.

Para poder lograr la implementación de este proyecto con éxito, previo a la formulación de este estudio, el equipo de investigadores se reunió con los médicos de la unidad de broncopulmonar del HEG y HSBA, para conocer su opinión en relación a la relevancia e impacto que este proyecto podría tener. Después de un análisis exhaustivo del proyecto y algunas modificaciones, este contó con el apoyo de las unidades de broncopulmonar de ambos hospitales, pues la evidencia generada por este proyecto, podría fomentar el uso seguro de antimicrobianos vía nebulización en pacientes pediátricos con FQ.

Creemos que la implementación del protocolo que pretende desarrollar este proyecto es factible, debido a que los QF de cada centro poseen tiempo protegido (6 horas semanales) para el desarrollo de la investigación.

Eliminó: protocolo

Eliminó: los parámetros

Eliminó: monitoriza

Eliminó: r

Eliminó: 11

Además los médicos broncopulmonares que participaran, no deben destinar horas específicas extras en el proyecto, ya que esta dentro de sus labores, esta la evaluación de los pacientes con FQ según su condición clínica y en cada citación; aprovechando cada control se evaluarán las posibles RAM que pudiesen aparecer durante el tratamiento.

5.3-Difusión:

Una vez realizado el estudio, el investigador principal dará a conocer el protocolo desarrollado a la mayor cantidad de centros pediátricos que atiendan a pacientes con FQ a nivel nacional.

Por otro lado, los resultados de este estudio se intentarán publicar en revistas internacionales indexadas como el Journal of Cystic Fibrosis o Pediatric pulmonology.

Se presentará el proyecto en distintos congresos nacionales e internacionales relacionadas al tema en estudio. La lista es la siguiente:

- Congreso chileno de Pediatría.
- Congreso chileno de Neumología Pediátrica.
- Congreso argentino de Fibrosis Quística.

Eliminó: ¶

Con formato: Espacio Antes: 2 pto, Después: 4 pto, Interlineado: Múltiple 1,2 lín., Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 0,63 cm + Tabulación después de: 1,27 cm + Sangría: 1,27 cm

6-Capacidad de gestión y asociatividad:

Eliminó: ¶

6.1-Capacidad de gestión:

Nombre	Institución	Profesión	Cargo en el Proyecto	Funciones y Capacidades Críticas que aportará al proyecto	% dedicación mensual (calculado en base a 176 hrs. mensuales)
RAHM	HEG	Químico Farmacéutico	Investigador Principal	Creación del diseño, sociabilización, implementación y coordinación de la	25%

				ejecución en los centros. Análisis de datos, difusión y publicación.	
GPA	HEG	Medico Broncopulmonar	Coinvestigador	Apoyo implementación y difusión en HEG, evaluación de pacientes en policlínico FQ.	15%
JCMT	HSBA	Químico Farmacéutico	Coinvestigador	Evaluación del diseño. Implementación, coordinación en HSBA. Análisis de datos, difusión y publicación.	25%
HEBI	HSBA	Medico Broncopulmonar	Coinvestigador	Apoyo implementación y difusión en HSBA, evaluación de pacientes en policlínico FQ.	15%
CAGM	Hospital Barros Luco	Químico Farmacéutico	Coinvestigador	Desarrollo y evaluación del análisis estadístico	10%

6.2-Asociatividad:

El proyecto cuenta con la participación de 2 centros hospitalarios pediátricos con expertiz en el manejo de pacientes con FQ. En cada hospital se formarán equipos de trabajo, estos estarán conformados por dos profesionales, un medico broncopulmonar y un QF, quedara a criterio de cada centro la incorporación de un tercer profesional al equipo de trabajo.

Un plus de este proyecto que estos equipos han trabajo en conjunto anteriormente, específicamente en las recomendaciones farmacológicas para el tratamiento de la FQ,

Eliminó: ¶

7-Referencias:

Eliminó: ¶

1-Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. Nat Rev Genet. enero de 2015;16(1):45-56.

2-MINSAL. Ministerio de Salud Chile [sede web]. Santiago: MINSAL; 2019 [actualizado año 2019; acceso 5 de noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/08/ORIENTACIONES-TÉCNICAS-FIBROSIS-QUISTICA-2019.pdf>.

3- Ciofu O, Tolker-Nielsen T, Jensen PØ, Wang H, Høiby N. Antimicrobial resistance, respiratory tract infections and role of biofilms in lung infections

in cystic fibrosis patients. *Advanced Drug Delivery Reviews*. mayo de 2015; 85:7-23.

4- Anstey KM, Lee M, Dawson D, Jue V, Budzik JM, Yu M, et al. Antibiotic adverse reactions in adult cystic fibrosis patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. noviembre de 2020;8(10):3631-3633.e1.

5- Fiel SB. Aerosolized antibiotics in cystic fibrosis: an update. *Expert Review of Respiratory Medicine*. junio de 2014;8(3):305-14.

6- Bambieri C, Claustres M, de Boeck K, Derichs N, Dodge J, Girodon E, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros*. 2011;10: S86-S102.

7- Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *The Journal of Pediatrics*. Febrero de 2017;181: S4-S15.e1.

8- Mogayzel PJ, Naureckas E, Robinson K, Mueller G, Hadjiliades D, Hoag J, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187:680-9.

9- Mirtajani, S., Farnia, P., Hassanzad, M., Ghanavi, J., Farnia, P., & Velayati, A. (2017). Geographical distribution of cystic fibrosis; The past 70 years of data analysis. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*, 1(2), 105.

10- Uchmanowicz, I., Jankowska-Polańska, B., Rosińczuk, J., & Wleklik, M. (2015). Health-related quality of life of patients suffering from cystic fibrosis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 24(1), 147-152.

11- Abbott, J., Hart, A., Morton, A. M., Dey, P., Conway, S. P., & Webb, A. K. (2009). Can health-related quality of life predict survival in adults with cystic fibrosis? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179(1), 54-58.

12- Gartner S, Salcedo Posadas A, García Hernández G. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. *Protoc diagn ter pediatr*. 2017; 1:299-319.

13- Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17:442-7.

14- Pettit RS, Neu N, Cies JJ, Lapin C, Muhlebach MS, Novak KJ, et al. Population pharmacokinetics of meropenem administered as a prolonged

infusion in children with cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother. enero de 2016;71(1):189-95.

15-Rodvold KA, George JM, Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. Clinical Pharmacokinetics. octubre de 2011;50(10):637-64.

16- González Vázquez Carmen, López Guzmán José. Medicamentos off-label: cuestiones terminológicas y conceptuales. Index Enferm. 2017; 26(4): 292-294.

17- Campbell CT, McCaleb R, Manasco KB. New inhaled antimicrobial formulations for use in the cystic fibrosis patient population. Ann Pharmacother. febrero de 2016;50(2):133-40.

18-Stafford RS. Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA. N Engl J Med. abril de 2008 ;358(14):1427-9.

19-Coronel-Carvajal C. Efecto de una intervención educativa a padres de niños asmáticos en la adherencia al tratamiento. Rev Mex Pediatr. 8 de julio de 2020; 87(2):51-7.

20-Bruns AHW, Oosterheert JJ, Hustinx WNM, Gaillard CAJM, Hak E, Hoepelman AIM. Time for first antibiotic dose is not predictive for the early clinical failure of moderate–severe community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. agosto de 2009;28(8):913-9.

21-García MS. Early antibiotic treatment failure. International Journal of Antimicrobial Agents. agosto de 2009;34:S14-9.

22-Winstanley T, Courvalin P. Expert systems in clinical microbiology. Clin Microbiol Rev. julio de 2011;24(3):515-56.

~~23-~~ OMS. Organización Mundial de la Salud [sede web]. Ginebra: OMS;2012 [actualizado año 2012; acceso 15 de diciembre 2021]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHO-UMC_ReportingGeneralPublic-ESP-GRA3Final.pdf.

Eliminó: 0

~~24-~~ LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Adverse Drug Reaction Probability Scale (Naranjo) in Drug Induced Liver Injury. [Updated 2019 May 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/>

Eliminó: 1

25-Pai VB, Nahata MC. Efficacy and safety of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* octubre de 2001;32(4):314-27

Eliminó: 2