



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO

**EFFECTO DE LA AMIKACINA INHALADA COMO TRATAMIENTO  
EN ADULTOS CON BRONQUIECTASIAS NO FIBROSIS  
QUÍSTICA EN EL HOSPITAL SABOGAL 2018-2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGIA

PRESENTADO POR  
VANESSA MARIEL JAVIER OSORIO

ASESOR  
HENRY NELSON MORMONTOY CALVO

LIMA- PERÚ  
2023



**Reconocimiento  
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**USMP**  
UNIVERSIDAD DE  
SAN MARTÍN DE PORRES

Unidad de Posgrado  
Facultad de  
Medicina Humana

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EFEECTO DE LA AMIKACINA INHALADA COMO TRATAMIENTO EN  
ADULTOS CON BRONQUIECTASIAS NO FIBROSIS QUÍSTICA EN  
EL HOSPITAL SABOGAL 2018-2019**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGIA**

**PRESENTADO POR  
VANESSA MARIEL JAVIER OSORIO**

**ASESOR  
MÈD. HENRY NELSON MORMONTOY CALVO**

**LIMA, PERÚ**

**2023**

PAPER NAME

proyecto Javier 2022- con hipotesis.doc  
x

AUTHOR

VANESSA MARIEL JAVIER OSORIO

WORD COUNT

**8827 Words**

CHARACTER COUNT

**51044 Characters**

PAGE COUNT

**41 Pages**

FILE SIZE

**1009.7KB**

SUBMISSION DATE

**Dec 18, 2022 5:46 PM GMT-5**

REPORT DATE

**Dec 18, 2022 5:47 PM GMT-5**

● **15% Overall Similarity**

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

- 13% Internet database
- 4% Publications database
- Crossref database
- Crossref Posted Content database
- 7% Submitted Works database

● **Excluded from Similarity Report**

- Bibliographic material
- Quoted material
- Cited material
- Small Matches (Less than 10 words)
- Manually excluded text blocks



**ASESOR**

**MÈD. HENRY NELSON MORMONTOY CALVO**

# INDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	
<b>Indice</b>	
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	4
1.4 Justificación	5
1.5 Viabilidad y factibilidad	6
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	11
2.3 Definiciones de términos básicos	22
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	22
3.2 Variables y su operacionalización	23
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Tipos y diseño	24
4.2 Diseño muestral	25
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	26
4.4 Procesamiento y análisis de datos	27
4.5 Aspectos éticos	28
<b>CRONOGRAMA</b>	<b>30</b>
<b>PRESUPUESTO</b>	<b>31</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	<b>32</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>38</b>
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción del problema**

La bronquiectasia es una enfermedad pulmonar crónica; de etiología multifactorial; que consiste en una dilatación crónica progresiva e irreversible de los bronquios y se caracteriza por una inflamación e infección crónica; lo que lleva a un círculo vicioso de progresión de la enfermedad estimulada por MPP (microorganismos potencialmente patógenos) (1,2,3). Se asocia con síntomas persistentes y exacerbaciones; que tienen un gran impacto social y sanitario generado por las hospitalizaciones, que condicionan una menor calidad de vida, mayor morbilidad y mortalidad (4,5,6).

Las tasas medias de exacerbación son de 1 a 2,6 por año y casi el 50 % de los pacientes, presentan dos o más exacerbaciones por año (7).

Actualmente la carga epidemiológica global de la enfermedad se desconoce ya que la prevalencia y las características clínicas tienen una variación geográfica; entre continentes y entre países. Se estima que entre 350 000 y 500 000 adultos en los Estados Unidos tienen bronquiectasias (8, 9, 10).

Ringshausen en 2015 reportó que en Alemania (2005-2011) la prevalencia de bronquiectasias fue de 67 casos por 100.000; asociado con múltiples ingresos hospitalarios y una mayor incidencia con la edad (1).

Stefano A. analizó datos de Italia en el período 2002-2015: 1054376 de pacientes con bronquiectasias. La prevalencia estimada fue 163 por 100.000 habitantes; mayor en mujeres (178 VS 147) y con un aumento en la incidencia en mayores de 75 años (46,7 vs 42 por 100.000). Con asociación frecuente a EPOC y Asma. (10)

Buscot M. en 2016 recopiló datos de toda Europa (Monza, Italia; Dundee y

Newcastle, Reino Unido; Lovaina, Bélgica; Barcelona, España; Atenas, Grecia y Galway, Irlanda) encontró 1258 pacientes con bronquiectasias en los que se identificó la etiología en un 60%; las más frecuentes fueron la etiología post infecciosa (20%), relacionadas con EPOC (15 %), asociadas con enfermedad del tejido conectivo (10 %) (11).

Feng J. revisó la base de datos UEBMI y URBMI de China durante el periodo 2013 - 2017; identificó un total de 383 926 pacientes con bronquiectasias. La prevalencia aumentó de 75,48 por 100 000 personas (2013) a 174,45 por 100 000 (2017) con aumento en mayores de 80 años; tendencia similar para ambos sexos (12).

Chalmers et al. Para el 2017 estima una prevalencia en Estados Unidos, Reino Unido y Nueva Zelanda oscilan entre 370 y 566 por 100.000 personas (13,14).

Dhar R. en 2017 reportó que de 680 pacientes con bronquiectasias el (41%) es etiología post infecciosa, (29.8%) secundaria a tuberculosis y (12%) por aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). En Asia predomina las etiologías post infecciosas; especialmente las secundarias a la tuberculosis (1).

El Registro Español de Bronquiectasias de la SEPAR (RIBRON) recopiló información del 2015 a 2019, reportando 1.912 pacientes procedentes de 43 centros de España; informando que la principal etiología es postinfecciosa (40,4%). El 44,8% presentó infección bronquial crónica, siendo el microorganismo más frecuente *Pseudomona Aeruginosa* (PA) (7).

Un metaanálisis que agrupa a más de 21 estudios de cohortes observacionales compuestos por 3683 pacientes con bronquiectasias; confirmó que la colonización por *P. Aeruginosa* se asocia con aumento de las exacerbaciones; las tasas de ingreso hospitalario y mortalidad (OR: 2,95,  $p < 0,0001$ ), con 30 a 50 % a los 5 años (13).

Existe poca literatura sobre cuál es la prevalencia real, morbilidad y mortalidad de las bronquiectasias en América Latina. En el Perú se presentaron en el hospital regional y belén de Trujillo periodo 2011 – 2014, un registro de 182 pacientes con bronquiectasia; 46% con antecedentes de haber tenido tuberculosis pulmonar (15).

En el Hospital Barton Thompson periodo 2014-2017, se registraron 122 pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística; en los que se encontró que la etiología más frecuente fue la posttuberculosa con 84,4%, el 9.8% no tuvo etiología conocida. Los cultivos positivos representaron el 73%. Siendo el germen más frecuente *Pseudomona aeruginosa* 32,8% (16).

Probablemente la prevalencia de las bronquiectasias se ha visto en aumento debido a las mejoras en el diagnóstico (por el uso de las tomografías computarizadas de tórax) y por los costos que conlleva; como en estados Unidos donde los pacientes con vías respiratorias crónicamente infectadas con *Pseudomonas aeruginosa*, presentaron por paciente un costo anual de \$67 764; siendo las hospitalizaciones y los medicamentos los componentes caros (16), lo que ha motivado en la última década a realizar más estudios sobre el comportamiento de la enfermedad e identificar tratamientos no farmacológicos y farmacológicos como el uso de antibióticos inhalados que actúan directamente en las vías respiratorias; entregando concentraciones más altas y evitando los efectos sistémicos secundarios; los antibióticos probados hasta la fecha incluyen los aminoglucósidos (gentamicina /amikacina/ tobramicina nebulizada), Colistina, ciprofloxacina y aztreonam (8)

Un metanálisis de nueve ensayos ha indicado que los antibióticos inhalados han logrado una reducción en la carga bacteriana del esputo, se aumentó la erradicación de *P. aeruginosa* y redujo las exacerbaciones (17).

Debe enfatizarse que hasta la fecha hay varios antibióticos inhalados autorizados para las bronquiectasias por fibrosis quística; mientras que para las bronquiectasias aun por existir pocos ensayos y con resultados mixtos; la base de evidencia permanece débil para la mayoría de las intervenciones utilizadas en la práctica

clínica diaria. Asociado a que no hay disponibilidad de dispositivo inhalatorio y se hace uso de medicación EV preparada en solución salina en medio hospitalario y en domicilio según disponibilidad de adquisición del paciente. (1,13,17).

En el hospital se observa que estos pacientes tienen recurrentes ingresos hospitalarios; la mayoría por exacerbaciones infecciosas que requieren estancias prolongadas para el tratamiento antibiótico y soporte oxigenatorio (4). Lo que conlleva a mayor recaída, mayor deterioro de la función pulmonar, mayor extensión de la enfermedad y mayor mortalidad. (17)

No hay duda de que se necesitan más estudios sobre características clínicas y prevalencia, para conocer el perfil de nuestros pacientes, posteriormente plantear ensayos controlados aleatorios para antibióticos inhalados y otras terapias para el tratamiento de las bronquiectasias no FQ con el objetivo de disminución de las exacerbaciones y reingresos hospitalarios.

En el Hospital Sabogal no se han realizado estudios de eficacia de tratamiento inhalado; teniendo en cuenta que durante el periodo 2018-2019 de las 10143 atenciones registradas, 2400 eran pacientes con bronquiectasias no FQ. De los 236 ingresos hospitalarios aproximadamente el 20% eran pacientes con bronquiectasias no FQ con promedio de permanencia hospitalaria de 2 a 3 semanas.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es el efecto de la Amikacina inhalada como tratamiento en adultos con bronquiectasias no fibrosis quística en el Hospital Sabogal durante el periodo 2018 – 2019?

## **1.3 Objetivos**

### **a) Objetivo general**

- Determinar el efecto de la amikacina inhalada 1g como tratamiento en adultos con bronquiectasias no Fibrosis Quística en el Hospital Sabogal durante el periodo 2018 – 2019.

#### **b) Objetivos específicos**

- Determinar la frecuencia de las hospitalizaciones por exacerbación en pacientes adultos con bronquiectasias no Fibrosis Quística tratados con amikacina inhalada 1 gr en el Hospital Sabogal durante el periodo 2018 – 2019.
- Identificar los cambios en la densidad bacteriana del esputo en pacientes adultos con bronquiectasias no Fibrosis Quística tratados con amikacina inhalada 1 gr en el Hospital Sabogal durante el periodo 2018 – 2019.
- Determinar los cambios en la espirometría en pacientes adultos con bronquiectasias no Fibrosis Quística tratados con amikacina inhalada 1 gr en el Hospital Sabogal durante el periodo 2018 – 2019.

#### **1 4 Justificación**

La presente investigación es un estudio relevante ya que los casos de bronquiectasias no fibrosis quística (BNFQ) están en incremento; la mayoría secuelar a proceso infeccioso con colonización crónica por *P. Aeruginosa* que conllevan a múltiples reingresos al hospital por exacerbación del cuadro; generando más gastos en salud ( estancia hospitalaria, tratamiento farmacológico, tratamiento no farmacológico (fisioterapia respiratoria, oxigenoterapia, equipos de nebulización exploraciones complementarias), ocasionando deterioro clínico y afectando desempeño de la persona en la sociedad.

Existen múltiples estudios en relación al uso de antibióticos inhalados hasta ahora aprobados y recomendados en las guías de práctica clínica para bronquiectasias por fibrosis quística, pero no para bronquiectasias no FQ. disponibles en presentación inhalatoria y otros de presentación endovenosa; que por tener cobertura antipseudomonica se decide su utilización a diferentes dosis y diferentes esquemas de duración; reportando la disminución de las exacerbaciones; de las

hospitalizaciones, mejoras en la función pulmonar y erradicación de *Pseudomona aeruginosa*. Motivo por el que se decide evaluar el efecto de Amikacina inhalada, medicamento disponible y utilizado en los pacientes del servicio de neumología.

De ser eficaz la Amikacina inhalada se podría sugerir ampliar más estudios de corte analítico y recomendar como tratamiento preventivo a los pacientes con bronquiectasias no FQ.

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

El presente estudio es viable ya que se cuenta con apoyo del servicio de neumología, infectología y patología clínica.

Se coordinará con los servicios de patología clínica para la lectura de las muestras, así como con el servicio de infectología para el tratamiento antibiótico. Es factible ya que se cuenta con los recursos económicos y humanos que garantizan el desarrollo de la investigación sin dificultades.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Orriols et al. Publicó en 1999 un ensayo no controlado aleatorizado con 17 pacientes con BNFQ que habían presentado 2 exacerbaciones en 1 año. Todos completaron un tratamiento antibiótico endovenoso durante 2 semanas (ceftazidima 100 mg kg/día; tobramicina 4 mg kg/ día) hasta estabilizar su estado respiratorio. Luego se les administró ceftazidima 1 gr cd 12 h y tobramicina 100 mg cd 12 h diluidas en solución salina fisiológica para formar una solución de 8 ml; nebulizadas (grupo A) o un tratamiento sintomático (grupo B). Un paciente del grupo A abandonó el estudio por broncoespasmo y otro del grupo B falleció. Durante el seguimiento se cambió los antibióticos endovenosos e inhalatorios por resistencia en el antibiograma. Después de 1 año de seguimiento no se reportó mejoría de la función pulmonar y si disminución de ingresos hospitalarios (18).

Orriols et al. (2006 – 2009) Presentó un ensayo controlado aleatorizado que incluyó a 35 pacientes que tras el primer aislamiento de *P. aeruginosa* fueron tratados con 14 días de ceftazidima y tobramicina endovenosa, posteriormente recibieron 300 mg de tobramicina nebulizada (Tobi), dos veces al día o placebo durante 3 meses. Después de 1 año de seguimiento del grupo que recibió tobramicina el 54,5% de los pacientes estaban libres de *P. aeruginosa*. 5 pacientes se retiraron por presentar broncoespasmo. Este estudio mostró que en el grupo de tobramicina nebulizada el tiempo hasta la recurrencia fue mayor en comparación con el placebo y el número de exacerbaciones y los ingresos hospitalarios fueron menores (5).

Murray et al. realizó un ensayo controlado aleatorizado en el periodo (septiembre de 2007– julio de 2009); en 75 pacientes con bronquiectasias quienes recibieron al azar gentamicina 80 mg reconstituida para nebulización usando solución salina al 0,9 %) vs 5 ml de solución salina al 0,9 %; nebulizada dos veces al día durante 1 año. Al final del tratamiento: el 30,8 % (4 de 13 pacientes) infectados con *P. aeruginosa* logró la erradicación y el 3,7 % (1 de 13 pacientes) cultivó un patógeno diferente, *Staphylococcus aureus*. Un total de 33,3 % de los pacientes en el grupo

de gentamicina tuvo una exacerbación durante los 12 meses de tratamiento en comparación con 80 % en el grupo de solución salina (P 5 0,0005). La mediana de tiempo hasta la primera exacerbación durante los 12 meses de tratamiento fue de 120 (87–161,5) días en el grupo de gentamicina en comparación con 61,5 (20,7–122,7) días en el grupo de solución salina (P 5 0,02). el 21,9 % (7 de 32 pacientes) informaron broncoespasmo. Al tercer mes de seguimiento tras finalizar el tratamiento; el esputo se volvió a colonizar (19).

(2010 – 2011) Un estudio en 69 pacientes con bronquiectasia con cultivo de esputo con *P. aeruginosa*, clínicamente estables y que usaron Colistina nebulizada o tobramicina más de 6 semanas antes de ser reclutados asociados a antibióticos orales regulares durante 12 meses mostró que aquellos con menor adherencia tuvieron significativamente más exacerbaciones que aquellos con mayor adherencia (4 vs 2.6, p = 0,00). Los participantes se clasificaron como adherentes al tratamiento con una puntuación  $\geq 4$  ( $\geq 80$  %) en escala de recopilación de datos que aplicaron. Evaluaron el cultivo de esputo, el tiempo hasta la primera exacerbación y el número de exacerbaciones, así como los puntajes de calidad de vida medidos utilizando la calidad de vida-bronquiectasia (QoL-B). Este fue un estudio con una muestra pequeña y el primero en evaluar la adherencia baja al tratamiento (20).

Los ensayos AIR-BX1 y AIR-BX2 de fase 3, doble ciego, multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo, incluyeron pacientes mayores de 18 años con BQNFQ; con cultivo positivo para bacterias gramnegativas, volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV1) igual o mayor del 20 % en el periodo abril de 2011 hasta el 1 de julio de 2013. En AIR-BX1: 266 pacientes fueron asignados al azar para recibir 2 ciclos de 4 semanas de aztreonam para solución para inhalación (AZLI) 75 mg (n=134) o placebo (n=132;) (tres veces al día; con nebulizador eFlow) previo uso de broncodilatador  $\beta$ -2 agonista y en AIR-BX2: recibieron AZLI (n=136) o placebo (n=138).

Se reportaron eventos adversos que llevaron a la interrupción del fármaco como: disnea, tos y aumento del esputo. El tratamiento con AZLI disminuyó la proporción

de pacientes con cultivo positivo para especies de *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Escherichia* y *Enterobacter*, en las semanas 4 y 16 en comparación con el placebo, no se asocia con un beneficio clínico medido por los cambios en el cuestionario Quality of Life-Bronchiectasias (QOL-B), así como el tiempo hasta la primera exacerbación (21,22).

Los ensayos RESPIRE 1 y 2 evaluaron la eficacia de ciprofloxacina polvo seco para inhalación (DPI) en paciente con BNFQ de etiología postinfecciosa o idiopática con 2 exacerbaciones en el año. 416 pacientes fueron aleatorizados a ciprofloxacino DPI 32,5 mg dos veces al día o placebo en dos regímenes de tratamiento: on/off de 14 días (ciprofloxacino DPI (n=137) y placebo (n=68)) o 28 días on/off (ciprofloxacina DPI (n=141) y placebo (n=70)). durante 48 semanas. Se demostró que Ciprofloxacina DPI 14 días on/off logró un tiempo prolongado hasta la primera exacerbación *frente a* placebo (mediana de tiempo >336 *frente a* 186 días; RR: 0,53, IC del 97,5 % (0,36-0,80; p=0,0005) y redujo la frecuencia de las exacerbaciones en un 39 % (promedio de exacerbaciones 0,6 *frente a* 1, IC 97,5% 0,40-0,91, p=0,0061). Los resultados de ciprofloxacina DPI 28 días con o sin tratamiento no fueron estadísticamente significativos. Se demostró que el ciprofloxacino DPI en ciclo intermitente puede proporcionar un beneficio terapéutico en pacientes seleccionados con BNFQ. Las diferencias entre los ensayos fueron un cambio en los países de reclutamiento (RESPIRE 2 atrajo más pacientes de Asia y Europa del Este) tamaño muestral y cambios del plan estadístico (23,24,25).

ORBIT-3 y ORBIT-4 fueron ensayos de fase 3 internacionales, aleatorizados, doble ciego, que se realizaron en 16 países con cierta similitud en ambos; entre 2014 y 2015. En ORBIT-3 la población fue de 278 pacientes y en ORBIT-4 304 pacientes; quienes fueron asignados aleatoriamente para recibir ARD-3150 (3 ml de ciprofloxacina encapsulada en liposomas de 135 mg y 3 ml de ciprofloxacina libre de 54 mg) o placebo (3 ml de liposomas vacíos diluidos mezclados con 3 ml de solución salina); una vez al día durante seis ciclos de tratamiento de 56 días (cada

ciclo consiste en un período de tratamiento de 28 días, seguido de un período de descanso de 28 días) durante 48 semanas (26).

En ORBIT-4, la mediana de tiempo hasta la primera exacerbación pulmonar fue de 230 días en el grupo de ARD-3150 frente a 158 días en el grupo placebo, una diferencia estadísticamente significativa de 72 días (HR: 0,72 [IC 95% 0,53-0,97],  $p=0,032$ ). Los pacientes asignados a ARD-3150 tuvieron una media de exacerbaciones pulmonares de 0,98 por paciente frente a 1,47 por paciente en los asignados a placebo. El RR para el tratamiento con ARD-3150 fue 0,63 (0,48–0,82;  $p=0,0006$ ). ARD-3150 redujo significativamente la frecuencia de exacerbaciones pulmonares graves en ORBIT-4 (0,40  $p=0,0031$ ). En ORBIT-3, la mediana de tiempo hasta la primera exacerbación pulmonar fue de 214 días en el grupo de ARD-3150 y de 136 días en el grupo placebo, una diferencia no estadísticamente significativa de 78 días (HR 0,99 [IC del 95 % 0,71 -1,38],  $p=0,97$ ). El número medio de exacerbaciones pulmonares en el grupo asignado a ARD-3150 fue de 1,09, frente a 1,31 por paciente en grupo placebo. El RR para el tratamiento con ARD-3150 fue de 0,85 (IC del 95 %:  $p=0,26$ ). La reducción del riesgo en la frecuencia de exacerbaciones pulmonares graves con ARD-3150 no fue significativa (RR 0,80 [IC 95%  $p=0,48$ ]) (26).

En ensayos de antibióticos con ciprofloxacina (DPI), ciprofloxacina de liberación dual liposomal, amikacina liposomal y tobramicina DPI. Se ha observado que la amikacina tiene una actividad contra las micobacterias no tuberculosas (NTM), que es una infección que ocurre en el 10-30% de los pacientes con BNFQ. Los estudios de Fase I y Fase II de DPI ciprofloxacina muestran una incidencia muy baja (< 5%) de efectos secundarios; como tos y broncoespasmo (6,22).

Los estudios realizados concluyen una mayor eficacia con ciclos on-off de 14 días que con ciclos on-off de 28 días (6).

## 2.2 Bases teóricas

La bronquiectasia es una enfermedad pulmonar crónica que consiste en una dilatación permanente e irreversible de la pared bronquial; producto de la inflamación de las vías respiratorias, disfunción mucociliar, taponamiento mucoso y daño estructural progresivo, asociado a una infección crónica que conduce a un círculo vicioso (Círculo de Cole); con lo que se intentaría explicar el porqué de la amplificación de la lesión después del daño anatómico de los bronquios que conduce a un empeoramiento progresivo de la fisiología pulmonar y los síntomas con un aumento asociado de las exacerbaciones; la mayoría de las cuales están relacionadas con *Pseudomonas aeruginosa* (PA). (1,2, 3, 13,27,28)

Para diagnosticar las bronquiectasias el Gold estándar es la tomografía computarizada de tórax que puede confirmar la presencia de dilataciones bronquiales cuando se compara con el tamaño de la arteria pulmonar adyacente. describir la morfología (cilíndricas, varicosas o quísticas) y la localización ya que puede focal (limitada a un segmento o lóbulo) hasta una enfermedad difusa (que afecta a ambos pulmones y todos los lóbulos) (27,28,29).

Existen múltiples causas de bronquiectasias y una amplia gama de presentaciones clínicas; dependiendo de su etiología genética subyacente, las bronquiectasias se pueden clasificar como bronquiectasias por fibrosis quística (BFQ) (2 - 4%) y bronquiectasias no fibrosis quística (BNFQ). Hay una relativa falta de información de investigación sobre BNFQ en comparación con BFQ, a pesar de su mayor prevalencia. (6)

Las BNFQ o bronquiectasias, término que usaremos son el resultado de un proceso infeccioso o inmunológico y en la mayoría de los casos de adultos de etiología idiopática o no específica (30-53%) según la variante geográfica. (TABLA 1) (6, 11).

**TABLA 1: ETIOLOGIA DE BRONQUIECTASIAS**

<b>Postinfectious</b>
Necrotising pneumonia Tuberculosis and non-tuberculosis mycobacterium Viruses (adenovirus, measles and other childhood infections)
<b>Immunodeficiencies</b>
* <i>Primary</i> : antibody deficiency, combined immunodeficiency, neutrophil dysfunction, Wiskott-Aldrich syndrome, among others * <i>Secondary</i> : HIV infection, haematological malignancies, chemotherapy, transplant
<b>Hypersensitivity</b>
Allergic bronchopulmonary aspergillosis
<b>Associated with lung diseases</b>
Asthma COPD Swyer-James Syndrome
<b>Diseases associated with connective tissue</b>
Rheumatoid Arthritis Sjögren Syndrome <i>Other</i> : Ankylosing spondylitis systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, relapsing polychondritis, sarcoidosis, Marfan syndrome and Ehlers-Danlos syndrome
<b>Alteration of the mucociliary escalator</b>
Cystic fibrosis Primary ciliary dyskinesia Young's syndrome
<b>Inflammatory bowel disease</b>
Ulcerative colitis Crohn's disease
<b>Inflammatory pneumonitis</b>
Aspiration and gastroesophageal reflux Toxic inhalation (drugs, gases, etc.)
<b>Congenital defects of the airway</b>
Tracheobronchomegaly (Mounier-Kuhn syndrome) Cartilage defects (Williams-Campbell syndrome) Pulmonary sequestration Tracheobronchomalacia
<b>Bronchial Obstruction</b>
* <i>Intrinsic</i> : scar stenosis, broncholithiasis, foreign body, tumour * <i>Extrinsic</i> : lymphadenopathy, tumour, aneurysm
<b>Others</b>
Alpha 1 antitrypsin deficiency Yellow nail syndrome Diffuse panbronchiolitis
<b>Idiopathic or unknown aetiology</b>

HIV: human immunodeficiency virus; COPD, chronic obstructive pulmonary disease

La lista de condiciones que se sabe que causan o están asociadas con bronquiectasias es larga, pero la mayoría tiene características comunes que promueven la alteración de la eliminación mucociliar y la retención de las secreciones que conducen a la remodelación y dilatación de las vías respiratorias; eventos que interrumpen las defensas del huésped y hacen las vías respiratorias más susceptibles al establecimiento de una infección crónica. No se comprende tan bien cómo este modelo fisiopatológico ocasiona tal heterogeneidad en la extensión de la enfermedad, la presentación clínica y el curso clínico variable (28).

La bronquiectasia está asociada a la edad; debido al proceso de envejecimiento en la fisiología respiratoria y disminución de los reflejos de la deglución y el aumento de la prevalencia de ERGE (Enfermedad por reflujo gastroesofágico) que favorece la micro aspiración subclínica. Los cambios fisiológicos como la disminución de la fuerza del diafragma, la capacidad vital (CV) y el aumento del volumen residual (VR), pueden ser evaluados en las pruebas de función pulmonar (PFP) mediante espirometría; valorando el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), la capacidad vital forzada (CVF). Aunque hasta el 80 % de los pacientes adultos presentarán obstrucción del flujo de aire, algunos no muestran reducción del flujo de aire y la espirometría puede ser completamente normal., es importante recalcar que la reducción del flujo aéreo es un marcador de gravedad, pero no es útil para el diagnóstico. Por ejemplo, en un estudio de 608 pacientes con bronquiectasias confirmadas, el 49,5 % tenía obstrucción del flujo de aire, el 18,8 % tenía espirometría restrictiva, pero el 31,7 % tenía una espirometría normal (1, 11, 13).

La infección ocurre en el 70% de los pacientes con Bronquiectasias y es causada principalmente por organismos Gram-negativos como *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*, *MORAXELLA CATARRHALIS*, *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* (PA) y micobacterias no tuberculosas (NTM), así como *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* GRAM-POSITIVO Y *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, todos ellos conocidos como (MPP) En particular, la PA está presente en el 25% de los individuos con Bronquiectasias crónica, esto debido a su capacidad para adaptarse

al microambiente pulmonar y desarrollar un fenotipo mucoide caracterizado por una biopelícula que brinda refugio y protección contra los antibióticos. y las respuestas inmunitarias del huésped. Se ha implicado en una frecuencia mucho mayor de exacerbaciones, rápida disminución de la función pulmonar, más ingresos hospitalarios, empeoramiento de la calidad de vida y una mayor mortalidad. (1,8,22,30)

Angrill J. 2002 evaluaron estudios de cohortes en los que han encontrado que en el 64% al 79% de los pacientes, hay evidencia de infección bacteriana persistente en las vías respiratorias, incluso cuando los pacientes están clínicamente estables. Se ha demostrado que la colonización crónica con *P. aeruginosa* se asocia con una mayor tasa de disminución de la función pulmonar y una peor calidad de vida relacionada con la salud (20).

La sintomatología puede ser variable. Lo más común es la tos persistente y productiva; sin embargo, algunos presentan síntomas leves como tos escasamente productiva con esputo mucoide (blanco o claro durante períodos clínicamente estables, otros presentan esputo purulento con aumento de volumen, disnea, fatiga, pérdida de peso, hemoptisis, dolor torácico, función pulmonar alterada e infecciones respiratorias recurrentes. Otros cursan con exacerbaciones infecciosas agudas que consisten en un deterioro de tres o más de los siguientes síntomas durante al menos 48 horas: tos; volumen y/o consistencia del esputo; purulencia de esputo; disnea y/o disminución de la tolerancia al ejercicio; fatiga y/o malestar general; hemoptisis (5,13, 18,24,27,28).

SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) recomienda que los cultivos de esputo deben ser realizados en cada control del paciente. La información no solo debe ser cualitativa sino cuantitativa (número de colonias) para la elección del tratamiento. Las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos son generalmente realizadas en la primera detección de la *P. Aeruginosa* (20).

Aunque los datos en las bronquiectasias no fibrosis quística son limitados, un estudio reciente sugiere que la erradicación de la *Pseudomona* en estos pacientes podría estar asociada con mejoría en el estado de salud en algunos pacientes, aunque aproximadamente la mitad de ellos tendrán posteriormente nuevamente cultivos positivos a *Pseudomona* en un promedio de 6,2 meses después de la erradicación (25).

Las guías generalmente recomiendan el tratamiento en varias categorías: técnicas de fisioterapia respiratoria que tienen como objetivo mejorar la depuración mucociliar y, por lo tanto, reducir los síntomas y el riesgo de exacerbaciones; drogas mucoactivas, que tienen como objetivo mejorar la expectoración; terapia antiinflamatoria y el tratamiento con antibióticos, que puede ser intermitente para el tratamiento de las exacerbaciones o el uso continuo de antibióticos profilácticos orales o inhalados ( 17,29).

El tratamiento antibacteriano tiene un papel decisivo en el abordaje de los enfermos con bronquiectasias; la terapia con antibióticos evita la colonización bacteriana crónica. Diversos trabajos demostraron que el uso prolongado de antibióticos por vía sistémica, especialmente macrólidos, reduce el índice de exacerbaciones y mejora la sintomatología. En este contexto, sin embargo, se requieren dosis altas de antibióticos durante períodos prolongados; estos esquemas se asocian con la aparición de gérmenes resistentes y con efectos adversos, tales como daño renal y ototoxicidad (20).

El uso de antibióticos inhalados (AI) podría ser una alternativa útil, ya que con pequeña dosis de medicamento, se logra una acción directa sobre el órgano diana, un máximo efecto terapéutico en menor tiempo y, en consecuencia, una disminución de los posibles efectos secundarios por una baja absorción sistémica; con el objetivo de intentar romper el círculo vicioso infección-inflamación, reducir la carga bacteriana y la respuesta inflamatoria, y con ello el volumen y purulencia del esputo, el número y gravedad de las agudizaciones y el deterioro de la función pulmonar (5,9,16)

Desde 1981 se han estudiado los antibióticos inhalados para las BFQ, pero es desde 1990, que se han realizado más de 10 ensayos controlados aleatorios para BNFQ (20,24). Los antibióticos que se han estudiado son predominantemente aquellos con una actividad hacia organismos Gram-negativos, especialmente PA. ciprofloxacina liposomal, DPI (preparaciones para inhaladores de polvo seco) de ciprofloxacina, aztreonam, tobramicina, gentamicina, amikacina, ceftazidima y colistina se han probado con diferentes métodos de administración y regímenes de tratamiento que podría ser continua o intermitente durante un período determinado. Sin embargo, actualmente no se conoce qué enfoque es el más efectivo para reducir la frecuencia y la duración de las exacerbaciones, manejar la resistencia a los antibióticos y minimizar los efectos secundarios. Los aminoglucósidos deberían evitarse en pacientes con hipoacusia o insuficiencia renal o embarazada (7).

Los estudios evaluaron principalmente el cambio en la carga bacteriana del esputo, las puntuaciones de calidad de vida, el tiempo hasta la primera exacerbación y el número de exacerbaciones, y la seguridad y la tolerabilidad. (28)

Los antibióticos nebulizados son actualmente la forma más frecuente de antibióticos inhalados utilizados en la práctica clínica y su carga de tratamiento es alta. La carga del tratamiento se refiere al tiempo de preparación, administración y mantenimiento del dispositivo. La carga promedio de tratamiento de los antibióticos nebulizados es de 41 min / día, en contraste con 2 a 12 min para DPI, dependiendo de la cantidad de cápsulas que deben inhalarse por día. Los DPI son más favorables que los nebulizadores por el tiempo de administración de dosis. Además, las formulaciones de PulmoSphere, como la ciprofloxacina DPI, tienen una tasa muy baja de eventos adversos broncopulmonares. (31)

Las soluciones de drogas inyectables nebulizadas fueron la primera forma de antibióticos inhalables, seguidas de formas especializadas de suspensiones para la nebulización, siendo las últimas formulaciones liposomales nebulizadas como la

ciprofloxacina liposomal de liberación dual y la amikacina liposomal. Las formulaciones liposomales y encapsuladas tienen unas partículas de liberación controlada y mantenida que mejoran la penetración en las biopelículas. Actualmente los antibióticos específicos para inhalación disponibles en el mercado con indicación para fibrosis quística son: cuatro que se presentan en solución (tobramicina, colistina, aztreonam y levofloxacino) y dos en polvo seco (tobramicina y colistina) (tabla 2) (22,32).

**Tabla 2: Antibióticos inhalados comercializados en la actualidad**

Antimicrobiano y formulación	Indicación	Dosis, posología	Tiempo de administración	Sistema de inhalación
Aztreonam lisina, solución para inhalación	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ $\geq$ 6 años	75 mg 3 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	2-3 min	Sistema de nebulización eFlow® (Altera)
Colistimetato, polvo seco para inhalación	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ $\geq$ 6 años	1.662.500 U (125 mg de colistimetato) 2 veces al día, tratamiento continuo	1-2 min	Turbospin®
Colistimetato, solución para inhalación	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ, niños y adultos	2.000.000 U 2 veces al día, tratamiento continuo	Variable, dependiendo del nebulizador	Sistema de nebulización eFlow® rapid, PARI LC PLUS®
	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ, niños y adultos	1.000.000 U 2 veces al día, tratamiento continuo	3,7 $\pm$ 2,3 min	I-neb AAD®
Levofloxacino, solución para inhalación por nebulizador	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes adultos con FQ	240 mg 2 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	5 min	Sistema de nebulización eFlow® (Zirela)
Tobramicina, polvo seco para inhalación	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ $\geq$ 6 años	112 mg 2 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	~ 6 min	Inhalador T-326
Tobramicina, solución para inhalación	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ $\geq$ 6 años	300 mg / 5 ml 2 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	Variable, dependiendo del nebulizador	Sistema de nebulización eFlow® rapid, PARI LC PLUS®
	Tratamiento de la infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con FQ $\geq$ 6 años	300 mg / 4 ml 2 veces al día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso	Variable, dependiendo del nebulizador	

FQ: fibrosis quística.

En la práctica clínica, existen tres momentos distintos de oportunidad para el manejo de la *Pseudomona*: 1 en la primera detección; 2 durante las exacerbaciones; 3 durante la infección crónica. Los datos son limitados en cuanto al manejo óptimo de cada uno de estos momentos (14).

No existe ninguna evidencia para indicar tratamiento antibiótico en el caso del primer aislamiento de *P. aeruginosa*, excepto en bronquiectasias debidas a fibrosis quística

(FQ), con el objetivo de erradicarla para retrasar la colonización crónica. Sin embargo, y aunque no hay estudios al respecto en otras etiologías, es recomendable el tratamiento inicial con ciprofloxacino durante 3 semanas y si no se erradica se podría emplear la misma pauta empleada en los pacientes con FQ. (5).

Actualmente no existen terapias aprobadas para el tratamiento de la bronquiectasia en los Estados Unidos o Europa. Sin embargo, hay guías con recomendaciones; como las directrices de la Sociedad Respiratoria Europea que se publicaron en septiembre de 2017 para ser una referencia mundial (8,28).

Los antibióticos disponibles, hasta el momento, por vía inhalada son el Colistimetato de sodio (colistina) y tobramicina libre de aditivos en 5 ml y 4 ml (TOBI de Novartis® y Bramitob de Chiesi®). Es posible que pronto se disponga de otros antibióticos por vía inhalada que en la actualidad se están investigando como el aztreonam, imipenem o ciprofloxacino. Dado que la tobramicina libre de aditivos se administra en periodos intermitentes de 28 días debido a la creación de resistencias cuando es administrada de forma continuada, hay que valorar si los pacientes con infección bronquial de difícil control pudieran requerir otro antibiótico, oral o inhalado, durante los periodos de descanso (9).

En ambos casos, la solución para nebulizar debe administrarse mediante nebulizadores especiales (jet o electrónicos con malla estática o dinámica).<sup>9</sup> En caso de precisar la utilización de otros antibióticos, se puede considerar el uso de las preparaciones endovenosas, que deben ser lo más isotónicas posible (osmolaridad entre 150 y 550 mOsm/kg), sin aditivos y con pH próximo al fisiológico. aunque la ausencia de ensayos clínicos no ha permitido demostrar su eficacia. Los antibióticos inhalados pueden producir broncoespasmo, aumento de la disnea, o molestias torácicas que deben monitorizarse (9).

Las guías de *SEPAR* recomiendan la erradicación de la *Pseudomona* con tres semanas de ciprofloxacino oral más un antibiótico inhalado, el que es continuado durante 3-12 meses (22).

Las guías de la *BTS* (British Thoracic Society) refieren que, aunque no hay evidencias que demuestren los beneficios de la erradicación, un intento de erradicación es una intervención razonable. Recomiendan 2 semanas de ciprofloxacino oral. Si esta terapia falla, entonces se considera 2 semanas de un antibiótico anti *Pseudomona*, colistina nebulizada por 3 meses o colistina nebulizada por 3 meses más 4 semanas adicionales de ciprofloxacino oral (33).

- Los antibióticos orales disminuyen la carga bacteriana y la inflamación y, en consecuencia, las exacerbaciones a corto y largo plazo. Se recomiendan para pacientes con tres o más exacerbaciones por año y aquellos con infección crónica de las vías respiratorias por *P. aeruginosa* o *S. aureus* resistente a la meticilina (22,32,33)
- La British Thoracic Society y la ERS recomiendan la erradicación de *P. aeruginosa*. ERS recomienda condicionalmente antibióticos inhalados a largo plazo para pacientes con BNFQ e infección por *P. aeruginosa* con tres o más exacerbaciones pulmonares por año, o sin infección por *P. aeruginosa* y tres o más exacerbaciones pulmonares por año si el paciente no responde o no tolera el tratamiento con antibióticos orales (29,32,33).
- *SEPAR* lo recomienda en pacientes con exacerbaciones recurrentes, recaídas tempranas, hospitalizaciones, disminución de la función pulmonar o infección crónica por *P. AERUGINOSA* (22).

Aunque no existen definiciones validadas de erradicación ni de éxito del tratamiento de erradicación, para juzgar el éxito del tratamiento se recomienda evaluar los cultivos de esputo y la mejoría clínica. Los cultivos de esputo se hacen típicamente antes y aproximadamente 4-6 semanas después del tratamiento. Se requieren 2-3 muestras de esputo negativas en el año siguiente para considerar erradicada a la *Pseudomona aeruginosa* (29,33)

Esta revisión sistemática procuró evaluar la evidencia actual de los estudios que comparan la administración continua versus intermitente del tratamiento con

antibióticos en la bronquiectasia con respecto a la eficacia clínica, la aparición de resistencia y los eventos adversos. (5,29)

Típicamente, la indicación del tratamiento antibiótico es por tres meses en pacientes en los que se está intentando la erradicación y por un año en aquellos con enfermedad más severa. Las guías de la *BTS* no abordan el tema de la duración del tratamiento y las *SEPAR* establecen que depende de cómo se está controlando la infección (22,29,33,34).

- a. La dosis de colistimetato de sodio depende de la eficacia del nebulizador utilizado, (2 veces/día). No comercializados en España en el momento de elaboración de la normativa.
- b. Gentamicina es una formulación IV empleada por vía inhalada (80mg, 2 veces/día tratamiento continuo). Gentamicina no existe en preparación específica para inhalación.
- c. Vancomicina es una formulación IV empleada por vía inhalada (250mg, 2 veces/día, tratamiento continuo). Vancomicina no existe en preparación específica para inhalación (22).

Debido tanto a la elevada efectividad (reducción significativa de la carga bacteriana, disminución de la inflamación local, mejoría de la calidad de vida y disminución del número de agudizaciones), y seguridad (altas concentraciones del antibiótico en el lugar de la infección con mínimos efectos secundarios sistémicos y menor tasa de resistencias) se recomienda la utilización de antibióticos inhalados frente a las administraciones sistémicas (Recomendación fuerte. Calidad de la evidencia moderada. Debe monitorizarse la efectividad del tratamiento sobre el control de la infección con la obtención y mantenimiento de un esputo lo menos purulento posible y la disminución de las agudizaciones. La realización de cultivos con recuento bacteriano también puede ayudar a valorar la eficacia del tratamiento (6, 26, 29, 33).

El régimen de tratamiento en NCFB se basa en evidencia débil y se basa en gran medida en las opiniones de expertos de los médicos, actualmente se administran

para NCFB fuera de etiqueta porque ninguno ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Las brechas en el conocimiento del régimen de tratamiento no solo incluyen la elección de antibióticos, el régimen de dosificación y la indicación, sino también el uso de agentes complementarios como antibióticos orales, terapia de eliminación de moco y fisioterapia torácica probablemente debido a la población tan heterogénea de las BQNFQ.(32, 33, 34, 35,36)

## **2.3 Definiciones de términos básicos**

### **Colonización Inicial:**

Primer cultivo positivo en fase estable de un microorganismo no aislado en cultivos periódicos previos (7).

### **Colonización Intermitente:**

Cultivos positivos y negativos para un mismo microorganismo, con al menos un mes de diferencia, en pacientes que no están recibiendo antibiótico contra el mismo (7).

### **Colonización crónica:**

Tres o más cultivos consecutivos positivos para un mismo microorganismo en un período de 6 meses, en muestras separadas entre sí por al menos un mes (7).

### **Exacerbación**

BTS define como el deterioro agudo (generalmente de varios días) más las tres características siguientes: 1) aumento en el volumen del esputo o cambios en su viscosidad; 2) aumento de la purulencia del esputo; 3) empeoramiento de los síntomas pulmonares (tos, sibilancias, disnea) o sistémicos (7)

### **Nebulizador**

Es un dispositivo que transforma una solución líquida en un aerosol, que puede ser de tres tipos (tipo jet, ultrasónico y electrónico), no precisando este último de compresor (7).

## **CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 Formulación de la hipótesis**

#### **3.1.1. Hipótesis general**

Hi. La amikacina inhalada 1g si produce efecto como tratamiento en adultos con bronquiectasias no Fibrosis Quística en el Hospital Sabogal durante el periodo 2018 – 2019.

Ho. La amikacina inhalada 1g no produce efecto como tratamiento en adultos con bronquiectasias no Fibrosis Quística en el Hospital Sabogal durante el periodo 2018 – 2019.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría y sus Variables	Medio de Verificación
Cultivo de esputo	Muestra de esputo identifica bacteria	Cualitativa	Colonia de P. aeruginosa	Nominal	Positivo	Historia clínica
					Negativo	
Exacerbación en el año	Aumento de volumen de esputo	Cualitativa	Pacientes con aumento de volumen de esputo	Nominal	si	Historia clínica
					no	
VEF 1	Prueba medida en el espirómetro	Cuantitativa	VEF 1	Ordinal	<50%	Historia clínica
					50 - 80%	
					>80%	
Bronquiectasias no FQ	Dilatación de la vía aérea Diagnostica a través de TAC	Cualitativa	Extensión tomográfica	Nominal	SI	Historia clínica
					NO	
Cumple con el tratamiento	esquema domiciliario con amikacina inhalada 1 g	Cualitativa	Comorbilidades asociadas	Nominal	SI	Historia clínica
					NO	
edad	Años cumplidos	cuantitativa	años	Ordinal	40- 60	Historia clínica
					60 - 80	
sexo		cualitativa	Genero	Nominal	femenino	Historia clínica
					varón	

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Tipos y diseño

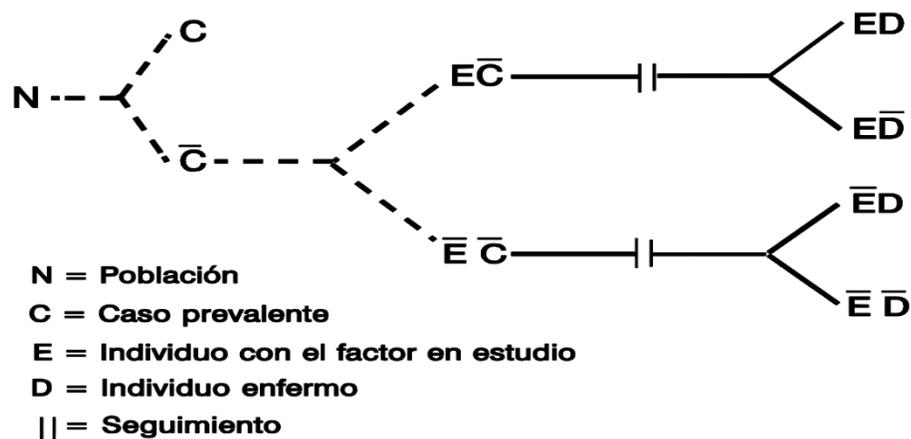
El presente proyecto de investigación tiene un enfoque cuantitativo debido a que el estudio se caracteriza por privilegiar la lógica empírico-deductiva.

El diseño de la investigación es: observacional, analítico, de cohorte, transversal y retrospectivo.

*Observacional* porque no se realizó ninguna intervención a la población estudiada. Por el “alcance” del estudio será *analítico*, puesto que se analizaron variables entre sí, buscando asociación. De *cohorte* ya que se determinará la frecuencia de aparición del evento a estudiar en dos grupos; de los cuales los expuestos son aquellos que recibieron como tratamiento amikacina inhalatoria y, los no expuestos no recibieron.

Por el “número de mediciones de las variables” será *transversal* porque serán medidas en una única vez.

Por el “momento de la recolección de datos” será *retrospectivo* pues en el estudio se recolectará los datos de fuentes secundarias (historias clínicas), con datos registrados previamente a ejecutar la investigación.



## 4.2 Diseño muestral

**Población universal:** Conformado por 1585 pacientes con diagnóstico de bronquiectasias del “Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-EsSalud”, en el periodo 2017 a 2019.

### **Población en estudio**

Pacientes con bronquiectasia no fibrosis quística (BNFQ) del “Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud”, en el periodo de enero del 2017 a diciembre del año 2019, que recibieron atención en el servicio de consultorio externo.

### **Tamaño de la muestra**

La muestra estará integrada por pacientes con BNFQ de la población de estudio divididas en dos cohortes, la cohorte expuesta y la cohorte no expuesta, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Para calcular el tamaño mínimo necesario de la misma se usará la fórmula adjunta, considerando un nivel de confianza del 95% y un motor de prueba del 80%.

$$n = \left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{[2\bar{P}(1 - \bar{P})]} + z_{1-\beta} \sqrt{[P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2)]} \right\}^2 / (P_1 - P_2)^2$$

$$\text{siendo } \bar{P} = (P_1 + P_2)/2$$

### **Donde:**

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$  : Nivel de confianza 95%.

$Z_{1-\beta} = 0,84$  : Poder de la prueba 80%.

$P = (P_1+P_2) /2$  : Probabilidad promedio

$P_1 = 0,40$  : Probabilidad prevista de enfermedad en las personas expuestas a la variable

$P_2 = 0,50$  : Probabilidad prevista de enfermedad en las personas no expuestas a la variable

$n_1 = 191.5$  Tamaño de la muestra de la cohorte expuesta.

$n_2 = 191.5$  Tamaño de la muestra de la cohorte no expuesta.

$n = 383$

Se obtuvo un tamaño de muestra de 383 pacientes con BNFQ, de las cuales para el grupo de la cohorte expuesta estarán representadas por 191 pacientes con tratamiento con amikacina inhalada 1g, y para el grupo de la cohorte no expuesta de la misma forma se incluirán 191 pacientes sin tratamiento con amikacina inhalada 1g.

### **Muestreo o selección de la muestra**

La técnica de muestreo será probabilístico aleatorio simple para ambos grupos de estudio.

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión para pacientes expuestos al factor de interés**

- Pacientes adultos  $\geq 20$  años de edad de ambos sexos
- Pacientes con tratamiento de amikacina inhalatoria 1g
- Pacientes diagnosticados con Bronquiectasias no fibrosis quística (BQNFQ)
- Pacientes con resultados positivo de cultivo para colonias de *Pseudomona aeruginosa*
- Pacientes con informe de espirometría
- Historias clínicas completas de pacientes con BNFQ

#### **Criterios de inclusión para pacientes no expuestos al factor de interés**

- Pacientes adultos  $\geq 20$  años de edad de ambos sexos
- Pacientes sin tratamiento de amikacina inhalatoria 1g
- Pacientes diagnosticados con BNFQ
- Pacientes con cultivo y con resultados positivo para colonias de *Pseudomona aeruginosa*
- Pacientes con informe de espirometría
- Historias clínicas completas de pacientes con BNFQ

#### **Criterios de exclusión para ambas cohortes:**

- Pacientes con antecedente de tabaquismo

- Pacientes con comorbilidad de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)
- Pacientes con asma
- Pacientes con EPOC
- Pacientes con TBC pulmonar activa

#### **4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Se solicitará la aprobación del protocolo de investigación por parte de la Universidad San Martín de Porres para la ejecución del mismo y se acudirá al Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-EsSalud en el cual se presentará una solicitud dirigida al área de investigación para obtener la autorización y el acceso para la revisión de historias clínicas (ANEXO 2). Se revisarán las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos y mediante el muestreo aleatorio simple se obtendrá el número de historias requeridas para cada grupo de cohorte. Posterior a ello, se recolectarán los datos e información que se requieran de las historias clínicas mediante el llenado de la ficha de recolección de datos (ANEXO 1)

Con la información obtenida se generará una base de datos en Microsoft Excel, la cual se importará a SPSS versión 26.0 para realizar el análisis de datos y dar respuesta a los objetivos de investigación.

Finalmente, se redactará los resultados encontrados y se ampliará la discusión de la información final en el trabajo de investigación.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Se utilizará el programa SPSS versión 26.0 para efectuar el análisis estadístico.

##### ***Análisis univariado***

Las características clínicas de la población de estudio se presentarán en tablas y gráficos. Las variables categóricas se describirán en proporciones o porcentajes. Las variables continuas como medias  $\pm$  DE, si las variables tuvieran distribución normal y como medianas y Rango Intercuartil (RIQ) si no tuvieran distribución

normal. La normalidad de las variables numéricas se evaluará con la prueba de Shapiro Wilk.

### ***Análisis bivariado***

Para determinar la estimación de riesgo entre las variables se aplicará la medida de asociación Riesgo Relativo (RR), nivel de significancia mediante intervalos de confianza y chi cuadrado de Pearson. Si las variables muestran significancia en el análisis bivariado se incluirán en un análisis multivariado.

La presentación de resultados se realizará a través de tablas de frecuencias (simples) y tablas de contingencia (doble entrada), con gráficas estadísticas como el diagrama de barras o circular, entre otros. Las tablas y gráficas serán elaboradas en la herramienta Microsoft Excel 2017.

### **4.5 Consideraciones éticas**

El presente trabajo de investigación será evaluado por el comité de ética de la universidad San Martín de Porres y por el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-EsSalud. Posterior a ello, toda la información recaudada será trabajada bajo confidencialidad creando una base de datos anonimizada en Microsoft Excel, la cual tendrá una contraseña y solo el investigador principal tendrá acceso.

Cabe resaltar que en el presente estudio no se compromete la moral ni el bienestar de los pacientes ya que el estudio es en base a registro de historias clínicas preexistentes y no se tendrá contacto con ninguna persona por lo que no será necesario el uso de un consentimiento informado.

## CRONOGRAMA

Pasos	CRONOGRAMA									
	M a r z o	A b r i l	M a y o	J u n i o	J u l i o	A g o s t o	S e p t i e m b r e	O c t u b r e	N o v i e m b r e	Dici emb re
	201 9	201 9	201 9	201 9	201 9	201 9	201 9	201 9	201 9	201 9
		202 0	202 0	202 0	202 0	202 0	202 0	202 0	202 0	202 0
Redacción final del proyecto de investigación	x	X								
Aprobación del proyecto de investigación			x							
Recolección de datos			x	x						
Procesamiento y análisis de datos					x	x				
Elaboración del informe							x	X		
Correcciones del trabajo de investigación									X	
Aprobación del trabajo de investigación										x
Publicación del artículo científico										x

## PRESUPUESTO

---

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
<b>Material de escritorio</b>	50.00
<b>Adquisición de software</b>	100.00
<b>Impresiones</b>	100.00
<b>Logística</b>	300.00
<b>Traslados</b>	50.00
<b>TOTAL</b>	<b>600.00</b>

---

## FUENTES DE INFORMACION

1 Ravishankar C, et al. Geographic variation in the a etiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med*; .18: 83 [Internet] 2018. [ Citado 20 abril 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5964678/>

2. Loebinger M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *European Respiratory Journal* 34: 843 - 849. [Internet] 2009. [ Citado 20 abril 2018]. Disponible en <https://erj.ersjournals.com/content/34/4/843>

3 Chalmers J, Aliberti S, Blasi F, et al. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J*. 45: 1446–1462. [Internet] 2015. [ Citado 20 junio 2019]. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/45/5/1446>

4 Chalmers J, et al. New Insights into the Epidemiology of Bronchiectasis. *CHEST*. 154/6: 1272–1273 [Internet] 2018. [ Citado 20 abril 2019]. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(18\)32339-0/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(18)32339-0/fulltext)

5 Orriols R, et al. Eradication Therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respiration* 90:299–305 [Internet] 2015. [ Citado 2 marzo 2018]. Disponible en <https://www.karger.com/Article/FullText/438490>

6 Sugianto T, et al. Inhaled antibiotics in the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis: clinical and drug delivery perspectives. *Expert Opin Drug Deliv*.13(1):7-22. [Internet] 2016. [ Citado 15 mayo 2019]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26289675>

7 Girón M, et al. Tratamiento antibiótico nebulizado en bronquiectasias no debidas a fibrosis quística- Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa.

Madrid. REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA 11(2) [Internet] 2008. [ Citado 15 abril 2018]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28555504>

**8** Goeminne P, et al. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective cohort analysis. *Respir med* 108, 287-296. [Internet] 2014. [ Citado 10 abril 2019]. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445062>

**9** Weycker D. et al. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis.* 14 (4): 377-384 [Internet] 2017. [ Citado 2 marzo 2018]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28555504>

**10** Aliberti Stefano. et al. Prevalence and incidence of bronchiectasis in Italy. *BMC Pulm Med.*16 (01); 20 (1): 15. [Internet] 2020. [ Citado 10 julio 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31948411/>

**11** Suarez-Cuartin G. et al. Diagnostic challenges of bronchiectasis. *Respir Med* 2016 jul; vol 116, p70-77. [Internet] 2016. [ Citado 2 marzo 2018]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.014>

**12** Feng J. et al. Increasing prevalence and burden of bronchiectasis in urban Chinese adults, 2013–2017: a nationwide population-based cohort study. *Respiratory Research* [Internet] 2022 23:111. [ Citado 20 octubre 2022]. Disponible en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-022-02023-8>

**13** Chalmer J, et al. Raising awareness of bronchiectasis in primary care: overview of diagnosis and management strategies in adults. *Prim Care Respir Med.* 13;27(1):18. [Internet] 2018. [ Citado 2 marzo 2018]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434781/>

**14** Quint JK, Millett ER et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 47(1):186-93. [Internet] 2016. [ Citado 12 abril 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26541539>

**15** Perez Anticona Jesus. Tesis: Perfil clinico epidemiologico de pacientes adultos con bronquiectasia; Trujillo 2017. [ Citado 10 agosto 2019]. Disponible en [http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/9452/PerezAnticona\\_J.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/9452/PerezAnticona_J.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

**16** José angel bustinza, Función pulmonar y gérmenes aislados en los pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística hospital alberto leopoldo barton thompson 2014-2017. [ Citado 2 agosto 2018]. Disponible en <http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/handle/usmp/3945>

**17** Jun Keng Khoo, et al. Bronchiectasis in the Last Five Years: New Developments. *J. Clin. Med.* 5(12) 115; [Internet] 2016. [ Citado 10 agosto 2019]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5184788/>

**18** Orriols R. et al. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med.* 93(7):476-80. [Internet] 1999. [ Citado 10 agosto 2018]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10464834/>

**19** Murray M. et al. A Randomized Controlled Trial of Nebulized Gentamicin in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 15(02); 183 (4): 491-9. [Internet] 2011. [ Citado 21 abril 2018]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20870753/>

**20** Cullough A. et al. Treatment adherence and health outcomes in patients with bronchiectasis. BMC Pulmonary Medicine. 14:107. [Internet] 2014. [ Citado 10 julio 2019]. Disponible en <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-14-107>

**21** Barker A. et al Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. Lancet Respir Med. Sep;2(9):738-49 [Internet] 2014. [Citado 21 abril 2019]. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25154045/>

**22** Martínez-García M. et al. Normativa sobre el tratamiento de las bronquiectasias en el adulto (SEPAR) Spanish Guidelines on Treatment of Bronchiectasis in Adults. 54.(2.) 59-114. [Internet] 2016. [ Citado 15 mayo 2018]. Disponible: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289617302739>

**23** Aksamit T. et al. The RESPIRE <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25154045/trials>: Two phase III, randomized, multicentre, placebo-controlled trials of Ciprofloxacin Dry Powder for Inhalation (Ciprofloxacin DPI) in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Contemp Clin Trials. 58:78-85. [Internet] 2017. [ Citado 15 mayo 2019]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28495619/>

**24** Aksamit T. et al. RESPIRE 2: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J. 51: 1702053. [Internet] 2018. [ Citado 15 mayo 2019]. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/51/1/1702053>

**25** De Soyza A. et al. RESPIRE 1: a phase III placebo-controlled randomised trial of ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Eur Respir J. 51(1):1702052. [Internet] 2018. [ Citado 15 mayo 2019]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371383/>

26 Haworth Charles S. et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa* (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* marzo;7(3):213-226. [Internet] 2019. [ Citado 10 enero 2022]. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658914/>

27 Paredes. S et al. Assessing effects of inhaled antibiotics in adults with non-cystic fibrosis bronchiectasis experiences from recent clinical trials. *Expert Rev Respir Med*. Sep;12(9):769-782 [Internet] 2018. [ Citado 2 marzo 2019]. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30025482/>

28 Flume PA , Chalmers JD, Olivier K, . Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet* 2018; 392: 880–90 Vol 392 September 8, 2018 [Internet] 2019. Extraído el 10 de enero de 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215383/>

29 Polverino E, et al. European respiratory society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *European respiratory journal*. 50 (3) [Internet] 2017. [ Citado 2 marzo 2019]. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/50/3/1700629>

30 Bradley S, et al. Inhaled Antibiotics for Lower Airway Infections. *Am Thorac Soc* 11 (3): 425-34 [Internet] 2014. [ Citado 16 abril 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24673698>

31 Martínez García M.A, et al. RIBRON: el registro español informatizado de bronquiectasias. Caracterización de los primeros 1.912 pacientes. *Arch Bronconeumol*. ;57(1):28–35. [Internet] 2021. [ Citado 20 abril 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/journal/archivosdebronconeumologia/vol/57/issue/1>

32 Máiz Carro L, Blanco Aparicio M. Nuevos antibióticos inhalados y formas de administración. Vol 2. Pag 251-264 [Internet] 2020. [ Citado 20 noviembre 2021].

Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-open-respiratory-archives-11-articulo-nuevos-antibioticos-inhalados-formas-administracion-S2659663620300382>

33 Hill Adam et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. Thorax resp med. Vol 74 pag 1 [Internet] 2019. [ Citado 10 enero 2021]. [https://thorax.bmj.com/content/74/Suppl\\_1/1](https://thorax.bmj.com/content/74/Suppl_1/1)

34 Dull S, et al. Management of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis the consultant pharmacist. 33(11) [Internet] 2018. [ Citado 10 enero 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30458908>

35 Irena F, et al. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. vol 7 (10): 855-869. [Internet] 2019. [ Citado 10 febrero 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31405826/>

36 David de la Rosa Carrillo et al. Epidemiología actual y costes de las bronquiectasias - Monografías de Archivos de Bronconeumología 3(1):1-9 [Internet] 2016. [ Citado 15 mayo 2020]. Disponible en: <http://www.separcontenidos.es/revista/index.php/revista/article/view/126/208>

## ANEXOS

### Matriz de consistencia

TÍTULO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
EFECTO DE LA AMIKACINA INHALADA COMO TRATAMIENTO EN ADULTOS CON BRONQUIECTASIAS NO FIBROSIS QUÍSTICA EN EL HOSPITAL SABOGAL DURANTE EL PERIODO 2018-2019	¿Cuál es el efecto de la Amikacina inhalada como tratamiento en adultos con bronquiectasias no fibrosis quística, hospital Sabogal periodo 2018 – 2019?	<p><b>General:</b></p> <p>Determinar el efecto de la amikacina inhalada 1g como tratamiento en adultos con bronquiectasias no FQ.</p>	El diseño de la investigación es: observacional, analítico, de cohorte, transversal y retrospectivo.	<p><b>Población:</b></p> <p>Pacientes con diagnóstico de bronquiectasias no fibrosis quística atendidas durante el periodo 2017 - 2019.</p> <p><b>Muestra:</b></p> <p>Se obtuvo un tamaño de muestra de 383 pacientes con BNFQ, de las cuales para el grupo de la cohorte expuesta estarán representadas por 191 pacientes con tratamiento con amikacina inhalada 1g, y para el grupo de la cohorte no expuesta de la misma forma se incluirán 191 pacientes sin tratamiento con amikacina inhalada 1g.</p>	Se recolectarán los datos e información que se requieran de las historias clínicas mediante el llenado de la ficha de recolección de datos (ANEXO 1)
		<p><b>Específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar la frecuencia de las hospitalizaciones por exacerbación</li> <li>- Identificar los cambios en la densidad bacteriana del esputo.</li> <li>- Identificar los cambios en la espirometría</li> </ul>			

## 5 Anexo 1

<b>Ficha de recolección de datos</b>	
Número de Historia Clínica	-----
Año de la Historia Clínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 2017</li> <li>● 2018</li> <li>● 2019</li> </ul>
Edad	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 20-40 años</li> <li>● 40-60 años</li> <li>● &gt;60-80 años</li> </ul>
Sexo	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Femenino</li> <li>● Masculino</li> </ul>
Cultivo de esputo	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sí</li> <li>● No</li> </ul>
Exacerbación en el año	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sí</li> <li>● No</li> </ul>
VEF 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>● &lt;50%</li> <li>● 50-80%</li> <li>● &gt;80%</li> </ul>
Bronquiectasias no FQ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sí</li> <li>● No</li> </ul>
Cumplimiento del tratamiento con Amikacina inhalada 1gr	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sí</li> <li>● No</li> </ul>

## 6. Anexo 2

SOLICITO: La firma del jefe del área operativa de investigación del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-

EsSalud

Señor:

**JEFE DEL ÁREA OPERATIVA DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL  
NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN-ESALUD**

Yo, ----- identificado con DNI N.º -----, estudiante de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad San Martín de Porres, ante Ud. me presento y expongo:

Actualmente estamos realizando un trabajo de investigación titulado **“EFECTO DE LA AMIKACINA INHALADA COMO TRATAMIENTO EN ADULTOS CON BRONQUIECTASIAS NO FIBROSIS QUÍSTICA EN EL HOSPITAL SABOGAL 2018-2019”**.

Para la realización de nuestro proyecto solicitamos su firma para poder acceder a la revisión de historias clínicas y ejecutar la investigación en su establecimiento de salud.

Recalcando la importancia de su pronta respuesta agradezco de antemano su tiempo.

Saludos cordiales

2022 - Lima