

# ARTÍCULO ORIGINAL

## EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA SOLUCIÓN HIPERTÓNICA AL 3.5% Y 7% SOBRE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA, COLONIZACIÓN BACTERIANA Y FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA, UNIDAD DE FIBROSIS QUÍSTICA, CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA", VALENCIA, ESTADO CARABOBO

Jacqueline Parra<sup>1</sup>, Zenny Andrade<sup>2</sup>, Anthonietta Ojeda<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pediatra-Neumólogo. Coordinadora del Postgrado de Neumonología Pediátrica de la Universidad de Carabobo. Coordinadora de la Unidad de Fibrosis Quística del Estado Carabobo (CHET).

<sup>2</sup>Residente 1er año de Postgrado de Neumonología Pediátrica Universidad de Carabobo.

<sup>3</sup>Licenciada en Fisioterapia respiratoria. Servicio de Neumonología Pediátrica CHET.

### Resumen:

La Fibrosis Quística (FQ) es un trastorno genético que se caracteriza por la alteración de una proteína que funciona como un canal de cloro y condiciona la producción de secreciones viscosas en diferentes órganos secretores como el pulmón, favoreciendo su obstrucción e infecciones recurrentes, por lo que se requieren diversos fluidificantes como parte de su tratamiento. **Objetivos:** Determinar los efectos de la solución hipertónica en la evolución clínica, colonización bacteriana y función pulmonar en pacientes con FQ que asisten a la Unidad de FQ de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera". **Pacientes y métodos:** Se incluyeron un total de 35 pacientes entre 4 y 41 años de edad que recibieron solución hipertónica (Hypersal®) al 3,5 y 7% con nebulizador Pari® LC sprint dos veces al día, durante 3 meses. Se realizó Score clínico de Swachmann Kulczicky, cultivo de esputo, densidad bacteriana medida en UFC y evaluación de función pulmonar, al inicio y 3 meses de tratamiento. **Resultados:** Se observó un incremento significativo en el score clínico ( $p < 0.001$ ), disminución en el número de cultivos positivos, reducción de densidad bacteriana de *P.aeruginosa* y *S.aureus* ( $p < 0,001$ ) en los pacientes sometidos a tratamiento. Las pruebas espirométricas mostraron un incremento significativo en el valor de z score del VEF1 ( $p < 0,001$ ), en pacientes mayores de 12 años. **Conclusión:** El tratamiento a largo plazo con Solución hipertónica nebulizada permite mejorar la evolución clínica,

densidad bacteriana en los pacientes con FQ y aumentar los valores del VEF1 en pacientes mayores de 12 años.

**Palabras claves:** Fibrosis quística, gen *CFTR*, solución hipertónica, función pulmonar, densidad bacteriana.

**THERAPEUTIC EFFICACY OF HYPERTONIC SOLUTION AT 3.5% AND 7% ON CLINICAL PROGRESS, BACTERIAL COLONIZATION AND PULMONARY FUNCTION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS. CYSTIC FIBROSIS UNIT. HOSPITAL CITY "DR. "ENRIQUE TEJERA". VALENCIA. CARABOBO STATE.**

### Summary:

Cystic Fibrosis (CF) is a genetic disorder that is characterized by the alteration of a protein that functions as a chlorine channel and conditions the production of viscous secretions in different secretory organs such as the lung, favoring its obstruction and recurrent infections. Therefore, various fluidizers are required as part of its treatment. **Objectives:** Determine the effects of the hypertonic solution on the clinical course, bacterial colonization and lung function in patients with CF. **Materials and methods:** A total of 35 patients between 4 and 41 years of age who received 3.5 and 7% hypertonic solution (Hypersal®) with Pari® LC sprint nebulizer twice a day for 3 months were included. Swachmann Kulczicky clinical score, sputum culture, bacterial density measured in CFU and lung function evaluation were performed at the beginning and 3 months of treatment.



Results: A significant increase in the clinical score ( $p < 0.001$ ), a decrease in the number of positive cultures, and a reduction in bacterial density of *P.aeruginosa* and *S.aureus* ( $p < 0.005$ ) was observed in patients undergoing treatment. Spirometric tests showed a significant increase in the FEV1 z score value ( $p < 0.001$ ) in patients over 12 years of age. **Conclusion:** Long-term treatment with nebulized hypertonic solution allows for improved clinical evolution, bacterial density in the patients with CF and increase FEV1 values in patients over 12 years of age. Keywords: Cystic fibrosis, CFTR gene, hypertonic solution, lung function, bacterial dens

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno multisistémico causado por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR). Esta alteración provoca una reducida secreción de cloruro, marcada absorción de sodio y de agua a través del epitelio, dando lugar a la formación de secreciones espesas en órganos como pulmón y páncreas, entre otros. Estas secreciones viscosas provocan obstrucción de las vías respiratorias, colonización y multiplicación de gérmenes e inflamación que conducen a daño pulmonar progresivo, bronquiectasias y eventual insuficiencia respiratoria. En sujetos sanos, el componente principal del moco es una glicoproteína llamada mucina, pero las secreciones de las personas con FQ contienen muy poca mucina. De hecho, prevalecen el pus, el ADN polimerizado y las proteínas de actina filamentosa (AF) derivadas de células inflamatorias muertas y células epiteliales atrapadas en el moco<sup>1</sup>. Esto tiene importantes implicaciones terapéuticas, ya que las sustancias que actúan contra los componentes de la mucina son ineficaces, situación que genera infecciones recurrentes. Por estas razones, la mejora de la eliminación del esputo es un objetivo terapéutico importante en la FQ y se recomienda e implementa ampliamente el inicio temprano de mucolíticos.

Por su parte, los agentes mucolíticos son fármacos que reducen la viscosidad del moco al degradar los polímeros de mucina, el ADN o la AF en las secreciones de las vías respiratorias. Esto permite una mejor eliminación del esputo al toser<sup>2</sup>. La terapia mucolítica sintomática hoy en

día se basa principalmente en la inhalación de DNasa alfa, solución salina hipertónica (SSH) o manitol, en combinación con fisioterapia. Estos agentes mucolíticos se encargan de descomponer la estructura gelificada del moco y, por tanto, disminuyen su elasticidad y viscosidad, reduciendo la frecuencia de las exacerbaciones pulmonares y mejorando y estabilizando la función pulmonar. Sin embargo, aún son pocos los estudios de alta calidad que comparen estos fármacos mucolíticos, y las experiencias individuales de pacientes y cuidadores explican la alta variabilidad de su uso a nivel mundial. La principal dificultad para los países en desarrollo la representa el alto costo de terapias como Dornase alfa y Manitol, por lo que la SSH se ofrece como una opción más económica.

La SSH se ha recomendado en las directrices de la Cystic Fibrosis Foundation (CFF)<sup>3</sup> como estándar de tratamiento para niños de 6 años o más y en los estándares de atención de la Sociedad Europea de FQ<sup>4</sup>. A pesar de estas recomendaciones, el uso de SSH es muy diferente en los distintos países. En Estados Unidos el Registro de pacientes de la CFF informó en 2019 que el 74,6 % de los pacientes mayores de 6 años utilizan SSH. En Europa, la gama de pacientes que la utilizan es muy amplia, desde el 34% en el Reino Unido hasta el 80% en Alemania y el 44% en Italia. Un estudio que utilizó datos de registros nacionales y comparó la función pulmonar longitudinal en niños con FQ en los EE. UU. y el Reino Unido mostró que los niños estadounidenses homocigotos para F508del tenían una mejor función pulmonar que los niños del Reino Unido. Esta diferencia se relacionó principalmente con diferencias en el uso de tratamientos tempranos como dornasa alfa y SSH<sup>5</sup>. Por otro lado, una revisión sistemática y un metanálisis realizado en el 2023<sup>6</sup>, después de examinar 7 estudios, afirma que el tratamiento con SSH en niños más pequeños con FQ mejora la depuración pulmonar, los síntomas y la calidad de vida. Se considera que estos hallazgos están relacionados con el hecho de que la SSH combate una alteración fisiopatológica importante en la enfermedad pulmonar por FQ, donde la hiperconcentración de moco conduce a un transporte deficiente a través del clearance mucociliar (CMC). La retención de moco en el pulmón crea un entorno que promueve la colonización bacteriana inicial, la infección



crónica, la inflamación neutrofílica y el daño progresivo de las vías respiratorias.

Otros estudios<sup>7,8</sup> han demostrado que la SSH conduce a una aceleración prolongada del CMC tanto en niños como en adultos con FQ, que dura al menos 12 horas después del uso repetido durante un período de 2 semanas o más. Este efecto prolongado puede atribuirse a la presencia de secreciones mucosas hiperconcentradas en las superficies de las vías respiratorias, que actúan como un depósito para el flujo de agua impulsado osmóticamente, permitiendo una expansión más prolongada de la capa líquida de la superficie de las vías respiratorias *in vitro*. Adicionalmente, se ha demostrado que la edad de los pacientes podría ser un factor relevante que varía la respuesta clínica: un estudio de 48 semanas de SSH inhalada en niños con FQ menores de seis años, no logró demostrar una reducción relacionada con el tratamiento en la tasa de exacerbación pulmonar en esta cohorte de pacientes<sup>9</sup>. Otro estudio relativamente reciente<sup>10</sup> mostró que la adición de SSH al tratamiento de una exacerbación de la FQ aceleró la resolución de los síntomas de exacerbación y permitió a los pacientes abandonar el hospital con una mayor resolución de los síntomas.

Por otro lado, un ensayo clínico aleatorizado<sup>11</sup> evaluó los efectos de la SSH inhalada (7%) en la prueba de función pulmonar en niños preescolares con fibrosis quística. Después de un tratamiento de 16 semanas con SSH registró una mejora de la Capacidad Vital Forzada (CVF) ( $p=0,02$ ) y una tendencia favorable del Volumen espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>). Se encontró un empeoramiento del VEF<sub>1</sub> ( $p<0,0001$ ) y del FEF<sub>25-75</sub> ( $p=0,019$ ) en el grupo que recibió Solución al 0,9%. No se encontraron diferencias en el Rint espiratorio e inspiratorio en ambos grupos.

Sin embargo, hay poca evidencia disponible de que la SSH conduzca a una mejora de la función pulmonar a largo plazo. Investigadores canadienses y estadounidenses evaluaron el efecto de SSH inhalada sobre el índice de aclaramiento pulmonar (IAP<sub>2,5</sub>)<sup>12</sup>. A las 48 semanas, el tratamiento con SSH se asoció con una disminución significativa (es decir, una mejora) en IAP<sub>2,5</sub> en comparación con Solución Isotónica (SI). En 2020,

investigadores estadounidenses<sup>13</sup> realizaron un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego de cloruro de sodio al 6%, administrado tres veces al día con un nebulizador eFlow durante 4 semanas. El CMC se midió mediante gammagrafía al inicio del estudio, 2 horas después del primer tratamiento del estudio y aproximadamente 12 horas después de la dosis final (el día 28). También se evaluaron la espirometría, los síntomas respiratorios y la seguridad. Los tratamientos del estudio fueron en general bien tolerados y seguros. La SSH (6%) resultó en una mejora significativa y sostenida desde el inicio en el aclaramiento pulmonar total después de 4 semanas de tratamiento ( $p=0,014$ ).

También se ha demostrado que la SSH inhalada durante 48 semanas tuvo un efecto positivo sobre los cambios estructurales pulmonares en niños de 3 a 6 años con FQ en comparación con la SI<sup>14</sup>. Sobre esta base, se desarrolló y validó un algoritmo para medir automáticamente las dimensiones de los bronquios y las arterias (BA) en la TC de tórax. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la SSH sobre el engrosamiento y el ensanchamiento de la pared bronquial mediante el análisis de BA. El análisis mostró un impacto positivo del SSH inhalada en la luz bronquial y el grosor de la pared, pero ningún efecto del tratamiento en la progresión del ensanchamiento bronquial durante 48 semanas<sup>15</sup>. En otro estudio del 2023, los autores concluyeron que no están muy seguros de si el uso regular de SSH nebulizada en adultos y niños mayores de 12 años con FQ produce una mejora en la función pulmonar después de cuatro semanas. La solución salina hipertónica mejoró modestamente el IAP en niños menores de seis años. La SSH parece ser un complemento eficaz de la fisioterapia durante las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar en adultos. Sin embargo, para los resultados evaluados, la certeza de la evidencia varió de muy baja a baja en el mejor de los casos, según los criterios GRADE<sup>16</sup>.

En Venezuela, a pesar que se han detectado más de 500 pacientes con FQ, existen pocos estudios que evalúen el valor terapéutico de la SSH. Solo se han reportado dos estudios que comparan concentraciones de solución salina hipertónica al 3,5 y 7 % como fluidificantes, realizados con la solución hipertónica de preparación intrahospitalaria a grandes volúmenes<sup>16,17</sup>. Considerando



que este tipo de solución es susceptible de colonizarse en el hogar del paciente con gérmenes por su alta manipulación, su influencia sobre la disminución de la densidad bacteriana puede alterarse por dicha manipulación. Estos hechos sirvieron de base para la realización del presente estudio que pretende determinar la eficacia terapéutica de la SSH al 3,5% y 7% en viales estériles, sobre la evolución clínica, colonización bacteriana y función pulmonar de los pacientes que acuden a la Unidad de Fibrosis Quística de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, cuyos objetivos específicos incluyeron: determinar los cambios clínicos y radiológicos según Score de Shwachman Kulzicky, identificar los cambios en la densidad bacteriana y describir los cambios espirométricos con el uso de SSH al 3,5% y 7% al inicio y a los 3 meses del tratamiento.

### PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo descriptivo, comparativo; longitudinal y prospectivo; el cual se llevó a cabo en la Unidad de fibrosis quística de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el periodo comprendido entre Septiembre 2022 y Enero del año 2023. La muestra estuvo conformada por 35 pacientes con diagnóstico de FQ, previo consentimiento informado, que cumplieron los criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de FQ por test de sudor y/o estudio genético, mayores de 5 años, sin exacerbación. Se tomó como criterio de exclusión: pacientes que hubiesen recibido solución hipertónica tipo Hypersal® en viales, previo al estudio. Todos los pacientes cumplieron terapia nebulizada con SSH (Hypersal® solución para inhalación al 3,5% para menores de 7 años y al 7% para mayores de 7 años en viales de 4 ml), en una dosis de 4 ml cada 12 horas durante un periodo de 3 meses, administrada a través de nebulizadores LC plus PARI® reutilizable autorizados por la CFF. Tanto los viales de Hypersal® como las pipetas nebulizadoras fueron donadas por empresa privada. Todos los pacientes durante el estudio recibieron Salbutamol a dosis de 0,10 mcg/Kg de peso 20 minutos previos a la nebulización con SSH. Se aplicó el score de Shwachman y Kulzicky a los pacientes al inicio y al transcurrir 3 meses de la terapia con la SSH. Según el puntaje obtenido se clasificó la condición clínica del paciente en: Normal, severidad leve,

moderada y grave.

Se realizó determinación bacteriológica de esputo en medios de Agar biplaca CNA/Mc Conkey, determinando densidad bacteriana a través de detección de Unidades formadoras de Colonias (UFC) para establecer estado de colonización. Se midió la función pulmonar mediante espirometro ultrasónico (Schiller Spiroscout® Germany) utilizando clip nasal y boquillas individuales Spirette con filtro espiratorio y tomando medidas de bioseguridad por realizarse en momentos de pandemia. Se midieron los cambios de Flujo y Volumen, y se registraron parámetros de VEF<sub>1</sub>, CVF, relación VEF<sub>1</sub>/CVF con determinación de Z score. Los valores se registraron antes y después del tratamiento. Todos los efectos adversos fueron registrados.

Para el análisis estadístico, los datos fueron procesados con el programa SSPS 2.0. Los resultados fueron expresados con medidas de tendencia central, frecuencias absolutas y relativas. Para comparación de variables numéricas se utilizó *t* de student con una significancia estadística de  $p < 0,05$ . La diferencia de UFC antes y después de SSH se compararon mediante la prueba de Mc Nemar. Se utilizó la prueba *t* de Student para analizar la diferencia entre medias como VEF<sub>1</sub> y CVF. Para el análisis de variables no paramétricas se utilizó las pruebas de Wilcoxon.

### RESULTADOS

Se estudiaron un total de 35 pacientes que acudieron a la Unidad de Fibrosis quística de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera obteniéndose una distribución como se detalla en la Tabla 1.

**Tabla 1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO**

EDAD	F		M		Total	
	F	%	F	%	F	%
Preescolares	2	5,72	4	11,42	6	17,14
Escolares	8	22,87	3	8,57	11	31,44
Adolescentes	3	8,57	3	8,57	6	17,14
Adultos	6	17,14	6	17,14	12	34,28
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>53,30</b>	<b>16</b>	<b>45,70</b>	<b>35</b>	<b>100,00</b>



En el grupo pediátrico estudiado predominaron los pacientes escolares (31,44%) sin embargo en la totalidad de la muestra predominaron los adolescentes y adultos en más del 50% con ligero predominio del sexo femenino (53,30%).

**Tabla 2.** Score clínico al inicio y 3 meses de tratamiento con solución salina hipertónica

PUNTAJE DE SCORE CLINICO						T	P*
INICIO			3 MESES				
X±DE	min	max	X±DE	min	max		
73.58±8.72	60	88	89,67	84	96	9,62	<0,001

\*p: significancia obtenida por t de student.

Los pacientes presentaron una puntuación promedio de 73,58 en el Score clínico al inicio de tratamiento lo cual corresponde a clasificación de Severidad Leve, y al final del tratamiento presentaron un score promedio 89,67 lo cual indica en score estado clínico Normal, con una diferencia estadísticamente significativa respecto al score clínico utilizado a los 3 meses de tratamiento (p < 0,001).

**Tabla 3.** Gérmenes aislados en cultivo de esputo antes y después de 3 meses de tratamiento con SSH

Germen aislado	UFC*	MOMENTO DE TRATAMIENTO			
		Inicio		3 meses	
		F	%	F	%
<b>Negativos</b>		<b>12</b>	<b>34,29</b>	<b>24</b>	<b>68,58</b>
<b>Positivos</b>		<b>23</b>	<b>65,71</b>	<b>11</b>	<b>31,42</b>
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	> 100.000 UFC	6	20,00	1	8,33
	<100.000 UFC	9	30,00	6	50,00
<i>Staphylococcus aureus</i>	>100.000 UFC	5	16,66	-	-
	<100.000 UFC	2	6,66	3	25,00
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>100.000 UFC	1	3,33	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	>100.000 UFC	2	6,66	-	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	>100.000 UFC	1	3,33	-	-
Complejo <i>Burkholderia cepacia</i>	>100.000 UFC	1	3,33	-	-
	<100.000 UFC	-	-	1	8,33
<i>Citrobacter freundii</i>	>100.000 UFC	1	3,33	-	-
<i>Aspergillus fumigatus</i>	>100.000 UFC	1	3,33	-	-
<i>Candida albicans</i>	>100.000 UFC	1	3,33	1	8,33
<b>Total aislados</b>		<b>30</b>		<b>12</b>	<b>100,00</b>

Se realizaron 35 cultivos de esputo al inicio y a los 3 meses del estudio, de los cuales 12 fueron negativos. Del grupo de pacientes con resultado positivo se aislaron al principio del tratamiento 30 gérmenes, predominando *Pseudomona aeruginosa* seguida de *S. aureus*. Se apreció en todos los grupos que al final de tratamiento hubo una disminución de las UFC en casi todos los gérmenes aislados o no se reportaron gérmenes.

**Tabla 4.** Cambios en la densidad bacteriana (UFC) de *P. aeruginosa* al inicio y 3 meses de tratamiento con SSH

Contaje de <i>Pseudomona</i> UFC	3 MESES		TOTAL	p*
	>100.00UFC	<100.000 UFC		
<b>INICIO</b>				
>100.000 UFC	1	14	15	0,001
< 100.000 UFC o ausente	0	20	20	
<b>TOTAL</b>	1	34	35	

\*p Significancia estadística por Prueba de Mc Nemar

En general, la SSH disminuyó significativamente la concentración de UFC de *Pseudomonas aeruginosa* en el esputo de los pacientes, mostrando un cambio estadísticamente significativo para los pacientes que tenían un valor elevado de UFC (>100.000 UFC) al inicio del tratamiento.

**Tabla 5-** Valores espirométricos al inicio y 3 meses de tratamiento con solución salina Hipertónica

\*P significancia por prueba de Wilcoxon.

Grupo Etario	Valores Espirométricos INICIO				Valores Espirométricos 3 MESES				P* Z score VEF1				
	CVF (% Pred*)		VEF1 (% Pred*)		z SCORE VEF1		CVF (% Pred*)			VEF1 (% Pred*)		z SCORE VEF1	
	X	DE	X	DE	X	DE	X	DE		X	DE	X	DE
6-12 a.	84.16	26.28	80.16	32.26	1.50	1.68	87.16	25.18	83.40	31.16	1.40	1.38	0,93
13-17 a.	73.75	2.62	68.50	22.18	-1.65	21.31	91.70	1.52	79.50	13.09	-1.05	19.41	0,003
>18 a.	71.36	30.18	48.18	32.14	-3.82	2.17	72.45	28.18	68.12	30.16	-1.69	2.21	0,001

En los estudios espirométricos realizados en menores de 12 años no se observaron cambios porcentuales notables en CVF y VEF1 y cuando se estableció comparación entre el Z score de inicio y final no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, en el grupo de adolescentes y adultos se



encontró una diferencia significativa en los valores de z score de VEF1 ( $p < 0,005$ ).

**Tabla 6.** Efectos secundarios asociados al Uso de solución hipertónica

EFECTO SECUNDARIO	TOTAL	
	F	%
INCREMENTO DE LA TOS	5	14,28
BRONCOCONSTRICCIÓN	3	8,58
EPISTAXIS	1	2,86
SIN EFECTOS SECUNDARIOS	26	74,28
TOTAL	35	100

En cuanto a los efectos secundarios, solo nueve (9) pacientes presentaron efectos adversos, predominando la tos en el 14,28% de los pacientes estudiados, seguida de broncoconstricción en 3 pacientes, mientras que el 74,28% de los pacientes no presentó efectos secundarios.

### DISCUSION Y CONCLUSIONES

Con el desarrollo de las nuevas terapias, como la triple combinación moduladora, la evolución de los pacientes con FQ está cambiando considerablemente en el mundo. Sin embargo, en países como Venezuela, donde estas terapias no están disponibles, se requieren tratamientos de intervención temprana para prevenir o interrumpir la progresión del daño estructural, como fluidificantes de bajo costo que permitan el aclaramiento de la vía aérea, retrasar las infecciones y evitar el deterioro progresivo del pulmón.

Dentro de los pacientes evaluados predominaron los pacientes escolares en la población pediátrica lo que se relaciona con los estudios de metanálisis de Ullah et al en los que predominó este grupo etario.

A todos los pacientes se les aplicó el score Shwachman y Kulzicky y se evidenció que hubo una mejoría desde el punto de vista clínico en aquellos pacientes que utilizaron solución hipertónica aumentando el puntaje del score respecto al inicio y los 3 meses, lo cual concuerda con estudio de Dentice et al del 2015, en el

que participaron 132 pacientes adultos, los cuales evidenciaron una mejoría clínica significativamente mayor al recibir SSH<sup>10</sup>.

Diferentes ensayos clínicos han examinado el efecto del uso de solución salina hipertónica, del 3,5 al 7% utilizada durante 4 semanas, sobre los valores del VEF<sub>1</sub> en comparación con grupos de pacientes que recibieron solución salina isotónica (NaCl 0,9%). En el presente estudio se demostró un incremento significativo en los valores del VEF<sub>1</sub> (Z score) con resultados similares a los de Eng et al., donde se estudiaron 52 pacientes con FQ con enfermedad pulmonar de moderada a grave que recibieron SSH al 6% durante 2 semanas. Al final de este período, se observó un aumento significativo del VEF<sub>1</sub> en comparación con el grupo control ( $15,0 \pm 16,0\%$  vs  $2,8 \pm 13\%$ ,  $p 0,004$ ). Además, los pacientes informaron de una mejora subjetiva en los efectos beneficiosos de la fisioterapia respiratoria y una mayor tolerancia al ejercicio físico<sup>17</sup>. Por el contrario, Amin et al. no demostraron mejoras significativas en los parámetros espirométricos ni en la calidad de vida en 20 pacientes pediátricos con función respiratoria normal, tratados durante 4 semanas con solución hipertónica. El parámetro de mejora en los sujetos tratados estuvo representado por el índice de aclaramiento pulmonar (IAP) (diferencia de 1,16 puntos,  $p 0,016$ )<sup>18</sup>. En la mayoría de los ensayos se utilizó solución salina hipertónica después del tratamiento previo con broncodilatadores y como complemento de la fisioterapia torácica; en ambos casos esto puede ser importante para garantizar su eficacia. La SSH también debe inhalarse después de un broncodilatador de corta duración, porque previamente se ha establecido que esto es necesario para prevenir la broncoconstricción. Cuando se administra después de un broncodilatador, la solución salina hipertónica es una terapia económica y segura para las personas con FQ. la nebulización de SSH *antes de* la fisioterapia podría mejorar la limpieza de las vías respiratorias, mientras que su administración *después* de la fisioterapia podría reducir la tolerabilidad debido a una interacción más directa con el epitelio respiratorio que con la capa mucosa. Por el contrario, en el estudio venezolano de Ferreira<sup>16</sup> los valores espirométricos CVF, VEF1 y relación CVF/VEF1 no mostraron cambios a los 6 meses, ni cambios clínico significativos. Estos hallazgos estuvieron



relacionados por el uso de concentraciones bajas de solución hipertónica (3,5%) ya que los pacientes no contaban con nebulizadores adecuados para concentraciones más altas que garantizaran un ambiente de alta hipertonidad que fluidificara las secreciones.

En cuanto a la densidad bacteriana, se realizaron 35 cultivos de esputo al inicio y a los 3 meses de tratamiento, evidenciando que la *Pseudomona aeruginosa* se encontró dentro de los gérmenes predominantes (15 cultivos) demostrándose que con el uso de SSH se redujo significativamente las UFC a los 3 meses de tratamiento, lo cual concuerda con un estudio realizado recientemente el cual demostró la capacidad de la solución hipertónica al 7% para facilitar la expectoración en la edad pediátrica, especialmente en niños <11 años, facilitando la reducción de bacterias patógenas<sup>19</sup>. Por otro lado, el estudio de Echenique<sup>17</sup>, evidenció que el uso de SSH al 7% redujo el número de aislamientos bacterianos a los 6 meses de tratamiento, demostrándose que a largo plazo, la mejora de la función mucociliar puede reducir la carga bacteriana y la inflamación crónica de las vías respiratorias.

En relación con los efectos secundarios atribuibles a la SSH, solo nueve pacientes presentaron eventos adversos, predominando la tos, lo que concuerda con diversos estudios donde se ha demostrado que no hay diferencias en la tasa de eventos adversos, aunque la broncoconstricción aguda sigue siendo un posible hallazgo después de la administración de SSH. Una revisión reciente, sugiere que el momento de la inhalación hace poca o ninguna diferencia en la función pulmonar<sup>20</sup>. Sin embargo, la inhalación antes o durante las técnicas de eliminación de las vías respiratorias puede maximizar la eficacia y la satisfacción percibida por el paciente. La entrega por la mañana puede aumentar la tos durante la escuela o el trabajo, mientras que la administración nocturna podría inducir alteraciones del sueño.

En conclusión, este estudio demuestra que la solución hipertónica en viales estériles puede recomendarse por su efecto favorable en la mejoría del Score clínico y reducción del aislamiento de cultivos positivos en

pacientes con infección bacteriana respiratoria. Igualmente, mejoró significativamente la función pulmonar en pacientes mayores de 12 años después de 3 meses de tratamiento, aunque al igual que otros estudios clínicos demostró que no aporta cambios significativos en pacientes de menor edad, posiblemente relacionado a mayor tendencia a hiperreactividad cuando la vía aérea es más pequeña. Considerando su menor costo sobre otros fluidificantes usados en FQ, puede resultar una herramienta beneficiosa y más económica para estos pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev.* 2006;86(1):245–278.
2. Henke MO, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8(1):24–29.
3. Mogayzel PJ, Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiladis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187 (7):680–689.
4. Castellani C, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cystic Fibros.* 2018; **17** (2): 153–178.
5. Schluter et al. Lung function in children with cystic fibrosis in the USA and UK: a comparative longitudinal analysis of national registry data. *Thorax* 2022;77:136–142.
6. Ullah et al. Efficacy of hypertonic saline versus isotonic saline among children with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *J Respir Ther.* 2023;59: 1–7.
7. **Bell SC, et al.** The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lanceta Respir Med.* **2020**;8:65–124.
8. Ratjen F, Davis S, Stanojevic S et al. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019;7: 802–809.
9. **Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S, Johnson R, Kronmal R, Davis SD** Inhaled Hypertonic Saline in Infants and Children Younger Than 6 Years With Cystic Fibrosis The ISIS Randomized Controlled Trial. *JAMA.* **2012**; 307 (21): **2269–2277.**
10. Dentice et al. A randomised trial of hypertonic saline



during hospitalisation for exacerbation of cystic fibrosis. *Thorax* 2016;71:141–147.

11. Nenna et al Effects of inhaled hypertonic (7%) saline on lung function test in preschool children with cystic fibrosis: results of a crossover, randomized clinical trial. [Ital J Pediatr.](#) 2017;43:60.

12. Ratjent et al. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2019 Sep;7(9):802-809.

13. Donaldson S et al. A four week trial of hypertonic saline in children with mild cystic fibrosis lung disease: Effect on mucociliary clearance and clinical outcomes. *Journal of Cystic Fibrosis* 19 (2020) 942–948.

14. Tiddens H et al. The effect of inhaled hypertonic saline on lung structure in children aged 3–6 years with cystic fibrosis (SHIP-CT): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet* 10 (2022) 669-678.

Chen et al. Automatic bronchus and artery analysis on chest computed tomography to evaluate the effect of inhaled hypertonic saline in children aged 3-6 years with cystic fibrosis in a randomized clinical trial *Cyst Fibros.* 2023 Sep;22(5):916-925.

16. Ferreira M, Eficacia terapéutica de solución hipertónica al 3.5% y Dornase alfa sobre la evolución clínica y espirométrica en pacientes con fibrosis quística mayores de 5 años en la unidad de fibrosis quística. Ciudad hospitalaria “Dr Enrique tejera”. Trabajo de especialización presentado para optar al título de Especialista en Neumonología Pediátrica. Valencia: Universidad de Carabobo; 2016.

17. Echenique Y. Eficacia terapéutica de la solución salina hipertónica al 3,5% y al 7% sobre la evolución clínica y espirométrica en pacientes con fibrosis quística. Unidad Funcional de Fibrosis Quística. Ciudad hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Valencia. estado Carabobo. Trabajo de especialización presentado para optar al título de especialista en neumonología pediátrica. valencia: Universidad de Carabobo; 2018.

18. Amin R, Subbarao P, Jabar A, Balkovec S, Jensen R, Kerrigan S, Gustafsson P, Ratjen F. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax.* 2010;65(5):379–383

19. Ferreira ACM, Marson FAL, Cohen MA, Bertuzzo CS, Levy CE, Ribeiro AF, Ribeiro JD. Hypertonic saline as a useful tool for sputum induction and pathogen detection in cystic fibrosis. *Lung.* 2017;195(4):431–439

20. Elkins M, Dentice R. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2:

