
USO DE SOLUCIONES SALINAS HIPERTONICAS INHALADAS PARA RESTAURAR LA HIDRATACION SUPERFICIAL DE LA VIA AEREA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA

Diego Armando Fraga Betancur, Julio César Baez, Juan Marcelo Reyes,
Dr. Mario Antonio Sussini

Médico Cirujano. Especialista en Neumonología. Jefe de Trabajos Prácticos, Cátedra VI de Medicina, Facultad de Medicina, UNNE.

RESUMEN

La Fibrosis Quística es una enfermedad genética que altera la función de las glándulas exocrinas determinando la formación de secreciones poco hidratadas y espesas. El resultado final a nivel pulmonar es un déficit en la función de limpieza y evacuación mucociliar, con la consecuente acumulación de moco en las vías aéreas y desarrollo de complicaciones, principal causa de morbilidad en estos pacientes. El tratamiento actual comprende sólo medidas de sostén y la inhalación de solución salina hipertónica se presenta como opción terapéutica para mejorar el clearance mucociliar. Para analizar sus propiedades y eficacia se revisaron artículos, obtenidos en la base de datos MEDLINE y revistas, y textos de medicina y patología. Las diferentes publicaciones revisadas documentan que la depleción del líquido superficial de la vía aérea es la clave patogénica en la enfermedad pulmonar por Fibrosis Quística. Las soluciones hiperosmolares actuarían restaurando su hidratación y volumen con el consiguiente incremento en el clearance mucociliar y mejora en la función pulmonar. En conclusión, las inhalaciones con solución salina hipertónica, precedidas de un broncodilatador, han demostrado ser eficaces, seguras y económicas y podría ser una terapia adicional para su uso a corto y largo plazo en pacientes con enfermedad pulmonar por Fibrosis Quística.

ABSTRACT

THE USE OF INHALED HIPERTONIC SALINE TO RESTORE THE AIRWAY SURFACE LIQUID IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS.

Cystic Fibrosis is a genetic disorder characterized by the alteration in function of exocrine glands which determines the presence of low hydrated and thick secretions. The final result at the level of pulmonary tract is determined by a deficit in clearance and mucociliary functions, with the consequent mucus retention in the airway and development of complications, which represent the main cause of morbidity and mortality of these patients. The actual treatment includes only support measures, and the inhalation of hypertonic saline is proposed as a therapeutic option to improve mucociliary clearance. In order to analyze its properties and efficacy, there were reviewed publications obtained from MEDLINE database, and journals and textbooks of medicine and pathology. It was found that publications document that depletion of airway surface liquid represents the pathogenic key in pulmonary cystic fibrosis. Hyperosmolar salines would actuate by restoring hydration of airway and its liquid volume, with the corresponding increase of mucociliary clearance and improvement in pulmonary function. In conclusion, inhalation of hypertonic salines preceded by a bronchodilator, have been shown to be effective, safe and inexpensive and could be an additional therapy for use in the short and long terms in patients with pulmonary manifestations of cystic fibrosis.

INTRODUCCION

La **Fibrosis Quística** (FQ, también conocida como *mucoviscidosis*, *enfermedad fibroquística del páncreas* o *enfermedad del beso salado*) es la patología genética mortal más frecuente en la raza blanca ^(1,2), y es consecuente a distintos tipos de mutaciones que afectan el gen denominado “Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística”, o **CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). ^(1,2,3) Este gen codifica una proteína de igual nombre, la que regularía el pasaje de cloro a través de la membrana plasmática de diferentes células dada su capacidad de actuar como canal para dicho anión.

La clave patogénica de la FQ residiría en los defectos de expresión y/o función de la pro-

teína CFRT en las membranas plasmáticas de células de las glándulas exocrinas del organismo, lo que ocasionaría una alteración significativa en el transporte de los iones cloruro (Cl⁻), y, secundariamente, de sodio (Na⁺). Esto explicaría, al menos en parte, por qué los hallazgos clínicos reflejan **afectación glandular exocrina** a nivel multisistémico, caracterizados por infección bacteriana crónica de las vías aéreas y los senos paranasales, maldigestión de las grasas debida a insuficiencia pancreática exocrina, infertilidad masculina por azoospermia obstructiva y elevadas concentraciones de cloruro en el sudor. ^(1,2)

Las complicaciones pulmonares constituyen la principal causa de disminución de la calidad de vida y de muerte en los pacientes con FQ.

⁽¹⁾ Por esta razón, se han ensayado distintas

opciones terapéuticas, destinadas fundamentalmente a mejorar la limpieza (y evacuación) de la vía aérea, erradicar o suprimir el crecimiento bacteriano y atenuar la inflamación. Aunque estas estrategias han mejorado la calidad y cantidad de vida de los pacientes, constituyen sólo medidas “sintomáticas” o “de sostén”.

OBJETIVOS

La presente revisión tuvo por objeto localizar y analizar publicaciones que hagan referencia sobre los mecanismos determinantes de las complicaciones respiratorias y sobre el uso de soluciones salinas hipertónicas (SSH) administradas mediante inhalación como alternativa terapéutica, incluyendo su mecanismo de acción, factibilidad, eficacia, seguridad, posología, comparación con otras posibilidades terapéuticas, etc.

METODO DE LOCALIZACION, SELECCION Y EVALUACION DE ESTUDIOS PRIMARIOS

Se realizó una búsqueda electrónica en la base de datos MEDLINE, con la asistencia del buscador específico PUBMED disponible en la misma. El rastreo se restringió al período comprendido entre los últimos cinco años (2001-2006), utilizándose como palabras claves las siguientes: *fibrosis quística* (cystic fibrosis), *mucoviscidosis*, *soluciones salinas hipertónicas* (hypertonic saline), *agentes hipertónicos* (hypertonic agents), *tratamiento de la fibrosis quística* (treatment of cystic fibrosis), y *opciones terapéuticas para la fibrosis quística* (therapeutic options for cystic fibrosis). Se limitó la búsqueda a publicaciones de tipo metaanálisis, ensayo clínico, revisión y editoriales, en idiomas Inglés, Español y Francés. Posteriormente, se efectuó la búsqueda de los mismos en las hemerotecas de la Facultad de Medicina de la UNNE y del Instituto de Cardiología “Juana F. Cabral” (Corrientes, Argentina). Se consultó, además, en la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la UNNE (Corrientes, Argentina), en las últimas ediciones de libros clásicos de Medicina y Patología los capítulos que versaran sobre FQ.

La redacción final de la revisión se hizo conforme a los lineamientos sugeridos por la VI Cátedra de Medicina de la Facultad de Medicina de la UNNE, y las referencias bibliográficas fueron citadas según los “*Requisitos Uniformes para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas*” del *International Committee of Medical Journal Editors*.

DESARROLLO Y DISCUSION

La complicación respiratoria es la responsable de la mayor proporción de morbilidad en pacientes con Fibrosis Quística (FQ) y,

junto con la malabsorción, la forma más frecuente de presentación. La padecen más del 95% de los pacientes, aunque los grados de afectación son variables, en forma de cuadros sinusoidales, infecciones respiratorias bajas repetidas, bronquiolitis, obstrucciones bronquiales y bronquiectasias. El deterioro del aparato respiratorio es lento, pero progresivo e irreversible y marca el pronóstico de la enfermedad. El tratamiento del compromiso respiratorio es de sostén y consiste en tratar de evitar la enfermedad consecuentemente y disminuir el daño pulmonar irreversible. Las bases generales consisten en medidas de prevención, mediante un régimen de vacunación completa y medidas de cuidado ambiental; aerosolterapia, como vehículo de diferentes medicaciones, antibióticos, broncodilatadores, SSH, desoxirribonucleasa recombinante humana (ADNasa rh) y otros mucolíticos; kinesioterapia; antibióticos y antiinflamatorios.

El volumen y la composición del líquido superficial de la vía aérea (ASL, airway surface liquid) cumplen un rol importante en la defensa pulmonar. La “hipótesis de volumen” explica que éste es regulado en forma isotónica por transporte activo de iones para mantener un eficiente mecanismo en el clearance de moco como medio primario en la defensa pulmonar.^(6,7) En el epitelio de las vías respiratorias, la afectación de la proteína CFRT da lugar a la pérdida o disminución de la secreción de Cl⁻ hacia la vía aérea, con la acumulación del mismo en el medio intracelular. Ello incrementaría la absorción activa de Na⁺, el cual, al ingresar a la célula, ocasiona una movilización de moléculas de agua en igual sentido. Por consiguiente hay **disminución del grado de hidratación y depleción del ASL**, con la formación de un moco espeso, viscoso y muy adherente, lo que dificulta la eliminación normal por la actividad mucociliar (clearance) y por la tos y obstruye la vía aérea distal y los conductos secretores de las glándulas submucosas. Los tapones mucosos así generados inducen la hipertrofia de las glándulas obstruidas y se constituyen en verdaderos “*caldos de cultivo*” para determinadas bacterias, ocasionando un proceso inflamatorio recurrente con un intenso infiltrado neutrofílico, que luego se cronifica. De esta manera se establece un círculo vicioso de difícil resolución, que incrementa la retención mucosa de las vías aéreas distales de los pacientes con FQ y determina un daño pulmonar irreversible.^(2, 8)

Las SSH empleadas están compuestas por cloruro de sodio disuelto en agua destilada. Su uso en forma de inhalaciones ha mostrado mejorar el clearance mucociliar in vitro e in vivo.⁽⁸⁾ Los mecanismos postulados incluyen los siguientes:

a) La SSH induce un flujo osmótico de agua hacia dentro de la capa de moco, rehidratándolo y mejorando el clearance mucociliar.

b) En la infección crónica, las macromoléculas de mucina desarrollan cargas negativas fijas. La SSH reacciona con éstas últimas y reduce la repulsión. Los subsecuentes cambios conformacionales llevan a una mayor compactación de las macromoléculas del moco que promueven un clearance efectivo.

c) La SSH rompe los enlaces iónicos dentro del gel mucoso y reduce la viscosidad y elasticidad.

d) Las SSH son irritativas, actuando como estímulo para la tos.⁽⁹⁾

Por estos principios, las inhalaciones de soluciones salinas hipertónicas se han utilizado como método no invasivo para inducir y obtener esputo que permitan su posterior estudio y el diagnóstico en diversas enfermedades de la vía aérea (Pneumocystis Carinii en HIV, Asma, EPOC, TBC, Ca pulmón, FQ).⁽¹⁰⁾

Estudios a corto plazo en pacientes con fibrosis quística, mostraron que la nebulización con SSH incrementó el clearance mucociliar y mejoró la función pulmonar. Así mismo, las SSH inhaladas incrementaron rápidamente el clearance en pacientes con asma moderada, bronquiectasia, estando este efecto en relación a la concentración de la solución inhalada.⁽¹¹⁾ En concentraciones al 7%, cuatro veces por día, durante dos semanas, mejoró significativamente la tasa de clearance mucociliar y la función pulmonar en pacientes con FQ.⁽⁶⁾ Sin embargo no se podía respaldar su uso como tratamiento de rutina en esta enfermedad.

Se ha propuesto también, el uso combinado de SSH y un bloqueante de los canales de sodio (amiloride), esperando una mayor respuesta positiva. Sin embargo las inhalaciones de SSH al 7%, cuatro veces por día, previo tratamiento con amiloride, mostró un menor incremento en las tasas del clearance y no mostró una diferencia significativa en la mejoría de la función pulmonar.⁽¹²⁾

Se realizaron ensayos con otros agentes osmóticos y se los comparó con las SSH. El manitol puede actuar como un agente osmótico no iónico alternativo para incrementar la hidratación de las secreciones de la vía aérea. Este efecto ha sido demostrado en pacientes con bronquiectasia, quienes mejoraron su calidad de vida con inhalaciones de 400 mg dos veces por día durante dos semanas.⁽⁸⁾ En un estudio piloto, la eficacia clínica del manitol (300 mg de polvo seco inhalado) demostró un similar incremento en la función pulmonar (FEV1) al compararlo con 6% de SSH. Cabe considerar que, al igual que esta última, el manitol puede

desencadenar un efecto broncoconstrictor. En resumen, el manitol mejora clearance mucociliar en bronquiectasia, así como en FQ, asma y en sujetos normales y representa una opción como agente mucolítico en pacientes con FQ.⁽¹¹⁾

La droga de eficacia comprobada en la mejoría del clearance mucociliar en pacientes con FQ, es la ADNasa rh. Su uso diario es un tratamiento demostrado pero costoso, apareciendo la SSH (7%) y ADNasa rh a días alternos como una alternativa más económica, aunque no todos los pacientes mejoran con el tratamiento. El tratamiento diario con ADNasa rh por 3 meses ha demostrado ser un buen predictor de respuesta a un año. Sin embargo, no hay datos que permitan predecir la respuesta a un menor período de tiempo. Suri y col.⁽¹³⁾ compararon el uso diario y alterno de ADNasa rh y las inhalaciones con SSH y su respuesta predictiva a tres meses. La respuesta de la función pulmonar a las drogas a 6 semanas resultó ser altamente predictiva de respuesta a 3 meses. Hubo evidencia de que la respuesta a la SSH fue más baja en los pacientes con una función pulmonar más deteriorada, lo que podría limitar su uso sólo en aquellos que no han desarrollado lesiones pulmonares extensas, es decir, en las etapas iniciales de la enfermedad.

En otro estudio de revisión se analizaron todos los ensayos que valoren los efectos de SSH, comparándolo con placebo, mucolíticos y otros tratamientos que mejoren el clearance. Se revisaron aquellos con un régimen de dosis de cualquier duración, en personas con FQ de cualquier edad y severidad. El resultado arrojó dos ensayos a corto plazo que demostraron que las SSH inhaladas incrementaron el clearance mucociliar en comparación al grupo control. Otros cuatro ensayos demostraron una mejoría en la función pulmonar en relación al grupo control que recibió placebo, valorando el volumen de expiración forzada en un segundo y la capacidad vital forzada (VEF1- CVF). Dos estudios posteriores compararon SSH con ADNasa rh. El primero, con una duración de tres semanas, no mostró diferencia significativa, pero el segundo, realizado durante 12 semanas, mostró un mayor incremento VEF1 con ADNasa rh en comparación con SSH en pacientes con enfermedad pulmonar moderada a severa. No fueron notificados eventos adversos serios. En conclusión, la nebulización con SSH mejora el clearance mucociliar en ensayos clínicos a corto tiempo y aparenta incrementar la función pulmonar comparado al grupo control. En relación con la ADNasa rh, es menos efectiva después de los tres meses. Hasta aquí no hubo evidencia suficiente para respaldar el uso de SSH como tratamiento de rutina en FQ.

Un ensayo clínico a largo plazo realizado por Elkins y col. ⁽¹⁴⁾ demostró que las inhalaciones de 4 ml de soluciones salinas al 7% dos veces por día durante 48 semanas, previa administración de un broncodilatador, tuvieron efectos positivos sobre la enfermedad pulmonar por FQ. Los pacientes seleccionados presentaban enfermedad estable y tenían como mínimo 6 años de edad. Durante el estudio se continuó la terapéutica estándar. Los resultados mostraron una moderada mejoría en la función pulmonar entre los pacientes tratados con SSH en comparación con el grupo control, que recibió solución salina al 0,9%. Además, el grupo tratado con SSH mostró una marcada reducción en la frecuencia de las exacerbaciones pulmonares, sobre todo durante los tres primeros meses de tratamiento. Este estudio representa la primera evidencia de la eficacia de las SSH a largo plazo.

Es importante considerar que la restauración del ASL por SSH, puede ocurrir sólo en áreas no obstruidas por tapones mucosos. Las áreas pulmonares más afectadas podrían no beneficiarse con este tratamiento, lo que explicaría la respuesta escasa en pacientes con enfermedad pulmonar grave o severa. Su uso debería instaurarse tempranamente, antes de que el moco pueda acumularse extensivamente en el pulmón. Además, las gotas aerosolizadas de soluciones tienen tendencia a depositarse en las regiones centrales del pulmón, lo que hace menos probable su llegada, en una cantidad considerable, a la pequeña vía aérea.

Las soluciones que presenten una mayor o menor osmolaridad que el medio presente en la vía aérea, causan irritación y, por consiguiente, broncoconstricción. Esta reacción puede presentarse con las inhalaciones de SSH, por lo que se recomienda un tratamiento previo con un broncodilatador.

Las inhalaciones de SSH presentan un gusto displacentero y provocan tos. Esto, sumado al tiempo que debe invertirse e incorporarse a la rutina diaria del paciente, puede limitar la aceptación por parte del mismo y por lo tanto su cumplimiento a largo plazo.

CONCLUSION

La FQ es una enfermedad para la que actualmente sólo se existe un tratamiento sintomático, dirigido a evitar el desarrollo de complicaciones y mejorar la calidad de vida del paciente. Esto es posible mediante el conocimiento de los mecanismos que determinan la afección exócrina y sus complicaciones. En la enfermedad pulmonar por FQ, las inhalaciones de SSH, previa administración de un broncodilatador, ofrecen una nueva estrategia terapéutica, de acción comprobada y económica, que

no corrige la anormalidad de fondo sino que actúa sobre las consecuencias de un clearance mucociliar defectivo. Éstas, en general, incrementan el clearance mucociliar y mejoran la función pulmonar, administradas tanto a corto como a largo plazo. El uso diario de ADNasa rh es un tratamiento demostrado pero caro, que mejora el clearance mucociliar. Es improbable que la SSH reemplace a la ADNasa rh, pero podría ser una terapia adyuvante, segura y efectiva para pacientes con FQ. La respuesta a las diferentes drogas presenta una alta variabilidad individual, por lo que la aproximación terapéutica debe tratar cada caso en forma particular.

BIBLIOGRAFIA

1. Schofield D, Cotran RS. Enfermedades durante la lactancia y la niñez. En: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Patología estructural y funcional. 5ª Ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1995: 479-517.
2. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med 2005; 352:1992-2001.
3. Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis? N Engl J Med 2002; 347(6):439-442.
4. Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. N Engl J Med. 2006; 354(3):291-3.
5. Robertson CF. How do we choose a therapeutic regimen in cystic fibrosis? Thorax 2002; 57(10):839-840.
6. Tarran R, Grubb BR, Gatzky JT, Davis CW, Boucher RC. The relative roles of passive surface forces and active ion transport in the modulation of airway surface liquid volume and composition. J Gen Physiol 2001;118:223-36.
7. Matsui H, Davis CW, Tarran R, Boucher RC. Osmotic water permeabilities of cultured, well differentiated normal and cystic fibrosis airway epithelia. J Clin Invest 2000; 105:1419-27.
8. Daviskas E, Anderson SD. Hyperosmolar agents and clearance of mucus in the diseased airway. J Aerosol Med. 2006 Spring;19(1):100-9.
9. Wallis C. Mucolytic therapy in cystic fibrosis. Journal of the Royal Society of Medicine 2001; 94: 17-23
10. Scheicher ME, Terra Filho J, Vianna EO. Sputum induction: review of literature and proposal for a protocol. Sao Paulo Med J. 2003 Sep 1;121(5):213-9.
11. Daviskas E, Robinson M, Anderson SD, Bye PT. Osmotic stimuli increase clearance of mucus in patients with mucociliary dysfunction. J Aerosol Med. 2002 Fall;15(3):331-41.
12. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and Lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. N Engl J Med. 2006 Jan 19;354(3):241-50
13. Suri R, Metcalfe C, Wallis C, Busg A. Predicting response to rhDNase and hypertonic saline in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2004 Apr; 37(4):305-10.
14. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, Belousova EG, Xuan W, Bye PT. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 2006 Jan 19;354(3):229-40.
15. Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, et al. Effects of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. Thorax 1997;52:900-3.
16. Kastelik JA, Aziz I, Morice AH. Sputum induction in young cystic fibrosis patients. Eur Respir J 2001;17:832