

TEMAS DE REVISIÓN

Solución salina hipertónica en el tratamiento de la enfermedad pulmonar en fibrosis quística

Treatment of cystic fibrosis pulmonary disease with hypertonic saline solution

Manuel Arteta ¹

RESUMEN

La fibrosis quística es una enfermedad multisistémica con afección predominante de vías respiratorias. La causa predominante de morbi-mortalidad es el compromiso respiratorio. Uno de los fenómenos fisiopatológicos primarios en fibrosis quística es la depleción de la capa líquida de la superficie de las vías respiratorias. La enfermedad pulmonar se debe a la incapacidad del epitelio de las vías respiratorias para mantener hidratada su superficie. La causa fundamental del daño pulmonar es la obstrucción de bronquios y bronquiolos por secreciones espesas, infección endobronquial y enfermedad obstructiva progresiva. El mecanismo de acción de la solución salina hipertónica sería la restauración de la capa de líquido superficial del epitelio respiratorio por medio de la introducción de un gradiente osmótico en la superficie de las vías respiratorias. La presente revisión enfoca el uso de la solución salina hipertónica, y nos da la oportunidad de revisar un aspecto fundamental de la fisiopatología de la enfermedad y entender la importancia relativa de una de las terapias menos costosas en el manejo crónico de enfermedad pulmonar en fibrosis quística.

Palabras clave: Fibrosis quística, solución salina hipertónica

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a multisystemic disease that predominantly affects the airways. The main cause of morbidity and mortality is the respiratory compromise. The depletion of the airway surface liquid is felt to be one of the main pathophysiologic events. The pulmonary disease is caused by the inability of the airways to keep their surface hydrated with airway plugging, infection and progressive

to discuss a fundamental pathophysiologic aspect of the disease and understand the relative importance of one of the less expensive therapies for the pulmonary disease in cystic fibrosis.

Key words: Cystic fibrosis, hypertonic saline solution.

INTRODUCCION

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva causada por una mutación en el cromosoma 7 del gen que codifica la proteína CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). Hasta la fecha se han identificado más de 1400 mutaciones patogénicas de este gen ⁽¹⁾. La proteína producida funciona como un canal de cloro ^(2,3) presente en la membrana citoplasmática de células epiteliales ⁽⁴⁾. Además de participar en la secreción de cloro, esta proteína tiene como función secundaria la regulación de la absorción de sodio en el epitelio bronquial ⁽⁵⁾, manteniendo así la homeostasis del volumen del líquido periciliar.

La FQ es una enfermedad multisistémica con afección predominante de vías respiratorias y el páncreas. La causa predominante de morbilidad y mortalidad en FQ es el compromiso respiratorio; por esta razón, la mayoría de intervenciones terapéuticas se han concentrado en disminuir la enfermedad broncopulmonar. La función pulmonar, específicamente el Flujo espiratorio en el primer segundo (FEV1), es un poderoso índice predictor de supervivencia ⁽⁶⁾. La expectativa de vida ha mejorado tremendamente en las pasadas 2-3 décadas a pesar de la falta de un tratamiento dirigido a la falla metabólica primaria; esta mejoría se debe, principalmente, a un mayor entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y a un tratamiento sistematizado. Actualmente, la expectativa de vida media en los Estados Unidos es de 36.9 años ⁽⁷⁾. La FQ tiene mayor prevalencia en la población caucásica, pero está presente en otros grupos raciales como poblaciones hispanas/latinas, negras y asiáticas.

En las vías respiratorias normales existe una capa líquida entre la superficie citoplasmática del epitelio respiratorio y la capa

¹ Médico Pediatra - Neumólogo Pediatra. Assistant Professor, University of Michigan. Pediatric Pulmonary Division

obstructive lung disease. The mechanism of action of hypertonic saline is felt to be the restoration of the airway surface liquid with the introduction of an osmotic gradient on the surface of the airways. This review focuses on the use of hypertonic saline because it gives us the opportunity

de moco superficial. Los cilios del epitelio respiratorio realizan su movimiento sincrónico en la capa líquida y mueven la capa de moco en sentido proximal, produciendo un transporte mucociliar óptimo que elimina elementos extraños, incluyendo microorganismos patógenos de la vía respiratoria. Uno de los fenómenos fisiopatológicos primarios en FQ es la depleción de la capa líquida de la superficie de las vías respiratorias^(8, 9), a causa de la incapacidad del CFTR defectuoso para controlar coordinadamente la absorción de sodio y secreción de cloro en el epitelio respiratorio. Esta depleción isotónica del líquido superficial del epitelio respiratorio produciría colapso de la zona ciliar y subsecuente inhabilidad para movilizar las secreciones endobronquiales. La enfermedad pulmonar en FQ se debe a la incapacidad del epitelio de las vías respiratorias para mantener hidratada su superficie. El transporte mucociliar se ve sumamente disminuido en las vías respiratorias deshidratadas con la consecuente adherencia del moco a la superficie de las mismas. La causa fundamental del daño pulmonar es la obstrucción de bronquios y bronquiolos por secreciones espesas y deshidratadas con la subsecuente infección endobronquial que produce una reacción inflamatoria piogénica, daño pulmonar irreversible y enfermedad obstructiva progresiva^(10, 11).

Tratamiento de la enfermedad pulmonar:

El régimen terapéutico habitual en el manejo de la enfermedad pulmonar en FQ consiste en medidas para optimizar la remoción de secreciones endobronquiales (fisioterapia respiratoria y alfa dornasa), disminuir la carga bacteriana que coloniza las vías respiratorias (antibióticos inhalados como tobramicina y colistin) y modular la respuesta inflamatoria (azitromicina e ibuprofeno)⁽¹²⁾. La adición más reciente a este régimen terapéutico es la solución salina hipertónica nebulizada.

El mecanismo de acción propuesto para el uso de la solución salina hipertónica es la restauración de la capa de líquido superficial del epitelio respiratorio por medio de la introducción de un gradiente osmótico en la superficie de las vías respiratorias de pacientes con FQ^(13, 14). Si la hipótesis de la depleción isotónica del líquido superficial del epitelio respiratorio en la patogénesis de FQ es correcta, esta sería la primera intervención terapéutica a gran escala que actuaría sobre la causa subyacente de la enfermedad pulmonar. El manejo de la infección e inflamación de las vías respiratorias está dirigido a contrarrestar el efecto posterior de dicha depleción.

En pacientes con FQ, la nebulización de solución salina hipertónica produce un incremento del transporte mucociliar e incrementa la expectoración de esputo⁽¹⁵⁾. Eng *et al.* llevaron a cabo un estudio para evaluar el efecto del uso de solución salina hipertónica en la función pulmonar de pacientes con FQ⁽¹⁶⁾. Estos investigadores estudiaron el efecto de 14 días de tratamiento con 10 ml de solución salina hipertónica al 6%

vía nebulizador ultrasónico dos veces al día en 58 pacientes, la mayoría en edad pediátrica que reportaron un incremento de 15% en FEV1 en el grupo que recibió tratamiento en comparación con un incremento de 2.8% en el grupo placebo. Es de notar que dos semanas después de discontinuar el tratamiento el FEV1 retornó a los valores iniciales. Este estudio demostró que la administración de solución salina hipertónica mejora temporalmente (a corto plazo) la función pulmonar en pacientes con FQ. Investigaciones subsiguientes no lograron demostrar un beneficio de magnitud semejante en la función pulmonar. La revisión Cochrane más reciente sobre el uso de solución salina hipertónica en FQ concluyó que su uso produce una mejoría en la función pulmonar en comparación al placebo, pero la mejoría no es tan marcada como la obtenida con alfa dornasa⁽¹⁷⁾.

El estudio multicéntrico más grande hasta la fecha fue llevado a cabo por Elkins y colaboradores⁽¹⁸⁾. Estos investigadores estudiaron el efecto de 48 semanas de tratamiento con 4 ml de solución salina hipertónica al 7% o solución salina al 0.9% dos veces al día sobre la velocidad de pérdida de función pulmonar, frecuencia de exacerbaciones y calidad de vida en 164 pacientes con FQ. Este estudio demostró un modesto efecto beneficioso en la función pulmonar, pero una disminución en 56% en la frecuencia de exacerbaciones pulmonares en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo control. Esta disminución en la frecuencia de exacerbaciones en el rango del 50% con el uso crónico de solución salina hipertónica en FQ es similar al efecto del uso crónico de azitromicina^(19, 20) y superior al efecto de alfa dornasa y tobramicina nebulizada que es de una magnitud de 30%^(21, 22) y 25%⁽²³⁾, respectivamente.

La administración de solución salina hipertónica en el tratamiento de la enfermedad pulmonar en FQ produce una baja tasa de reacciones adversas. El efecto adverso más común es tos, y en algunos pacientes también se ha reportado broncoespasmo transitorio; por esta razón, es recomendable la administración de un broncodilatador de acción rápida, como el salbutamol, antes de la administración de solución salina hipertónica⁽²⁴⁾. El sabor salado puede considerarse también una reacción adversa especialmente en la población pediátrica más joven donde pudiera impedir el uso crónico de esta forma de tratamiento.

La solución salina hipertónica al 3%, 7%, y 12% produce un efecto beneficioso dosis dependiente en el transporte mucociliar en este rango de concentraciones⁽²⁵⁾, pero se produce mayor irritación de la vía respiratoria superior con la solución al 12%. Actualmente la dosis habitual es de 4 a 5 ml de solución salina al 7% dos veces al día. El tratamiento de la enfermedad pulmonar en FQ requiere de una serie de intervenciones que muchas veces incluyen más de una terapia inhalatoria. No existe consenso en la secuencia en la que deben aplicarse estas terapias, pero la

siguiente secuencia es una forma práctica de administrarlas: broncodilatador inhalado, solución salina hipertónica, alfa dornasa, fisioterapia respiratoria y antibióticos inhalados⁽¹²⁾.

Recientemente, una solución salina hipertónica lista para ser nebulizada ha sido introducida al mercado en los Estados Unidos. Antes de la introducción de este medicamento la solución al 7% se obtenía al mezclar 6 ml de NaCl al 10% con 3 ml de NaCl al 0.9%⁽²⁶⁾. Debido a que no existe información concerniente a la estabilidad y esterilidad de esta solución es recomendable desechar la solución restante después de producir cada dosis para minimizar el riesgo de contaminación.

Pautas para el tratamiento de pacientes con FQ publicadas recomiendan el uso de solución salina hipertónica en pacientes de 6 años o más en quienes se sabe que el uso crónico de solución salina hipertónica mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones⁽¹²⁾. Esta forma de tratamiento no es tan costosa como otros medicamentos usados en el tratamiento de la enfermedad pulmonar en FQ, no necesita refrigeración y es bien tolerada, pero siempre debe ser precedida por la administración de un broncodilatador inhalatorio. Como se ha mencionado líneas arriba, esta forma de tratamiento conceptualmente trata el fenómeno inicial (deshidratación de las vías respiratorias), pero debe ser usado en conjunción con el resto de intervenciones terapéuticas para la enfermedad pulmonar conforme estén indicadas en cada paciente con FQ. Aún no existen reportes del uso de la solución salina hipertónica en infantes y niños menores con FQ. De momento se sabe que la solución salina hipertónica al 7% es bien tolerada en este grupo etario⁽²⁷⁾, pero aún no existen estudios del impacto de esta forma de tratamiento en el transporte mucociliar, función pulmonar o frecuencia de exacerbaciones.

En conclusión, la solución salina hipertónica es la primera forma de tratamiento a gran escala que intenta corregir el fenómeno fisiopatológico inicial en FQ. Es una forma de terapia efectiva y no muy costosa para el tratamiento de la enfermedad pulmonar y, por lo tanto, más fácilmente adoptable que otras intervenciones terapéuticas en las cuales el costo es un factor limitante, especialmente para aquellos pacientes que viven en zonas en las que los sistemas de salud tienen

severas limitaciones económicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:475–482.
- Anderson MP, Rich DP, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Generation of cAMP-activated chloride currents by expression of CFTR. *Science* 1991;251:679–682.
- Jia Y, Mathews CJ, Hanrahan JW. Phosphorylation by protein kinase C is required for acute activation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by protein kinase A. *J Biol Chem* 1997;272:4978–4984.
- Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361:681–689.
- Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC, Hamrick M, Cohn JA, Rossier et al. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science* 1995;269:847–850.
- Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:1187–1191.
- Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2006 Annual Report, Bethesda, Maryland.
- Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky Jt, Davis CW et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell* 1998; 95:1005–1015.
- Tarran R, Grubb BR, Parsons D, Picher M, Hirsh AJ, Davis CW, et al. The CF salt controversy: in vivo observations and therapeutic approaches. *Mol Cell* 2001; 8: 149–158.
- 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: 223–236.
- Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways (“Perspective”). *J Clin Invest* 2002; 109: 571–577.
- Flume PA, O’Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 957–969.
- 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;354:241–250.
- Tarran R, Donaldson S, Boucher RC. Rationale for Hypertonic Saline Therapy for Cystic Fibrosis Lung Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:295–302.
- Riedler J, Reade T, Button B, Robertson CF. A pilot study of inhaled hypertonic saline to increase sputum production in adolescents with cystic fibrosis. *Eur Resp J*. 1994; 7(S18):429.
- Eng PA, Morton J, Douglass JA, Riedler J, Wilson J, Robertson parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002;57:212–216.
- Wark PA, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005. Jul 20 20;(3):CD001506.
- Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns J; Quittner A; Cibeneet D al; Macrolide Study Group. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749–1756.
- Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB et al. A controlled trial of longterm inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006;354:229–240.
- Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris E, Nash M, Ramsey B et al. Effect of aerosolized recombinant human
- Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease
- CF. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:77–83.

- DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:637–642.
22. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ et al; Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001;139:813–820.
 23. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:23–30.
 24. Rodwell LT, Anderson SD. Airway responsiveness to hyperosmolar saline challenge in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:282-289.
 25. Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, Wong AG, Bailey DL, Bautovich GJ et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52:900-903.
 26. Cystic Fibrosis Services. Hypertonic saline kit. Disponible en URL: <http://www.cfservicespharmacy.com>. https://www.cfservicespharmacy.com/ID=3216/TYPE=1206/HSS%20Flyer_providers.pdf.
 27. Subbarao P, Balkovec S, Solomon M, Ratjen F. Pilot Study of Safety and Tolerability of Inhaled Hypertonic Saline in Infants With Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2007; 42:471–476.

Correspondencia: **Manuel Arteta**
marteta@med.umich.edu

Recibido: **15-02-09**

Aceptado: **19-03-09**