



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD SEDE VALENCIA
POST GRADO DE NEUMONOLOGIA PEDIATRICA
CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA"

**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".
VALENCIA. ESTADO CARABOBO. MAYO 2015 – MAYO 2016**

Autor: Mary Angela Ferreira Reyes

C.I 16.416.418

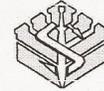
Valencia, Diciembre 2016



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD SEDE VALENCIA
POST GRADO DE NEUMONOLOGIA PEDIATRICA
CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”

**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”.
VALENCIA. ESTADO CARABOBO. MAYO 2015 – MAYO 2016**

Tutor Académico: Dr. Jesús E. Meza
Tutor Metodológico: Dra. Jacqueline Parra



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

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" VALENCIA. ESTADO CARABOBO. MAYO 2015 - MAYO 2016.

Presentado para optar al grado de **Especialista en Neumonología Pediátrica** por el (la) aspirante:

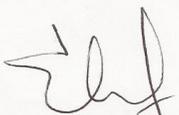
FERREIRA R., MARY A
C.I. V – 16416418

Habiendo examinado el Trabajo presentado, decidimos que el mismo está **APROBADO.**

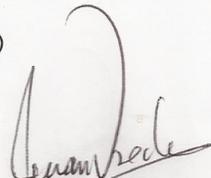
En Valencia, a los veintidós días del mes de diciembre del año dos mil dieciséis.


Prof. José B. Sánchez (Pdte)

C.I. 7190266
Fecha 22/12/16


Prof. María Castillo

C.I. 5377393
Fecha 22/12/2016.


Prof. Juan Useche

C.I. 9210342
Fecha 22-12-2016

TG: 110-16

DEDICATORIA

Primeramente a Mi Divina Misericordia quien me acompañó en este camino, refugiándome en los momentos más difíciles, aliviando mis cargas y despejando mi camino.

A mi mama quien estuvo allí dándome su apoyo y animándome, cuidando de mi princesa cuando más lo necesite, sin ella no hubiese sido posible.

A mi amado esposo, quien es mi compañero fiel, quien me incentivo, me levanto en los momentos donde sentía que no podía más, estuvo allí presente resolviendo cada detalle, a ti te lo debo todo, gracias por tu amor y comprensión.

A mi hija Nana quien es mi motivo, gracias por tu paciencia y entenderme cuando no podía dedicar tiempo, este logro es tuyo.

A mis maestros Dra. Jacqueline Parra y Dr. Benjamín Sánchez quienes tienen por vocación enseñar, de ustedes aprendí el mundo de la neumología pediátrica.

A mis compañeras de post grado Isa y Dane quienes más que compañeras se convirtieron en mis amigas y familia valenciana, apoyándome en los momentos que las necesite.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Jesús Eduardo Meza, quien acepto ser tutor, orientándome con la realización de este trabajo especial de grado.

A la Dra. Jacqueline Parra, por su asesoría estadística, quien cuidó de los detalles del trabajo, aportándome sus conocimientos.

Al Dr. Benjamín Sánchez por su asesoría científica y su ayuda.

Al personal de la unidad Fibrosis Quística Lic. Ingrid Rivas, Catherine Parra por su apoyo y colaboración.

A los pacientes de la Unidad de Fibrosis Quística de Carabobo quienes formaron parte de esta investigación.

UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
POSTGRADO DE NEUMONOLOGIA PEDIATRICA
CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA
HOSPITAL DE NIÑOS DR. JORGE LIZARRAGA
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

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”. VALENCIA. ESTADO CARABOBO.
MAYO 2015 – MAYO 2016.

AUTOR: Ferreira Reyes, Mary Angela

RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno multisistémico causado por defecto en la función de la proteína CFTR produciendo espesamiento del moco. La higiene pulmonar incluye agente mucolíticos como solución hipertónica y Dornase alfa **Objetivos:** Determinar la eficacia terapéutica de solución hipertónica al 3.5 % y dornase alfa en la evolución clínica y función pulmonar en pacientes con FQ mayores de 5 años **Materiales y métodos:** Investigación de tipo prospectivo, corte longitudinal comparativo. La muestra estuvo conformada por 30 pacientes mayores de 5 años con FQ **Resultados:** Predominaron adultos (46,7%) y sexo femenino (60%). En cuanto a los cambios clínicos del Score de Shwachman Kulzicky los pacientes que recibieron solución hipertónica al 3,5 % y dornase alfa mantuvieron el mismo score clínico del inicio para los 3 y 6 meses. Se evidencia un incremento de la distensibilidad del moco a los 3 y 6 meses de tratamiento con el uso de solución hipertónica al 3.5%, esto no ocurrió con dornase alfa. Ambos mucolíticos redujeron el número de aislamientos bacterianos para los 6 meses de tratamiento. Los valores espirométricos CVF, VEF1 y relación FEV1/CVF aumentaron con el uso de solución hipertónica al 3.5% a los 3 meses, y solo del VEF₁ con dornase alfa. Solo dos pacientes presentaron efectos adversos con el uso de solución hipertónica al 3.5% **Conclusión:** Tanto dornase alfa como solución hipertónica logran mantener el score, reducir el aislamiento bacteriano e incrementar los valores espirométricos, el uso de esta última mejora la distensibilidad del moco.

Palabras Claves: Fibrosis quística, solución hipertónica al 3.5%, dornase alfa

UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
POSTGRADO DE NEUMONOLOGIA PEDIATRICA
CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA
HOSPITAL DE NIÑOS DR. JORGE LIZARRAGA
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

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”. VALENCIA. ESTADO CARABOBO.
MAYO 2015 – MAYO 2016.

AUTOR: Ferreira Reyes, Mary Angela

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a multisystem disorder caused by a defect in the function of the CFTR protein causing mucus thickening. Pulmonary hygiene includes mucolytic agents such as hypertonic solution and Dornase alfa. **Objectives:** To determine the therapeutic efficacy of hypertonic solution at 3.5% and dornase alpha in clinical evolution and pulmonary function in CF patients older than 5 years. **Materials and methods:** Prospective research, comparative longitudinal cut. The sample consisted of 30 patients older than 5 years with CF. **Results:** Adult (46.7%) and female (60%) predominated. Regarding the clinical changes of the Shwachman Kulzicky score, patients who received a 3.5% hypertonic solution and dornase alfa maintained the same clinical score at baseline for 3 and 6 months. An increase in mucus compliance at 3 and 6 months of treatment with the use of 3.5% hypertonic solution was evidenced, this did not occur with dornase alfa. Both mucolytics reduced the number of bacterial isolates for 6 months of treatment. The spirometric values FVC, FEV1 and FEV1 / FVC ratio increased with the use of 3.5% hypertonic solution at 3 months, and only FEV 1 with dornase alfa. Only two patients had adverse effects with the use of hypertonic solution at 3.5%. **Conclusion:** Both dornase alpha and hypertonic solution manage to maintain the score, reduce bacterial isolation and increase spirometric values, the use of the latter improves mucosal compliance.

Key Words: Cystic fibrosis, 3.5% hypertonic solution, dornase alfa

INDICE

Dedicatoria	
Agradecimiento	
Resumen	
Abstract	
Introducción	1
Objetivo de la investigación	5
Materiales y métodos	5
Resultados	7
Discusión	13
Conclusiones	19
Recomendaciones	20
Referencias Bibliográficas	21
Anexos	25

INTRODUCCION

La Fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva que ocurre más frecuentemente en personas de raza caucásica, siendo menos común en la población negra e hispana, y se considera como un desorden hereditario multisistémico, causado por mutaciones en el gen que codifica para el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR en su siglas en ingles), localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.3); el cual en condiciones normales regula la salida de cloro e indirectamente la salida de agua en la membrana apical de las células epiteliales en sistemas secretorios como el pulmonar, digestivo, genitourinario entre otros. ^(1,2,3)

En el caso de FQ el defecto en la función de la proteína CFTR, no solo causa impacto sobre la secreción de cloruro dependiente del Adenosin Monofosfato 3',5' Cíclico (AMPc), sino también un aumento en la reabsorción de sodio, trayendo como consecuencia el aumento de la reabsorción de agua a través de las células epiteliales de las vías respiratorias, lo que conduce a la deshidratación extrema de la capa de líquido de la superficie de las vías respiratorias, muco-estasis crónica y obstrucción al flujo aéreo. Este moco espeso, proporciona un ambiente ideal para la infección bacteriana en el tracto respiratorio, como consecuencia de ello, en la mayoría de los casos se presenta una enfermedad pulmonar progresiva, la cual es la causa principal de morbimortalidad^(1,2,3).

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la FQ, ésta es

considerada aún la enfermedad hereditaria letal más frecuente en la raza blanca. Aunque la evidencia de casos clínicos data desde 1930, está claro que esta enfermedad existía desde mucho antes y no era reconocida, especialmente por tener similitud con otras enfermedades como neumonía, enfermedad celíaca, asma, entre otras. ⁽⁴⁾ Su registro mejoró notablemente con la disponibilidad de técnicas como el test del sudor y pruebas genéticas, al punto que, en las últimas dos décadas, la enfermedad ha sido diagnosticada en forma creciente en todos los países incluyendo los de Latinoamérica, el Este Medio Asiático y poblaciones del subcontinente Indio. ⁽⁴⁾ La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2002, realizó el reporte de la situación de FQ en el mundo, indicando un total de aproximadamente 70.000 casos registrados. Según ese reporte, la incidencia en Europa era de aproximadamente 1:5000 y Estados Unidos 1:3500 recién nacidos vivos. La incidencia real de la FQ en países latinoamericanos no se conoce en la mayoría de ellos, sin embargo, aproximaciones derivadas de estudios en hispanos residentes en Estados Unidos sugieren 1 caso por cada 9000 ó 1 caso por cada 4000. El reporte de la OMS ubica a Cuba con la incidencia más alta con 1:3900, Chile 1:4000, Brasil 1:6902 y México 1:8500. Aunque en Venezuela no se han realizado cálculos formales de incidencia los estudios según el número actual de casos en relación a la población corresponderían a 1:9999^(5, 6). Los últimos reportes del Sistema de Registro de Pacientes de la Sociedad Europea de FQ del 2010 y su actualización del 2013, muestran un total de 32.248 pacientes con la enfermedad en toda Europa, con una edad media de diagnóstico de 3,9 años y edad promedio de muerte a los 29 años ⁽⁷⁾. El mayor número de casos registrados actualmente pertenecen al Reino Unido, por lo que la Sociedad de Fibrosis

quística de ese país publicó en Julio del 2014 su reporte anual, con un total de 10.338 pacientes y una mortalidad que se incrementó desde de 1,1% en el 2010 a 1,4% en el 2013. ⁽⁸⁾

En cuanto al continente Americano, la Fundación de FQ de Estados Unidos reportó un total de 27.804 casos para el 2012, y la edad de supervivencia predictiva media se incrementó en casi 10 años de edad, elevándose de 31,3 años en el 2002 a 41,1 años en el 2012, con una edad promedio de diagnóstico en este país de 4 meses ⁽⁹⁾. Canadá para ese mismo año publicó un total de 3975 casos con un promedio de supervivencia de 49,7 años ⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, en Latinoamérica, según datos de la asociación Mexicana de Fibrosis Quística, cada año nacen en México de 300 a 400 casos, de los cuales el 85% muere antes de los 4 años de edad ^(11,12). En Venezuela para el año 2013, el Programa Nacional de Fibrosis Quística registró un total de 667 casos, constituidos en su mayoría por adolescentes (38,28%) distribuidos en 11 Unidades funcionales en todo el país, con una edad promedio de diagnóstico tardía (cerca de los 11 años); perteneciendo 42 pacientes a la unidad de fibrosis quística de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Valencia – Estado Carabobo.

En fibrosis quística, se han descrito más de 1900 mutaciones del gen CFTR, siendo la mutación DeltaF508 ($\Delta F508$) la más frecuente. Estas mutaciones se clasifican según la variabilidad clínica en mutaciones Clase I hasta Clase V dependiendo del tipo de defecto de la proteína específica (CFTR) ⁽¹³⁾. La mutación Clase I: Se debe a producción defectuosa de proteína. Clase II: procesamiento

defectuoso de la proteína. Clase III: regulación defectuosa. Clase IV: Conducción defectuosa en esta mutación. Clase V: Defectos en la división y producción de la CFTR situada sobre la superficie celular. ⁽³⁾

Considerando estos defectos y gran número de mutaciones, la afección orgánica es multisistémica, ya que se producen trastornos tanto en la esfera respiratoria, como en la digestiva y otros órganos; sus complicaciones son responsables del 95% de los fallecimientos de los pacientes que la padecen. Los pacientes con FQ presentan deterioro de la depuración mucociliar. La viscoelasticidad anormal, produce obstrucción de las vías aéreas. Esta viscosidad incrementada del moco en la vía aérea, es causada por varias macromoléculas que incluyen: glicoproteínas, productos de neutrófilos polimorfonucleares autolisados, DNA degradado, y polímeros de proteínas, tales como filamentos de actina. Todo ello, se cree que juega un papel fundamental en el círculo vicioso de la obstrucción, infección y daño pulmonar permanente que es característica de esta enfermedad ^(2,3,14).

En vista de estas circunstancias, con cada colonización e infección bacteriana por espesamiento de las secreciones bronquiales, suelen aparecer manifestaciones clínicas como fiebre, tos y dificultad respiratoria ⁽¹⁵⁾. Los gérmenes aislados inicialmente son *S. aureus*, *H. influenzae* y en posteriores etapas de la vida *Pseudomona aeruginosa*, el cual constituye el patógeno predominante; además se han encontrado *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, entre otros ⁽¹⁶⁾.

En vista de las múltiples manifestaciones, estos pacientes requieren de un seguimiento clínico y espirométrico. El seguimiento clínico se realiza a través de un sistema de evaluación, como es el Score de Shwachman y Kulczycki, modificado por Doershuk (Anexo I); el cual consta de 4 parámetros: 1) Actividad general, 2) Exploración física 3) Estado nutricional y 4) radiología del tórax. Este Score tiene una puntuación máxima de 25 puntos en cada uno de estos parámetros. La puntuación ideal es 100 y el estado de los enfermos se clasifica así: Excelente (86-100), Bueno (71-85), Leve (56-70), Moderado (40-55), Grave (menos de 40) ⁽¹⁷⁾.

Para evaluar la función pulmonar se utiliza la espirometría, ya que permite detectar cambios pulmonares que incluyen variabilidad de volúmenes y flujos como volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1), la Capacidad Vital Forzada (CVF), relación CVF/VEF_1 , y el flujo espiratorio forzado 25 – 75% (FEF25-75%), que reflejan: progresión y evolución de la enfermedad, respuesta al tratamiento, permite emitir pronósticos y establecer criterios de empeoramiento al observar una reducción del 15-20% de la CVF y VEF_1 ^(18,19).

De aquí surge el tratamiento de la enfermedad pulmonar, cuyas intervenciones están dirigidas a mantener en óptimas condiciones el aclaramiento mucociliar y el flujo aéreo mediante la higiene pulmonar, la fisioterapia respiratoria, el control de la inflamación, prevención y control de las infecciones del tracto respiratorio ⁽³⁾

Diversos investigadores incluyen la fisioterapia respiratoria regular, mucolíticos tales como Dornase alfa (DNasa) y también solución salina hipertónica. La

inhalación de solución salina hipertónica al 3.5% y 7%, ha sido propuesta para tratar de mejorar significativamente la depuración mucociliar y la popularidad de su uso ha aumentado en base a un número importante de ensayos clínicos ⁽²⁾.

Igualmente, se han propuesto como mecanismos importantes por el cual la solución hipertónica mejora la depuración mucociliar los siguientes: a) Cambios en las propiedades reológicas del moco b) Cambios en las características de la mucosidad de las vías respiratorias c) Aumento de hidratación de la superficie del líquido de las vías respiratorias d) Inhibe los canales epiteliales de sodio (ENaC) e) Soslaya el defecto básico CFTR; siendo este un aspecto resaltante del tratamiento f) Inducción de la tos al nebulizar los pacientes con FQ. Los pacientes tratados con solución hipertónica tienen más episodios de tos después del tratamiento y estos pueden por sí mismo mejorar la depuración mucociliar en vista que promueve la eliminación del moco de las vías respiratorias g) Pueden tener repercusiones en la respuesta inflamatoria en las vías respiratorias y en los niveles particulares de la quimiocina pro inflamatoria de neutrófilos, la interleucina (IL) -8, IL -6 e IL- 10 h) Aumento de los niveles de glutatión y tiocianato, que son contraoxidantes protectores en el pulmón i) Interrupción en interacciones electrostáticas entre glicosaminoglicanos (GAG) y péptidos antimicrobianos, puede impactar directamente sobre la viabilidad de bacterias en las vías respiratorias de pacientes con FQ. De hecho, los efectos de la solución hipertónica sobre la *P. aeruginosa* son múltiples, con alta fuerza iónica afectando no sólo la motilidad mediada por la flagelina, sino también la viabilidad de la subpoblación mucoide ⁽²⁾.

Por otro lado, Dornase alfa es una desoxirribonucleasa humana tipo 1, obtenida mediante técnicas de ingeniería genética a partir del páncreas humano y su acción es hidrolizar el ácido desoxirribonucleico extracelular, como consecuencia de esto se fluidican las secreciones, permitiendo un mejor aclaramiento mucociliar, dando lugar a reducción de la inflamación y migración de leucocitos a los focos de infección ⁽²⁰⁾.

Tomando en cuenta que existen ausencia de trabajos en Venezuela que reporten uso de ambos fluidificantes, obteniéndose solo datos de trabajos realizados a nivel internacional, se justifica el por qué lo realizamos, ya que permitirá a la Unidad de Fibrosis quística, así como al equipo médico y enfermeras, renovar conocimientos respecto a la eficacia terapéutica de la Solución Hipertónica al 3.5% y Dornase alfa sobre la evolución clínica y función pulmonar, además, convertirse en un antecedente importante para futuras investigaciones referentes al uso de solución hipertónica al 3.5 % en esta patología.

Por lo antes expuesto, se decide realizar el presente estudio. Planteándose como
Objetivo general de esta investigación: Determinar la eficacia terapéutica de solución hipertónica al 3.5 % y dornase alfa en la evolución clínica y función pulmonar en pacientes con Fibrosis Quística, mayores de 5 años en la Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria Dr Enrique Tejera, Valencia, Estado Carabobo, durante el período mayo 2015 – mayo 2016, *con los siguientes*
objetivos específicos: Clasificar los pacientes según características demográficas edad y sexo, determinar los cambios clínicos y radiológicos según Score de SHWACHMAN KULZICKY con el uso de Solución hipertónica y Donarse Alfa; al

inicio, luego a los 3 y 6 meses del tratamiento; caracterizar los cambios en la viscoelasticidad del moco con el uso de solución hipertónica y Dornase Alfa, al inicio a los 3 y 6 meses de tratamiento, Identificar los cambios en la flora bacteriana en cultivos de esputo con el uso solución hipertónica y Dornase Alfa; al inicio a los 3 y 6 meses de tratamiento; describir los cambios espirométricos con el uso de solución hipertónica y Dornase Alfa; al inicio a los 3 y 6 meses del tratamiento. Además, describir los efectos secundarios con el uso de Solución hipertónica a los 3 y 6 meses del tratamiento.

MATERIALES Y METODOS

La presente investigación fue de tipo prospectivo, descriptivo y experimental ya que es un estudio que tuvo seguimiento en un periodo, se describieron las variables síntomas clínicos, bacteriología, viscoelasticidad del moco y función pulmonar antes del inicio del tratamiento y durante 6 meses y sus modificaciones en el transcurso del tiempo, es experimental porque se manipularon las variables con el uso de solución hipertónica al 3.5% y Dornase alfa en pacientes con FQ. El estudio llevó una secuencia metodológica, objetiva y científica. La Población estuvo conformada por 42 pacientes con diagnóstico clínico y test de sudor positivo para fibrosis quística, pertenecientes a la Unidad de Fibrosis quística. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Valencia. Estado Carabobo durante el periodo mayo 2015 – mayo 2016. La muestra estuvo representada por 30 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión representado por los pacientes con diagnóstico clínico y test de sudor positivo para fibrosis quística, mayores de 5 años de edad, y criterios de exclusión: sin exacerbaciones

respiratorias, ni antecedentes de hospitalizaciones en el último mes previo al tratamiento.

-Evaluación clínica: Se realizó evaluación clínica de todos los pacientes, mediante evolución clínica y radiológica; empleándose el sistema de puntuación de Shwachman Kulzicky modificado (Anexo II).

-Determinación de Viscoelasticidad del moco: Se realizó mediante la Prueba de distensibilidad del moco, la cual consistió en tomar una muestra de 1 ml de esputo entre el pulpejo de los dedos índice y pulgar de la mano enguantada y se separaban los dedos, llevando la longitud de estiramiento previo el punto de ruptura, midiendo con una regla milimetrada. (Anexo III)

-Detección bacteriológica: Se realizó mediante cultivo de esputo; la muestra fue recolectada en un envase estéril con expectoración espontánea del paciente en ayunas y sin cepillado dental. Se utilizaron los medios de Agar sangre, agar chocolate, Mckonkie, Agar Saboureaud y Agar Manitol; identificando los tipos de gérmenes por cultivo. (Anexo III)

-Estudio espirométrico: Se evaluaron los cambios de Flujo y Volumen, a través de utilización del espirómetro CPFS/D^{USB} de Medgraphics Modelo Numero 762042 - 002 y se registraron parámetros de VEF₁, CVF, relación CVF/VEF₁, FEF25-75% (Anexo II). Cada uno de los parámetros se midieron antes de iniciar el tratamiento con solución hipertónica al 3.5% y con dornase alfa, para tener los valores basales y posteriormente a los 3 meses y 6 meses de tratamiento respectivamente. (Anexo III)

- Efectos Adversos: Se vigiló la aparición de síntomas como broncoconstricción,

epistaxis y tos.

Cada una de las variables fue procesada con el paquete estadístico SPSS versión 20. La comparación entre variables fue realizada mediante T de student. Se consideró significancia estadística en los datos comparativos cuando p fue < 0,05.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión (Cuadro 1)

Tabla 1

Pacientes con Fibrosis Quística sometidos a estudio con Solución Hipertónica al 3.5 % y Dornase alfa. Distribución por Edad y Sexo.

EDAD (AÑOS)	SEXO		TOTAL
	Masculino	Femenino	
	Fr (%)	Fr (%)	Fr (%)
Escolar	4 (13,3)	4 (13,3)	8 (26,6)
Adolescente	6 (20)	2 (6,7)	8 (26,6)
Adultos	2 (6,7)	12 (40)	14 (46,7)
TOTAL	12 (40)	18 (60)	30 (100)

Fuentes: Datos propios de la investigación (Ferreira; 2016)

De los 30 pacientes estudiados, predominaron los adultos en un 46,7 %, seguido de los adolescentes en un 26,6%. El sexo predominante fue el femenino con un 60 %

Tabla 2

Cambios Clínicos según Score de SHWACHMAN KULZICKY en pacientes con Fibrosis Quística con el uso Solución hipertónica al 3.5 % y Donarse Alfa; al inicio, a los 3 y 6 meses del tratamiento.

Score Clínico	X (±DE)	Valor mínimo	Valor máximo	p
Solución Hipertónica				
Inicio ⁽¹⁾	76,25 (±8,76)	65	90	
3 meses ⁽²⁾	76,25(±11,57)	55	95	⁽¹⁾ vs ⁽²⁾ >0,05
6 meses ⁽³⁾	79,37(±5,62)	75	90	⁽¹⁾ vs ⁽³⁾ >0,05
Dornase alfa				
Inicio ⁽⁴⁾	63,57 (±9,44)	55	75	
3 meses ⁽⁵⁾	65,71 (±13,97)	45	85	⁽⁴⁾ vs ⁽⁵⁾ >0,05
6 meses ⁽⁶⁾	60,71 (±14,84)	45	85	⁽⁴⁾ vs ⁽⁶⁾ >0,05

Fuentes: Datos propios de la investigación (Ferreira; 2016)

Se muestra el promedio de los pacientes que utilizaron solución hipertónica, los cuales presentaron un score clínico de $76,25 \pm 8,76$ al inicio, lo que corresponde a grado bueno (71 -85 puntos), según la determinación de la evolución clínica y radiológica mediante el Score Shwachman – Kulczycki, manteniéndose el mismo grado de score clínico (Bueno) para los 3 y 6 meses respectivamente. Con respecto a los valores medios del Score clínico en los pacientes que utilizaron Dornase alfa, se observa una media de $63,57 \pm 9,44$ al inicio del tratamiento, lo cual corresponde a *grado leve* (56 -70 pts) en la determinación de la evolución clínica y radiológica mediante el Score Shwachman – Kulczycki, con una variación de los valores medios a los 3 y 6 meses de tratamiento, pero aun así se mantiene

en el grado leve según el score clínico.

Al analizar los resultados obtenidos, no se observa diferencia significativa entre el score clínico al inicio con los 3 y 6 meses de tratamiento en ambos grupos de estudio.

Tabla 3

Cambios en la viscoelasticidad del moco por test de distensibilidad en pacientes con Fibrosis Quística con el uso de solución hipertónica al 3.5 % y Dornase Alfa; al inicio, a los 3 y 6 meses del tratamiento

Viscoelasticidad por test de distensibilidad(cm)	X (\pm DE)	Valor mínimo	Valor máximo	<i>p</i>
Solución Hipertónica				
Inicio ⁽¹⁾	4,37 (\pm 1,50)	3	7	
3 meses ⁽²⁾	5,25 (\pm 1,38)	3	7	⁽¹⁾ vs ⁽²⁾ < 0,05
6 meses ⁽³⁾	6,12 (\pm 0,99)	5	8	⁽¹⁾ , ⁽³⁾ <0,05
Dornase alfa				
Inicio ⁽⁴⁾	3,85 (\pm 1,77)	2	7	
3 meses ⁽⁵⁾	4 (\pm 1,15)	2	5	⁽⁴⁾ vs ⁽⁵⁾ >0,05
6 meses ⁽⁶⁾	3,71 (\pm 1,49)	2	6	⁽⁴⁾ vs ⁽⁶⁾ >0,05

Fuentes: Datos propios de la investigación (Ferreira; 2016)

En el análisis, los pacientes que utilizaron solución hipertónica, al inicio de tratamiento, el promedio en el test de distensibilidad presentó un valor de 4,37 cms \pm 1,50, con un incremento de la distensibilidad del moco a los 3 y 6 meses, por lo que se observa una diferencia significativa entre la comparación al inicio con los 3

y 6 meses de tratamiento. En cuanto al grupo de estudio con Dornase alfa, al inicio el promedio de la viscoelasticidad del moco por el test de distensibilidad se encuentra en 3,85 cms ($\pm 1,77$), manteniéndose similares resultados, a los 3 y 6 meses, no se muestra diferencia significativa

Tabla 4

Gérmenes aislados en cultivos de esputo de pacientes con Fibrosis Quística al inicio, a los 3 y 6 meses de tratamiento con solución hipertónica al 3.5 % y Dornase Alfa.

Germen Aislado	Solución Hipertónica						Dornase alfa					
	Inicio		3 meses		6 meses		Inicio		3 meses		6 meses	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
P. aeruginosa	4	40	2	9,1	2	25	6	50	4	28,7	4	40
Enterobacter	0	0	2	9,1	0	0	2	16,7	0	0	0	0
S. aureus	2	20	10	45,5	6	75	0	0	0	0	0	0
K. pneumoniae	0	0	2	9,1	0	0	0	0	6	42,9	2	20
S. viridans	2	20	2	9,1	0	0	0	0	0	0	2	20
Pantoea sp	0	0	0	0	0	0	0	0	2	14,2	0	0
S. beta hemolítico del grupo D	0	0	0	0	0	0	4	33,3	0	0	0	0
A. iowffii	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	20
S. coagulasa negativo	0	0	0	0	0	0	0	0	2	14,2	0	0
C. albicans	2	20	4	18,1	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	10	100	22	100	8	100	12	100	14	100	10	100

Fuentes: Datos propios de la investigación (Ferreira; 2016)

A todos los pacientes se les realizó cultivo de esputo previo a la utilización de solución hipertónica, a los 3 y 6 meses de tratamiento. Antes del tratamiento se obtuvieron 10 aislamientos con 4 tipos de gérmenes (8 correspondieron a bacterias y 1 a hongos). El germen predominante al inicio fue *Pseudomona aeruginosa* en 40% de los aislamientos, seguido de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* y *Candida albicans* en 20%. Mientras los pacientes que utilizaron Dornase alfa se aislaron 3 gérmenes diferentes correspondiendo de igual manera con mayor porcentaje en un 50% *Pseudomona aeruginosa*, además de *Enterobacter* y *S. beta hemolítico del grupo D*

A los 3 meses de tratamiento con solución hipertónica se lograron 22 aislamientos bacterianos disminuyendo la colonización por *Pseudomona aeruginosa* a 9.1%, incrementado la de *Staphylococcus aureus* a 45,5%, se aislaron 2 gérmenes diferentes *Klebsiella pneumoniae* (9,1%) y *Enterobacter* (9,1%). El Número de aislamientos fue mayor al número de pacientes debido a que hubo crecimiento de hasta 3 gérmenes diferentes por paciente. En los pacientes que utilizaron Dornase alfa el aislamiento de gérmenes fue menor obteniéndose 14 gérmenes, de igual manera disminuye la colonización por *Pseudomona aeruginosa* y aparecen nuevos gérmenes como *Pantoea sp*, *S. Coagulasa negativo* y *Klebsiella pneumoniae*, representando este último el mayor porcentaje en un 42,9%. A los 6 meses de tratamiento con solución hipertónica se obtuvieron 8 aislamientos bacterianos con 2 tipos de gérmenes bacterianos, un 25% estuvo representado *Pseudomona aeruginosa* y 75% por *Staphylococcus aureus*. Se observó un

descenso en el tipo de gérmenes aislados después del tratamiento con 6 meses de solución hipertónica. En los pacientes que recibieron Dornase alfa, se aislaron 10 gérmenes representado por *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. viridans* y *Acinetobacter iowffii*.

Tabla 5

Cambios Espirométricos en Pacientes con Fibrosis Quística con el uso de Solución Hipertónica al 3.5% y Dornase Alfa; al inicio, a los 3 y 6 meses del tratamiento.

Parámetro Espirométricos	Inicio X(±DE)	3 meses X(±DE)	6 meses X(±DE)	p
Solución Hipertónica				
CVF	74,87 (±28,78) ⁽¹⁾	101±(29,14) ⁽²⁾	87 ±(26,61) ⁽³⁾	⁽¹⁾ vs ⁽²⁾ <0,05 ⁽¹⁾ vs ⁽³⁾ >0,05
FEV1	68,5 (± 29,10) ⁽⁴⁾	83,5 (±25,52) ⁽⁵⁾	71,12(±26,22) ⁽⁶⁾	⁽⁴⁾ vs ⁽⁵⁾ <0,05 ⁽⁴⁾ vs ⁽⁶⁾ >0,05
FEV1/CVF	93,62 (±18,82) ⁽⁷⁾	84,5 (±15,88) ⁽⁸⁾	83,87(±20,07) ⁽⁹⁾	⁽⁷⁾ vs ⁽⁸⁾ <0,05 ⁽⁷⁾ vs ⁽⁹⁾ >0,05
FEF 25%-75%	64,5 (± 38,16) ⁽¹⁰⁾	59,12 (±31,66) ⁽¹¹⁾	56(28,68) ⁽¹²⁾	⁽¹⁰⁾ vs ⁽¹¹⁾ >0,05 ⁽¹⁰⁾ vs ⁽¹²⁾ >0,05
Dornase Alfa				
CVF	67,42 (±33,89) ⁽¹³⁾	78,71 (±22,76) ⁽¹⁴⁾	58(±14,80) ⁽¹⁵⁾	⁽¹³⁾ vs ⁽¹⁴⁾ >0,05 ⁽¹³⁾ vs ⁽¹⁵⁾ >0,05
FEV1	52,14(±20,06) ⁽¹⁶⁾	65,57 (±17,23) ⁽¹⁷⁾	62,42(±16,49) ⁽¹⁸⁾	⁽¹⁶⁾ vs ⁽¹⁷⁾ <0,05 ⁽¹⁶⁾ vs ⁽¹⁸⁾ >0,05
FEV1/CVF	83,42(±24,22) ⁽¹⁹⁾	76,57(±17,86) ⁽²⁰⁾	84,14(±21,23) ⁽²¹⁾	⁽¹⁹⁾ vs ⁽²⁰⁾ >0,05 ⁽¹⁹⁾ vs ⁽²¹⁾ >0,05
FEF25%-75%	38,85(±15,89) ⁽²²⁾	41,57(±18,73) ⁽²³⁾	50,28(±20,91) ⁽²⁴⁾	⁽²²⁾ vs ⁽²³⁾ >0,05 ⁽²²⁾ vs ⁽²⁴⁾ <0,05

Fuentes: Datos propios de la investigación (Ferreira; 2016)

El grupo tratado con solución hipertónica mostró valores de CVF, VEF1 y relación FEV1/CVF donde se observó una diferencia estadísticamente significativa, con incremento de estos valores a los 3 meses de tratamiento, sin embargo al comparar a los 6 meses de tratamiento no se evidencio diferencia estadísticamente significativa. En relación de FEF25-75% no se apreciaron cambios espirométricos significativos ni a los 3 ni a los 6 meses de tratamiento.

En relación al grupo que recibieron Dornase alfa no se observaron cambios significativos en CVF y en la relación FEV1/CVF a los 3 y 6 meses de tratamiento. En cuanto FEV1 se observó diferencia estadísticamente significativa a los 3 meses de tratamiento, descendiendo a los 6 meses de tratamiento. Con respecto a FEF 25 – 75% se observó incremento a los 6 meses, siendo este estadísticamente significativo.

Tabla 6

Efectos secundarios en Pacientes con Fibrosis Quística con el uso de Solución Hipertónica al 3.5% y Dornase Alfa; al inicio, a los 3 y 6 meses del tratamiento.

Efecto adverso	Solución Hipertónica		Dornase alfa	
	Nº	%	Nº	%
Complicaciones (Epixtasis)	2	12.5	0	0
Sin complicaciones	14	87.5	15	100
TOTAL	16	100	15	100

Fuentes: Datos propios de la investigación (Ferreira; 2016)

En el análisis solo dos (2) pacientes reportaron epistaxis con el uso de solución hipertónica, no se reportaron otros efectos secundarios. Mientras que con el uso de Dornase alfa no se encontraron efectos secundarios.

DISCUSION

En Fibrosis Quística ocurre una deshidratación de la capa de líquido de la superficie de la vía aérea, por lo que las intervenciones terapéuticas son dirigidas para mejorar la eliminación del moco representan una piedra angular de su tratamiento. ⁽²⁾

En relación a la higiene pulmonar se incluyen agentes mucolíticos tales como Dornase alfa (DNasa) y solución salina hipertónica al 3% al 7% ⁽³⁾. En cuanto esta última se ha demostrado que mejora significativamente la depuración mucociliar⁽²⁾. Existen estudios que han demostrado que la solución salina hipertónica por tener una alta concentración de soluto y baja concentración de agua, crea una diferencia de concentración de electrolitos tan grandes que las bacterias y hongos se deshidratan a tal punto que estas se mueren; además se ha demostrado que la solución produce reacción química que debilita la pared celular evitando de esta manera su diseminación en vía respiratoria, siendo este medicamento más accesible al paciente por su costo y facilidad de preparación. Sin embargo, Dornase alfa es una enzima que actúa a nivel del ADN bacteriano y neutrófilos que tiene la propiedad de romper las cadenas de ADN, facilitando así el clearance mucociliar a nivel respiratorio, diversos estudios han demostrado la eficacia de la misma, mejorando la función pulmonar en los pacientes con fibrosis quística.

Con el fin de validar los efectos de estos dos mucolíticos se estudiaron 30 pacientes que acudieron a la Unidad Funcional de Fibrosis Quística de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, encontrándose que en esta muestra predominaron los adultos y el sexo predominante fue el femenino.

A todos estos pacientes se le realizó un Score Clínico mediante el Test de Shwachman y Kulzicky y se evidenció que antes del tratamiento con 3 ml de solución hipertónica al 3.5 % nebulizado cada 12 horas, los pacientes presentaron una media de puntaje en este Test de 76,25 puntos, correspondiendo a un score clínico *Grado Bueno*, manteniendo puntajes similares a los 3 y 6 meses de tratamiento. Estos resultados difieren del Trabajo de Ruth L Dentice et al 2015, realizado en Australia, controlado aleatorizado doble ciego, en el que participaron 132 pacientes adultos, ingresados en los hospitales Royal Prince Alfred Hospital, Westmead Hospital y John Hunter Hospital, Australia, dichos pacientes fueron tratados con solución hipertónica al 7% comparado con placebo, logrando que el grupo que recibió solución hipertónica tuvo una mejoría clínica significativamente mayor que el grupo control⁽²¹⁾. Posiblemente esta diferencia sea debida a que los pacientes del presente estudio recibieron concentraciones de solución hipertónica más baja lo que atrae menos líquido a la vía aérea. Esta decisión se tomó dada la diferencia en los equipos de nebulización de los pacientes ya que no todos los paciente poseen las mascarillas de nebulización tipo pipeta recomendada por la Fundación Americana de Fibrosis Quística, por lo que con concentraciones más altas podrían tener obstrucción del equipo de nebulización por la alta

concentración de sal y también podrían presentar más efectos secundarios al usar mascarillas.

Por otro lado, un estudio Cochrane de Fibrosis Quística y el grupo de trastornos genéticos, realizaron la revisión e identificación de todos los estudios de ensayos controlados. La identificación de trabajos no publicados se obtuvo de libros de resúmenes de los tres congresos principales de fibrosis quística (Conferencia Internacional de la fibrosis quística, la Conferencia Europea de Fibrosis Quística y la Conferencia de América del Norte de la fibrosis quística). Se identificaron doce ensayos controlados de grupos tratados con solución salina hipertónica. Siete ensayos cumplieron los criterios de inclusión; donde participaron 143 sujetos con un rango de edad de 6 a 46 años. De éstos, seis estudios fueron publicados y uno en forma de resumen. La duración de los ensayos se limita a los efectos inmediatos sobre el aclaramiento mucociliar a un máximo de tres semanas. Dichos estudios plantean que la mayoría de los pacientes tenían enfermedad pulmonar leve a moderada y el tratamiento con solución salina hipertónica nebulizada mejora la depuración mucociliar manteniendo el score clínico y por lo tanto, puede tener un efecto beneficioso a largo plazo en la fibrosis quística , como se observó en el presente estudio.⁽²²⁾

Del mismo modo, al analizar los pacientes tratados con Dornase alfa, estos presentaron al inicio de tratamiento un score clínico, *grado Leve* en la determinación de la evolución clínica y radiológica mediante el Score Shwachman – Kulczycki, manteniéndose en grado leve a los 3 y 6 meses. En este sentido se compara con el estudio realizado por Rozov, Tatiana et al. (2013), cuyo objetivo

fue describir el impacto clínico del primer año de tratamiento con Dornase alfa, en 152 pacientes FQ de diferentes grupos etarios, encontrándose que los pacientes de edades comprendidas entre 6 – 11 años de edad no mostraron cambios significativos en la puntuación de Shwachman-Kulczycki y el grupo de edad mayor de 14 años mostro una mejoría significativa después de los 6 meses de tratamiento con Dornase alfa, esto es compatible con los hallazgo del presente estudio.⁽²³⁾

Cuando se realizó evaluación de la viscoelasticidad del moco después del tratamiento con solución hipertónica se aprecia aumento de la distensibilidad del moco establecida por el aumento de la longitud del esputo, lo que traduce reducción en la elasticidad. Esto es compatible con la presencia de un moco más fluido y fácil de expectorar. No se encontraron estudios con evaluación de la viscoelasticidad del moco con el uso de solución hipertónica. Por otra parte, los pacientes que recibieron dornase alfa mantuvieron similar viscoelasticidad del moco durante los 6 meses de tratamiento, esto difiere en los resultados del estudio de Rivas, Deisy (2012), trabajo realizado en la Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Valencia. Estado, cuyo objetivo fue determinar los efectos de Dornase alfa sobre la evolución clínica y función pulmonar en pacientes con FQ, en dichos resultados se evidenció disminución de la viscoelasticidad del moco por medición de su longitud, en los pacientes sometidos a tratamiento ⁽²⁴⁾

En lo concerniente a los gérmenes aislados en cultivos de esputo, el grupo de pacientes para solución salina hipertónica antes del tratamiento presentaron, 10

aislamientos de 4 gérmenes diferentes: *P. aeruginosa* patógeno predominante, seguido de *S.aureus*, *S. viridans* y *Candida albicans*, mientras en el grupo para dornase alfa se encontraron 3 gérmenes diferentes correspondiendo de igual manera con mayor porcentaje de incidencia *P. aeruginosa*, además de *Enterobacter* y *S. beta hemolítico del grupo D*. Del mismo modo, a los 3 meses de tratamiento con solución hipertónica se realizaron cultivos de esputo, observándose 22 aislamientos bacterianos, disminuyendo la colonización por *P. aeruginosa*, incrementando la de *S. aureus*, además se aislaron 2 gérmenes diferentes *K. pneumoniae* y *Enterobacter*. Comparado con otros trabajos, el efecto de la solución salina hipertónica sobre la enfermedad y la inflamación, la solución salina hipertónica mejora el clearance mucociliar y la función pulmonar en pacientes con FQ, hay un número de estudios que han explorado el impacto sobre la repuesta inflamatoria de la vía aérea y en particular los niveles de quimoquinas proinflamatorias producidas por los neutrófilos (IL- 8, FNT, IL1 β , MIP -1 α , IL12) en grupos contralados que recibieron solución salina hipertónica como dice Elkins y col (2006) que midieron la actividad proinflamatoria de la citoquina IL – 6, IL – 8 y FNT α observándose una disminución estadísticamente significativa en los niveles de estas citoquinas en esputo y reducción de la colonización con *P. aeruginosa* ⁽²⁵⁾

En relación a los pacientes que utilizaron Dornase alfa a los 3 meses de tratamiento continuo, el aislamiento de gérmenes fue menor, se obtuvieron 14 gérmenes, de igual manera disminuye la colonización por *P. aeruginosa* y aparecen nuevos gérmenes como *Pantoea sp*, *S. Coagulasa negativo* y *K. pneumoniae*, representando este último el mayor porcentaje. A los 6 meses de

tratamiento para el grupo que recibió solución hipertónica se lograron 8 aislamientos bacterianos, los gérmenes más frecuentes estuvieron representado por *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Observándose un descenso en el tipo de gérmenes aislados después del tratamiento con 6 meses de solución hipertónica. En los pacientes que recibieron dornase alfa, se aislaron 10 gérmenes representado por *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. viridans*, *Acinetobacter iowffii*, manteniéndose el aislamiento de gérmenes similares y aparición de otros. Estos hallazgos son compatibles con los de H.J.C. Bonestroo et al (2010) a partir de la base de datos del Centro CF Utrecht, Holanda, el cual fue un estudio de cohortes, donde se evaluó el efecto de la Dornase alfa en la colonización bacteriana de las vías respiratorias de 260 niños con fibrosis quística y se demostró que los niños tratados con Dornase alfa no presentaron cambios significativos en la colonización bacteriana durante el período de tratamiento con Dornase alfa de 1,5 años ⁽²⁶⁾. Por otro lado, se contrapone a los resultados de Frederiksen B et al, donde los pacientes fueron asignados al azar, recibieron Dornase alfa nebulizada dos veces al día. En este estudio se observó que el tratamiento fue beneficioso en el grupo que recibió Dornase alfa, mostrándose reducción en la tasa de colonización, especialmente para *S. aureus*, conduciendo a reducción de la demanda de antibióticos ⁽²⁷⁾.

Cuando se determinó el porcentaje de cambio en los estudios de función pulmonar, en el grupo que recibió solución hipertónica se observó mejoría de la función pulmonar, medida por los valores de CVF, VEF1 y relación FEV1/CVF con una diferencia estadísticamente significativa a los 3 meses de tratamiento, sin

embargo al comparar los valores del inicio con los 6 meses de tratamiento no se observó diferencia estadísticamente significativa, lo que es similar al estudio de Rodríguez M Carlos, Duque Ricardo, Sossa Mónica, en el 2011, en el Hospital de Santa Clara, Bogotá, cuyo objetivo del estudio fue determinar si la solución salina hipertónica (SSH) al 6% nebulizada producía mejoría de la función pulmonar comparada con la solución salina normal (SSN) al 0.9 % en pacientes con FQ, Después de 2 semanas los pacientes que recibieron SSH presentaron un mayor porcentaje de incremento del VEF1 que los pacientes que recibieron SSN⁽²⁸⁾. En este contexto, estudio efectuado por Gupta S.et al, en el 2012, en el departamento de pediatría del Instituto Indio de Ciencias Médicas, Nueva Delhi, India, compararon los efectos de la nebulización con Solución salina hipertónica al 3 y 7% en la función pulmonar en niños con fibrosis quística: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado, encontrando que los cambios porcentuales FEV1 desde el inicio hasta el día 14 y el día 28 fue significativamente mayor en el grupo que recibió solución salina al 3%, en comparación con los que recibieron inhalación de solución salina al 7%⁽²⁹⁾, probable diferencia de valores espirométricos en la totalidad del grupos estudiado, pueden ser debido a diferencia de edades, el cual repercute en la función pulmonar, porque las vías aéreas tienen calibres diferentes y la velocidad de la expulsión del aire es totalmente diferente en niños y adultos.

En cuanto a los valores espirométricos del grupo que recibieron Dornase alfa no se observaron cambios significativos en CVF y en la relación FEV1/CVF a los 3 y 6 meses de tratamiento. En cuanto al FEV₁ se observó diferencia estadísticamente

significativa a los 3 meses de tratamiento, manteniendo esos valores a los 6 meses de tratamiento. Con respecto a FEF 25 – 75%, se observó incremento de los valores a los 6 meses de tratamiento. Estos hallazgos fueron similares a los del estudio efectuado por Rozov, Tatiana et al. (2013), cuyo objetivo fue describir el impacto clínico del primer año de tratamiento con Dornase alfa, en 152 pacientes FQ de diferentes grupos etarios, en una población brasileña, encontrando en sus resultados que no hubo cambios significativos en VEF1 y la FVC, a los 6 y a los 12 meses de tratamiento con DNasa, en las distintas edades ⁽²³⁾

Con respecto a los efectos secundarios con la utilización de solución hipertónica solo 2 pacientes reportaron epistaxis. No se reportaron otros efectos secundarios. Estos hallazgos son similares al trabajo de Ruth L Dentice et al, en Australia (2015); controlado aleatorizado doble ciego, donde no se reportaron efectos secundarios adversos ⁽²¹⁾. Sin embargo, otros trabajos como el estudio realizado por Carro Luis M et al (2010), han reportado *no tolerabilidad* de la solución hipertónica causando tos como efecto adverso, siendo frecuente en los pacientes mayores de 18 años con función pulmonar alterada ⁽³⁰⁾. Con respecto al grupo de Dornase alfa no se encontraron efectos secundarios. Estos resultados son coincidentes con el estudio de Wilmott RW (2006), cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia de dornase alfa en pacientes con fibrosis quística hospitalizados. Se registraron un total de ochenta pacientes con FQ documentada en 11 centros de salud. La administración de la DNasa no se asoció con eventos adversos graves ni muertes, y ningún paciente experimentó una reacción anafiláctica ⁽³¹⁾

Este estudio demuestra que tanto la Solución hipertónica al 3.5% como Dornase alfa son efectivos en mantener el Score clínico después de 6 meses de tratamiento y mejorar la función pulmonar en forma significativa después de 3 meses de tratamiento. Se demostró además mejoría en la viscoelasticidad del moco con el uso de Solución hipertónica Sin embargo, los efectos del Dornase alfa sobre la reología no mostró cambios significativos. En cuanto a la colonización bacteriana se mostró en ambos grupos disminución de la colonización con Pseudomona pero no hubo ningún efecto sobre la colonización con Staphylococcus aureus. Los efectos adversos fueron no significativos.

CONCLUSIONES

- 1.- El mayor porcentaje de pacientes pertenece a adultos, siendo predominante el sexo femenino.
- 2.- Los pacientes tratados con solución hipertónica al 3.5% y dornase alfa se mantuvieron en el mismo grado de score clínico desde el inicio hasta los 6 meses de tratamiento, medido según la determinación de la evolución clínica y radiológica mediante el Score Shwachman – Kulczycki.
- 3.- Solución hipertónica al 3.5% mejora significativamente la viscoelasticidad del moco medido por pruebas de distensibilidad.

4.- Tanto Solución hipertónica como Dornase alfa permite disminuir el número de aislamientos bacterianos por Pseudomona en vías aéreas, después de 6 meses de tratamiento.

5.- En relación a los valores de CVF, VEF1 y relación FEV1/CVF se observo aumento de estos tanto a los 3 meses como a los 6 meses, siendo la diferencia estadísticamente significativa solo para los 3 meses. Dornase alfa produjo cambios FEV1, estadísticamente significativa a los 3 meses de tratamiento, no logrando mantener este incremento a los 6 meses de tratamiento.

6.- Existen efectos secundarios poco significativos con el tratamiento a largo plazo con solución hipertónica, sin embargo con dornase alfa no se reportaron efectos adversos.

RECOMENDACIONES

1.- Realizar estudio de efectividad con Solución hipertónica al 7% en pacientes con Enfermedad pulmonar leve a moderada.

2.- Llevar a cabo estudios con mayor número de pacientes y que evalúen comparación entre solución hipertónica y dornase alfa a mediano y largo plazo (mínimo durante un año) para poder establecer una diferencia o similitud en la evolución clínica, radiológica, aislamiento bacteriano y cambios en la función pulmonar.

4.- Realizar estudios donde la muestra sea similar en edad para evitar diferencia de resultados en cuanto a los parámetros espirométricos que midan la función pulmonar.

5.- Dotar a los pacientes de la Unidad de Fibrosis Quística de Pipetas reusables para su nebulización de esta manera poder utilizar concentraciones más altas de solución hipertónica.

6. Realizar estudios donde se comparen solución hipertónica al 3.5 y al 7 %.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Palma, Alejandra et al. Funciones de los canales iónicos CTRF y ENAC en la fibrosis quística. *Medicina*. 2014; 74: 133 – 139
2. Emer P. Reeves, Kevin Molloy, Kerstin Pohl, Noel G. Mc Elvaney. Hypertonic Saline in Treatment of Pulmonary Disease in Cystic Fibrosis. *The Scientific World Journal Volume Pediatr* [Internet]. 2012 [citado 16 Feb 2012] Article ID 465230, 11 pages . Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356721/>
3. Dasenbrook EC, Konstan MW. Inhaled hypertonic saline in infants and young children With Cystic Fibrosis. *JAMA*. 2012;307(21):2316-2317. doi:10.1001/jama.2012.5853. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4255264/#!po=78.5714>
4. WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Genova, Italy, 19 June 2002. Disponible en:
http://www.who.int/genomics/publications/en/HGN_WB_04.02_report.pdf
5. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Annual data report (year 2010) Version 01.2014 1-106
6. UK Cystic Fibrosis Registry Annual data report 2013 July 2014
7. The Canadian Cystic Fibrosis. Registry 2012 Annual Report
8. Dutch VanDevanter Epidemiology of Cystic Fibrosis Lung Disease progression in adolescents in ECFS.. Book on Healthcare Issues and challenges in Adolescents in CF, December 2012
9. Cystic Fibrosis. European Respiratory Society: European Lung White Book 2013; chapter 14.

10. Kerem E, Viviani L, Zolin A, Macneill S, Hatziaorou E, Ellemunter H, Drevinek P, Gulmans V, Krivec U, Olesen H Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the data of the ECFS Patient Registry.; on behalf of the ECFS Patient Registry Steering Group. The European Respiratory Journal 2014 Jan;43(1):125-33.
11. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis.. Journal of Cystic Fibrosis 2014, in press.
12. Sánchez,K. Frequency of common CFTR gene mutations in Venezuelan patients with cystic fibrosis.Investigación clínica (Impact Factor: 0.39). 03/2014; 55(1):44-54.
13. Boat, T. (2005) Fibrosis Quística. En Nelson Tratado de Pediatría. Capítulo 416 pag. 1439-1452
14. Segal,E. Fernandez, A. Renteria, F. Fibrosis Quística. Ediciones Journal 2004 (1) 15-19
15. A. Salcedo Posadas, S. Gartner, R.M. Girón Moreno, M.D. García Novo. El Tratado de Fibrosis Quística. 1a ed. España: Justim S.L.; 2012.
16. Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumonología y Cirugía Torácica. Volumen VII. Fibrosis Quística. 2005
17. Revista colombiana de Medicina 2007; 38 (Supl 1): 41-49
18. Escribano, A. Díez, N. La espirometría forzada. En: la Funcion Pulmonar en el Niño. Principios y Aplicaciones. Pag 53-61 (2007)
19. Pediatrics. Crossover, Randomized, Controlled Trial of Dornase Alfa Before Versus After Physiotherapy in Cystic Fibrosis Dominic A. Fitzgerald, D , Hilton, J, Beverly J.Sept 2005
20. Anales de Neumonología. Fibrosis quística. Epidemiología, Genética y Fisiopatología de la Enfermedad. Barcelona. 2004
21. Ruth L Dentice, Peter A B Wark, Douglas J Dorahy, Christopher J Harmer, Honghua Hu, Mark R Elkins, et al. A randomised trial of hypertonic saline during hospitalisation for exacerbation of cystic fibrosis. Australia. Thorax. 2016; 71(2):141-7. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+randomised+trial+of+hypertonic+saline+during+hospitalisation+for+exacerbation+of+cystic+fibrosis>
22. Wark PA, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis.Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD001506. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796798>
23. Tatiana Rozov, Fernando Antonio A. e Silva, Maria Angélica Santana, Fabíola Villac Adde, Rita Heloisa Mendes. A first-year dornase alfa treatment impact on clinical parameters of patients with cystic fibrosis: the Brazilian cystic fibrosis multicenter study. Brazilian. Rev Paul Pediatr 2013;31(4):420-30. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+first-year+dornase+alfa+treatment+impact+on+clinical+parameters+of+patients+with+cystic+fibrosis>
24. Deisy Rivas Mujica. Eficacia terapéutica del Dornase alfa sobre la evolución clínica y función pulmonar en Pacientes con Fibrosis Quística. Unidad de Fibrosis

Quística. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". Valencia. Estado Carabobo. Periodo Febrero- Julio 2010.

26. H.J.C. Bonestroo, M.G. Sliker, H.G.M. Arets. No positive effect of rhDNase on the pulmonary colonization in children with cystic fibrosis. Netherlands. Monaldi Arch Chest Dis. 2010; 73: 1, 12-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16938752>

27. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Høiby N. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cysticfibrosis. Acta Paediatr. 2006 Sep;95(9):1070-4. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effect+of+aerosolized+rhDNase+\(Pulmozyme\)+on+pulmonary+colonization+in+patients+with+cystic+fibrosis](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Effect+of+aerosolized+rhDNase+(Pulmozyme)+on+pulmonary+colonization+in+patients+with+cystic+fibrosis).

28. Rodríguez M Carlos, Duque Ricardo, Sossa Mónica. Comparación de la efectividad de la micronebulización de solución salina hipertónica (SSH) al 6% vs solución salina normal en pacientes con fibrosis quística en el Hospital de Santa Clara. Revista Colombiana de Neumonología. 2011. Vol 14 N 3. Disponible: http://www.asoneumocito.org/wp-content/uploads/2012/02/Vol-14-3-1_g.pdf

29. Gupta S, Ahmed F, Lodha R, Gupta YK, Kabra SK. Comparison of effects of 3 and 7% hypertonic saline nebulization on lung function in children with cystic fibrosis: a double-blind randomized, controlled trial. J Trop Pediatr [Internet]. 2012 [citado Oct 2012]. 58(5):375-81. doi: 10.1093/tropej/fms004. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22374985>

30. Carro Luis, Adelaida L. Ferreiro, Marta Ruiz de Valbuena Maíz, Carolina Wagner S., Gustavo Gabilondo y Lucrecia Suarez C. Tolerabilidad de la inhalación de dos soluciones salinas hipertónicas en pacientes con fibrosis quística. Med Clin (Barc) [Internet]. 2011. [citado 3 Feb 2011]. doi:10.1016/j.medcli.2011.02.022 - 1762; Disponible: <http://www.fibrosisquistica.org/images/recursos/130.pdf>

31. [Wilmott RW](#)¹, [Amin RS](#), [Colin AA](#), [DeVault A](#), [Dozor AJ](#), [Eigen H](#), [Johnson C](#), [Lester LA](#), [McCoy K](#), [McKean LP](#), [Moss R](#), [Nash ML](#), [Jue CP](#), [Regelmann W](#), [Stokes DC](#), [Fuchs HJ](#). Aerosolized recombinant human DNase in hospitalized cystic fibrosis patients with acute pulmonary exacerbations. [Am J Respir Crit Care Med](#). 1996 Jun;153(6 Pt 1):1914-7. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8665055>

ANEXOS

Anexo I

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ CI: _____

representante legal del niño (a) _____ de _____ años, he sido informado(a) completamente Y A MI ENTERA SATISFACCION SOBRE LOS OBJETIVOS, RIESGOS Y COSTOS DE LA INVESTIGACION TITULADA: **Eficacia terapéutica de Solución Hipertónica al 3.5% vs dornase alfa sobre la evolución clínica y Espirométrica en Pacientes con Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Valencia. Estado Carabobo. Periodo mayo 2015 - mayo 2016.** Este estudio será realizado en los pacientes con fibrosis quística que acuden a la Unidad de Fibrosis Quística en Valencia. Edo. Carabobo en la Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera; en el grupo etario mayores de 5 años, ya que amerita que el niño (a) o adolescente tenga la capacidad de realizar estudios Espirométricos los pacientes serán nebulizados con solución hipertónica al 3.5 % y/o dornase alfa diario durante un periodo de 3 meses y se le tomaran muestras de esputo para cultivos, reología del moco y realización de espirometria al iniciar el tratamiento a los 3 y 6 meses de tratamiento y se evaluara la respuesta clínica y espirométrica de los pacientes al medicamento. Dicho medicamento puede ser utilizado en niños y adultos sin efectos secundarios graves y está aprobado por la FDA para su uso. El presente estudio será realizado por la Dra. Mary Ferreira, Pediatra - Médico Residente I Nivel del Postgrado de Neumonología Pediátrica.

Así mismo, Yo Representante, acepto participar en el presente estudio y queda entendido que puedo retirarme del mismo en el momento que desee sin que esto traiga sobre mi persona o sobre mi representado ninguna sanción disciplinaria o legal: por otra parte no debo cancelar costo alguno por los medicamentos o exámenes realizados a mi representado durante este estudio. Estoy conciente de los efectos secundarios del medicamento solución hipertónica al 3.5% y/o dornase alfa que pudiese afectar a mi representado y acepto libremente participar en el presente estudio. _____

Representante CI:

Testigo CI:

ANEXO II

Score de Schwachman – Kulczicky

Schwachman H & Kulczicky L. Long-term study of 105 patients with cystic fibrosis. Am J Dis Child 105:9,96.6-15.

Es una puntuación general de severidad clínica, útil en evaluación anual. Cada área recibe puntuación, luego se clasifica el total en:

Excelente estado clínico	86-100
Buen estado clínico	85-71
Leve compromiso	70-56
Moderado compromiso	55-41
Severo compromiso	menos de 40

Puntaje	Actividad general	Ex físico	Nutrición	Hallazgo Rx
25	Actividad normal o completa, asistencia escolar periódica. Juega a la pelota	Sin tos, MP presente SRA, FC y FR normal, buena postura	Peso y talla > p 25. Deposiciones normales, buena masa muscular y tono	Normal, campos limpios
20	Falta tolerancia, cansado al final del día, buena asistencia escolar	Tos ocasional, FC normal, hiperinsuflación mínima, MP presente SRA, sin hipocratismo	Peso y talla p 15 y 20, deposiciones levemente anormales, buena masa muscular y tono	Acentuación mínima de imágenes broncovascular, hiperinsuflación inicial
15	Descansa en forma voluntaria, se cansa fácilmente post-ejercicio, regular asistencia escolar	Tos ocasional y sibilancias, aumento FR, hiperinsuflación leve, hipocratismo inicial	Peso y talla > p 3, deposiciones frecuentemente anormales, abundantes y pastosas, distensión abdominal mínima, tono muscular y masa disminuida	Hiperinsuflación leve, aumento de imágenes broncovasculares, atelectasias aisladas
10	Enferanza en domicilio, disnea posterior a caminata corta, descaro frecuente	Tos frecuente, generalmente productiva, hipocratismo moderado, hiperinsuflación moderada, sibilancias y cruídos, retracción	Peso y talla < p 3, deposiciones abundantes. Distensión abdominal leve a moderada. Masa muscular y tono francamente reducidos.	Hiperinsuflación moderada, atelectasias difusas y áreas de infección. Bronquiectasias mínimas
5	Ortopnea, se mantiene en cama o sentado	Taquipnea, taquicardia, crisis tos severa, cruídos extensos. Cianosis, signos de insuficiencia cardíaca, hipocratismo severo	Malnutrición marcada, abdomen protuberante, prolapso rectal, deposiciones abundantes y esteatorricas	Hiperinsuflación severa, atelectasia lobar y bronquiectasias, nódulos y quistes, neumotórax, cardiomegalia

FC: Frecuencia cardíaca. FR: Frecuencia respiratoria. MP: Murmullo pulmonar. SRA: Sin ruidos agregados

ANEXO III

Ficha clínica, bacteriológica y función pulmonar

Nombre: _____

Edad: _____ años Prueba _____ mes

Viscoelasticidad de moco: _____ cms

Cultivo de Esputo: UFC: _____ Germen: _____

Pruebas de función Pulmonar:

Espirometría:

CVF: _____ Predictivo: _____

FEV₁: _____ Predictivo: _____

Relación CVF/VEF₁ _____ Predictivo: _____

FEF25-75%: _____ Predictivo: _____

Efectos secundarios:

Broncoconstricción: Sibilancias: _____ Dificultad Respiratoria: _____

Epistaxis: Sangramiento: _____ No Sangramiento: _____

Tos: Presente _____ Ausente _____