



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

---

Evaluar la seguridad y efectividad a corto plazo de la solución salina hipertónica al 7% comparada con solución salina isotónica 0.9%, para mejorar la función pulmonar en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística

Tesis para optar por el título en la Especialidad de:

**NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

Dra. Jenny Licelotte Then Núñez

**DIRECTOR DE TESIS:**

Dr. José Luis Lezama Fernández

**ASESORES:**

Dra. Ruth Saraí Aldana Vergara

M en C. Alejandra Hernández Roque





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ**

---

Evaluar la seguridad y efectividad a corto plazo de la solución salina hipertónica al 7% comparada con solución salina isotónica 0.9%, para mejorar la función pulmonar en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística

Tesis para optar por el título en la Especialidad de:  
**NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

---

Dra. Jenny Licelotte Then Núñez

**DIRECTOR DE TESIS:**

---

Dr. José Luis Lezama Fernández

Médico Adscrito al Departamento de Neumología y Fisiología Pulmonar  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

**ASESORES:**

---

Dra. Ruth Sarai Aldana Vergara

---

M. en C. Alejandra Hernández Roque

MÉXICO, DF

FEBRERO 2009

# AGRADECIMIENTOS

## **A DIOS:**

Por todas las cosas bellas que me has dado y por lo que me has permitido vivir. Haciendo realidad mis sueños de superación, por darme la paciencia, la paz y la fuerza de sobreponerme a la ausencia de mis seres queridos. Sin ti nada soy.

## **A MIS ASESORES DE TESIS:**

**Dr. José Luis Lezana, Dra. Ruth Aldana, Lic. Alejandra Hernández**

Gracias por la paciencia y por su dedicación al guiarme e instruirme para realizar un buen ejercicio profesional. Su disponibilidad y entrega hizo posible la culminación con éxito de esta investigación.

## **AL PERSONAL DEL LABORATORIO DE NEUMOLOGÍA Y FISIOLÓGIA PULMONAR:**

**Tec. Julio Mendoza y Adriana Navarro**

Los cuales hicieron que de una u otra forma el trabajo pesado fuese más llevadero. Gracias por aportar su tiempo para la realización de esta investigación.

## **A MIS COMPAÑEROS**

**Dra. Karla Saravia y Dr. Luis Duarte**

Por su paciencia y su amistad, en los momentos de alegría, en los de pena y en los de disgusto, pero como ven lo pudimos superar. Gracias por haberme aguantado, y hacerme reír cuando en realidad quería llorar, de darme un brazo para consolarme y darme fuerzas cuando quería desertar. Por todo esto y más Gracias.

## **A LOS PADRES DE LOS NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA:**

Por depositar en nosotros su voto de confianza la salud de sus hijos quienes en realidad son los protagonistas de este trabajo.

# DEDICATORIA

## **A mis Padres:**

### **María Núñez de Then y José Antonio Then**

Por creer en mí, por brindarle a mi hijo y a mí su amor incondicional. Porque sin su apoyo y comprensión no hubiese llegado a donde estoy hoy. Son mi ejemplo de superación, perseverancia y dedicación. Todo lo que soy se lo debo a ustedes.

## **A MIS HERMANOS:**

### **Joan y Joseph**

Gracias por estar siempre dispuestos a apoyarme en la distancia y de preocuparse por mi hijo en mi ausencia. Espero seguir siendo ejemplo para ustedes.

## **A MI ESPOSO**

### **Andrés Felipe Marín**

Sin ti no hubiese estado donde estoy hoy. Gracias por creer en mí, en darme día a día la confianza y la fuerza para tolerar esta soledad. Tú eres parte importante en mi superación, en mi vida, eres mi otra mitad. Tu amor y compañía es lo que me hace afortunada.

## **A MI HIJO**

### **Andrés Daniel**

Mi tesoro, mi corazón, por ti estoy luchando día a día para ser tu ejemplo de que cuando se quiere se puede y se logra. Perdóname el haberme separado de ti estos años. Todo lo que soy es por ti, mi mayor alegría es ser tu madre. Te amo.

# ÍNDICE DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCION	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
III.	OBJETIVOS	6
IV.	HIPOTESIS	6
V.	JUSTIFICACION	7
VI.	MARCO TEORICO	9
VII.	MATERIAL Y METODOS	19
VIII.	DESCRIPCION DE LAS VARIABLES	23
IX.	RESULTADOS	25
X.	DISCUSIÓN	32
XI.	CONCLUSION	34
XII.	BIBLIOGRAFIA	35

Palabras Claves: Fibrosis Quística, Solución Salina Hipertónica 7%, FEV1

Docente: Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad de Medicina. División de Estudios de Postgrado.

Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## I. INTRODUCCION

La Fibrosis Quística es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo, causada por mutaciones en un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7. Considerada como uno de los trastornos cromosómicos más frecuente en caucásicos, aunque la enfermedad ha sido descrita en todos los grupos étnicos con diversas incidencias. En México, Orozco y cols.<sup>1,2</sup> establecen la alta heterogenicidad genética la población de pacientes con FQ, estimando una incidencia aproximada para nuestra población de 1 por cada 8,500 nacidos vivos<sup>3</sup>.

Fibrosis quística es una enfermedad genética de las glándulas exocrinas, causada por mutaciones en un gen que codifica para una proteína de 1,480 aminoácidos, conocida como factor de conductancia transmembranal de fibrosis quística (CFTR). La proteína CFTR mutada se ancla en la membrana apical de las células epiteliales donde funciona como un canal de cloro dependiente de AMP cíclico, la cual provoca alteraciones iónicas y en el contenido de agua en varios órganos y tejidos, principalmente en el epitelio ciliar y líquido que recubre la vía aérea, ocasionando la alteración fisiopatológica principal en FQ, un espesamiento anormal de las secreciones respiratorias<sup>4-6</sup>.

Los factores que contribuyen a la progresión de la enfermedad pulmonar incluyen el incremento en la viscoelasticidad del esputo, la deshidratación relativa del líquido periciliar, liberación de proteasas y ADN de polimorfonucleares, así como incremento en las glicoproteínas del moco, todos ellos contribuyen para inhibir el aclaramiento ciliar, perpetuar un proceso inflamatorio local, favorecer la infección y finalmente la destrucción progresiva de las vías aéreas y tejido pulmonar adyacente, que se traduce como un deterioro progresivo de la función respiratoria. En síntesis la proteína CFTR mutada ocasiona una disminución en la habilidad de secretar cloro intracelular y un aumento en la reabsorción de sodio y agua desde el líquido periciliar<sup>7</sup>.

Existe evidencia acumulada que demuestra que este aumento en la reabsorción del líquido que recubre la superficie de la vía aérea ocasiona deshidratación de la fase sol del moco, aumento de la capa gel con aplanamiento de los cilios, lo cual inicia la cascada de eventos fisiopatológicos en FQ.

Una de las primeras estrategias para mejorar el aclaramiento mucociliar en pacientes con FQ fue la de utilizar amiloride nebulizado como bloqueador de canales de sodio en la superficie de la vía aérea. Knowles y cols,<sup>8</sup> demostraron en un pequeño grupo de adultos con FQ que el amiloride reducía significativamente el descenso de la capacidad vital forzada medida por espirometría, en relación con placebo, durante 6 meses de administración, mejorando el aclaramiento ciliar y la tos. Graham et al<sup>9</sup> falló en reproducir los beneficios del amiloride en la función pulmonar de pacientes con FQ.

Esta teoría de depleción de volumen y alteración iónica, ha conducido a estrategias terapéuticas encaminadas a restituir el volumen del líquido que recubre la vía aérea (líquido periciliar, o de fase sol), lo que pudiera resultar en un aumento del aclaramiento mucociliar, y retardar la progresión de la enfermedad pulmonar<sup>10</sup>.

En el 1996 Eng y cols<sup>11</sup>, utilizaron por primera vez solución salina hipertónica nebulizada a la superficie del epitelio de la vía aérea, especulando que esta solución mejoraría la hidratación del líquido que cubre la superficie de la vía aérea, aumentando los niveles de sodio y cloro en este líquido. Los resultados demostraron que al término de 2 semanas de tratamiento, el grupo que recibió solución salina hipertónica mejoró en 15% sobre el valor basal el VEF1 comparado con solamente el 2.8% del grupo que recibió solución salina isotónica al 0.9%.

La intensa migración de polimorfonucleares a la vía respiratoria es una característica del paciente con FQ. Esta migración provoca liberación de grandes cantidades de ADN libre, producto de la degradación del neutrófilo, lo cual incrementa la viscosidad del esputo. La dornasa alfa recombinante humana (DNasa) administrada en forma de aerosol fragmenta las grandes moléculas de ADN libre en la vía aérea, haciendo más fluidas las secreciones y facilitando su expulsión. En 1993 Ranasinha y cols<sup>12</sup>, realizaron un estudio clínico placebo controlado, donde demostraron que el tratamiento regular con DNasa mejora la función pulmonar y reduce la frecuencia de exacerbaciones. Fuchs y cols<sup>13</sup>, en el 1994 realizaron un estudio de 24 semanas con administración diaria de 2.5 mg de DNasa nebulizada en niños y adultos con FQ, reportando una mejoría ~ 5-6% en el volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (VEF1) medido por espirometría y una reducción en la frecuencia de exacerbaciones de 25 – 35%.

Elkins y cols<sup>14</sup>, realizaron un estudio doble ciego en 164 pacientes con FQ que recibieron en forma aleatorizada, 5ml de solución salina hipertónica al 7% o placebo nebulizado.

Los resultados demostraron una reducción en la frecuencia de exacerbaciones pulmonares (de 0.89 a 0.39 por paciente/año), así como en el ausentismo escolar (24 a 7 días/paciente/año) en el grupo tratado con solución hipertónica al 7%, comparada con el placebo, aunque los cambios en el VEF1 no fueron significativos entre ambos grupos. Ballmann y cols<sup>15</sup>, compararon la eficacia de solución salina hipertónica al 5.85% administrada con un nebulizador ultrasónico, contra la administración de DNasa (2.5 mg/día), demostrando una mejoría similar con ambos esquemas terapéuticos ( $7.7 \pm 14\%$  contra  $9.3 \pm 11.7\%$  en el VEF1 respectivamente).

Donaldson y cols<sup>16</sup>, probaron la hipótesis de que el pre tratamiento con amiloride nebulizado, podría extender la duración y la aceleración del aclaramiento mucociliar inducido por solución salina hipertónica administrada en ciclos de 14 días de tratamiento y 14 de descanso. El estudio demostró un aclaramiento mucociliar significativamente más rápido en el grupo que recibió solución salina hipertónica con placebo comparado con el grupo que recibió amiloride como pre tratamiento.

Aunque la evidencia clínica disponible no favorece definitivamente el uso de solución salina hipertónica sobre la DNasa, es claro que la solución salina hipertónica representa la primera terapia disponible y económica, dirigida al defecto básico de la enfermedad pulmonar en FQ, es decir, la deshidratación del líquido que cubre la vía aérea y las secreciones mucosas, las cuales son causa principal de un aclaramiento mucociliar alterado.

## I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuando hablamos de problemas complejos como lo es FQ, debemos tomar conciencia que se trata de una enfermedad que compromete al organismo en su totalidad y muestra su impacto sobre el crecimiento y nutrición, la función respiratoria, la digestión, la reproducción y aún con los tratamientos actuales, en la vida del paciente. Nuestra población de pacientes con FQ tienen una sobrevida promedio significativamente menor a la reportada en países industrializados, en buena medida, esto es debido a un diagnóstico tardío de la enfermedad, así como a las condiciones económicas permanentemente adversas que impide a nuestros pacientes y sus familias el acceso a nuevos y costosos tratamientos, que por más de una década han demostrado un indiscutible beneficio en la morbi-mortalidad del paciente con FQ. Son necesarias entonces alternativas para tratamiento de bajo costo para manejo clínico en poblaciones con recursos limitados, que permitan evitar o retardar de una forma efectiva las complicaciones propias de la enfermedad, con la finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente.

Es necesario recordar que un objetivo básico del tratamiento del paciente con FQ es retardar la progresión del deterioro respiratorio, para lo cual es necesario explorar nuevas formas de tratamiento para el problema respiratorio, a las cuales nuestros pacientes tengan acceso, y que la falta de recursos no sea una limitante para las expectativas de vida de nuestros pacientes.

En los últimos años ha aumentado dramáticamente la proporción de estudios sobre alternativas para el tratamiento de la infección crónica en el paciente con FQ, a base de antibióticos administrados por vías intravenosa, nebulizada y oral, así como una creciente tendencia al desarrollo de medicamentos inhalados para controlar o modificar las características reológicas de las secreciones, para mejorar el aclaramiento mucociliar.

El conocer si la solución salina hipertónica al 7% en pacientes con función pulmonar de moderada a grave tiene el mismo efecto o mayor que el de otros estudios donde la función pulmonar era leve<sup>11, 14</sup>.

Todo esto hace necesario y urgente desarrollar formas eficaces y económicas de tratamientos acordes a la situación económica de nuestros pacientes, o bien demostrar si las desarrolladas en otros grupos, pueden tener efecto benéfico en nuestra población de pacientes con FQ. Por lo tanto nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Es la solución salina hipertónica al 7% administrada por vía inhalada segura y más eficaz comparada con la solución salina isotónica al 0.9% como terapia a corto plazo, para mejorar la función pulmonar en una población de pacientes pediátricos con Fibrosis Quística?

## I. OBJETIVOS

### Generales:

- ✓ Determinar la seguridad mediante una prueba de reto bronquial, de una dosis nebulizada de solución salina hipertónica al 7% en pacientes pediátricos con FQ.
- ✓ Evaluar la eficacia en el corto plazo, medida por pruebas de función respiratoria (VEF1), del tratamiento con solución salina hipertónica al 7%, comparada con solución isotónica al 0.9%, utilizada como terapia habitual del paciente con FQ.

### Secundarios:

- ✓ Comparar el número de exacerbaciones pulmonares, así como la necesidad de antibióticos, al utilizar solución salina hipertónica al 7% y la terapia habitual con solución isotónica al 0.9%.
- ✓ Comparar el cambio en otras variables (CVF, FEF 25-75%) espirométricas al utilizar solución salina hipertónica al 7% y la terapia habitual con solución isotónica al 0.9%.
- ✓ Comparar el ausentismo escolar al utilizar solución salina hipertónica al 7% y la terapia habitual con solución isotónica al 0.9%.
- ✓ Comparar la mejoría en síntomas respiratorios diarios al utilizar solución salina hipertónica al 7% y la terapia habitual con solución isotónica al 0.9%.
- ✓ Identificar cambios o diferencias en el porcentaje de pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* al utilizar solución salina hipertónica al 7% y la terapia habitual con solución isotónica al 0.9%.

## II. HIPOTESIS

La solución salina hipertónica inhalada al 7% es segura y más eficaz para el tratamiento del problema respiratorio en pacientes pediátricos con FQ, mejorando su función pulmonar y disminuyendo periodos de exacerbación pulmonar, al compararla con el manejo habitual a base de solución salina isotónica al 0.9%.

### III. JUSTIFICACION

Durante las últimas décadas, la esperanza de vida de pacientes con FQ ha mejorado dramáticamente, principalmente como resultado de programas de tratamiento completos, que implica fisioterapia pulmonar, uso de antibióticos y un seguimiento cercano de su estado nutricional. En años recientes, varios de estos nuevos enfoques de tratamiento han sido investigados, concluyendo que solamente proveen un beneficio modesto, tal es el caso de agentes anti inflamatorios, corticoides orales, ibuprofeno, amiloride, tobramicina libre de preservativos inhalada y rhDNasa.

Varios enfoques se han diseñado para abordar experimentalmente la compleja fisiopatología de la enfermedad respiratoria en pacientes con FQ, tanto a nivel molecular con modificadores del gene CFTR, como en desequilibrio iónico del líquido periciliar, para tratar de hidratar las secreciones pulmonares, mejorar el aclaramiento mucociliar y disminuir tanto el proceso inflamatorio como el proceso infeccioso crónica.

Los diferentes estudios realizados en estos campos, tanto a corto como a largo plazo han mostrado cierto grado de beneficio para estos pacientes, dando como resultado una mejoría de su función pulmonar, menor morbilidad y proporcionándoles una mejor calidad de vida.

La solución salina hipertónica parece ampliamente aplicable como una forma de tratamiento no costosa y aplicable para la mayoría de los pacientes con FQ, la cual va encaminada directamente a corregir en parte, la alteración fisiopatológica de la enfermedad, sin sustituir otras formas de tratamiento, en pacientes con edades promedio a 18 años y con un VEF1 de 76% mínimo de 40%.

Estos antecedentes sobre ensayos en otros grupos de pacientes y la diversidad de resultados publicados, justifican plenamente un estudio doble ciego en nuestra población de pacientes con FQ, comparando los resultados obtenidos con los reportados por otros investigadores. Por ello determinaremos la seguridad de la solución salina hipertónica administrada en forma nebulizada, así como su eficacia en el corto plazo, en base a los cambios en la función respiratoria, disminución en el número de exacerbaciones respiratorias o su intensidad, ausentismo escolar, mejor

tolerancia al ejercicio y su beneficio sobre la terapia habitual, en pacientes pediátricos con función pulmonar de moderada a grave.

Siendo nuestra meta determinar la seguridad y eficacia del tratamiento nebulizado a corto plazo con solución salina hipertónica al 7%, comparada con la terapia habitual a base de solución isotónica al 0.9%, en pacientes pediátricos con fibrosis quística, con menor edad cronológica y con enfermedad pulmonar de moderada a grave, medidas por el VEF1.

## I. MARCO TEÓRICO

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad descrita en todos los grupos étnicos con incidencias variables, desde 1 en 2,500 a 1 en 4,000 nacidos vivos. En México, Orozco y cols.<sup>2</sup>, establecen la alta heterogeneidad genética la población de pacientes con FQ, probablemente relacionada a una composición étnica compleja que incluye genes Amerindios, Caucásicos (Hispanos) y Negros, así como el patrón genotípico predominante y la identificación de nuevas mutaciones del gene CFTR, estimándose una incidencia aproximada de 1 por cada 8,500 nacidos vivos<sup>3</sup>.

La clonación y secuenciación del gene de FQ en 1989 permitió identificar en el brazo largo del cromosoma 7 (región q31) un gene de 250 Kb. de ADN genómico (250,000 pares de bases), constituido por 27 exones e igual número de intrones, que transcribe para un ARNm de 6.5 Kb., el cual codifica para una proteína de 1,480 aminoácidos conocida como Factor de Conductancia Transmembranal de Fibrosis Quística (CFTR). La secuencia del ADN en el gene de FQ demostró la ausencia de una tripleta de bases que codifican para una fenilalanina en la posición 508 de la proteína CFTR<sup>17</sup>. Esta mutación, conocida como Delta F508 ( $\Delta$ F508) se observa en el 70% de la población caucásica con FQ. Se han descrito sin embargo más de 1,500 mutaciones del gene CFTR, las cuales están asociadas a diferentes formas fenotípicas o expresión de la enfermedad. Menos de 30 de estas mutaciones han sido reportadas con una frecuencia mayor al 0.1% de los alelos identificados, el resto son mutaciones extremadamente raras y frecuentemente limitadas a uno o dos individuos, o bien han sido descritas en grupos étnicos específicos (G551D en Franco Canadienses, W1282X en Judíos Ashkenazi)<sup>18</sup>. La frecuencia de la mutación  $\Delta$ F508 en una muestra de pacientes mexicanos con FQ reportada por Orozco y cols<sup>1-3</sup>, fue de 40.72%. Con el análisis de 34 diferentes mutaciones, se identificaron solamente el 74.58% de los cromosomas para FQ.

### VI.1 PATOGÉNESIS

La vía normal de maduración de la proteína CFTR en las células epiteliales inicia con la transcripción en el núcleo celular de un ARN mensajero, el cual sufre

modificaciones postranslacionales durante su paso por el retículo endoplásmico, incluyendo un adecuado acoplamiento, glicosilación y tránsito a través del aparato de Golgi hasta la membrana celular donde se ancla y funciona como un canal regulador de Cl<sup>19</sup>. La alteración en el contenido de Cl y Na en el líquido periciliar como resultado de una mutación en el CFTR es capaz de provocar en la vía aérea: 1) La inactivación de péptidos antimicrobianos salino-sensibles (betadefensinas HBD-1, HBD-2). 2) Una alteración de la glicosilación de mucina, lo que podría predisponer a colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*. 3) La alteración en la composición de fosfolípidos impidiendo el aclaramiento de secreciones (los lípidos de la membrana plasmática de los polimorfonucleares que alcanzan la vía aérea, afectan el contenido lipídico del moco). 4) Un incremento en la osmolaridad del líquido periciliar, dando como resultado un espesamiento de secreciones. 5) Una hiperpolarización del interior de las células, ocasionando inhibición del movimiento ciliar<sup>19</sup>.

En la membrana apical de las células epiteliales del pulmón normal, el CFTR ejerce un efecto inhibitorio tónico en el transporte de Na a través del canal epitelial de sodio (ENaC). En ausencia de CFTR, una absorción sodio-dependiente acelerada por el ENaC, depleta el líquido periciliar e interfiere con el proceso mecánico del transporte de moco, con el tiempo, la secreción persistente de moco junto con la depleción en el volumen del líquido que recubre la vía aérea causa formación de placas de moco deshidratado favoreciendo la infección crónica<sup>19</sup>.

Cualquiera que sea la mutación del CFTR, cada paciente presenta las siguientes anormalidades en distintos grados: 1) Una concentración anormal de iones en las secreciones de las glándulas serosas, manifestado por aumento en la concentración de cloro y sodio en sudor. 2) Un incremento en la viscosidad de las secreciones de las glándulas secretoras de moco, asociada con obstrucción y pérdida secundaria de la función glandular. 3) Un aumento en la susceptibilidad a colonización endobronquial crónica por grupos específicos de bacterias (***Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa***)<sup>20</sup>.

Una alteración en el canal de Cl ocasiona que el transporte de este ión a través de la membrana apical de las células epiteliales se vea reducido, pero tal vez lo más importante sea una absorción aumentada de Na, reduciendo el contenido de agua en las secreciones por efecto osmolar, lo que aumenta la viscoelasticidad del moco.

La causa de esta alteración iónica en el movimiento del Cl está relacionada a las mutaciones del CFTR, el cual en condiciones normales parece también regular la actividad de otros canales iónicos, incluida la vía del Na. En resumen, el CFTR normal funciona como un regulador de los canales de Na y Cl dependientes de AMPcíclico en la membrana apical de las células epiteliales, estableciendo un balance entre la absorción de Na y la secreción de Cl y HCO<sub>3</sub>, para hidratar en forma adecuada la superficie de las vías aéreas<sup>21</sup>.

La falla en los mecanismos de aclaración por los sistemas de defensa innatos junto con el transporte anormal de iones lleva a un círculo vicioso crónico de infección e inflamación intraluminal, característico en FQ. Una intervención farmacológica a nivel de los ENaC podría restaurar el volumen del líquido periciliar, rehidratar las placas de moco y mejorar la función de aclaración del escalador mucociliar<sup>21</sup>.

## VI.2 ACLARAMIENTO MUCOCILIAR COMO MECANISMO DE DEFENSA PRIMARIO INNATO

El impacto de las alteraciones en el flujo transepitelial de iones sobre la composición iónica y el volumen del líquido en la superficie de la vía aérea del paciente con FQ debido a un CFTR disfuncional o ausente es tema de profundas investigaciones<sup>22</sup>.

El líquido que cubre la vía aérea normal es isotónico y está formado por dos capas sobre la superficie epitelial, una capa mucosa (gel) y una capa de líquido periciliar (sol) que es en realidad un gel polianiónico, con una altura o espesor de aproximadamente 7 micras desde el cilio extendido. El volumen del líquido periciliar en la capa sol, está altamente regulado conforme al medio ambiente de la vía aérea, a fin de proveer una baja viscosidad para permitir el movimiento ciliar, así como lubricar las partículas de mucina formadoras de gel y secretadas desde la superficie celular<sup>19</sup>. De esta forma, su volumen y espesor son mantenidos por un balance entre el ritmo de absorción del Na y la secreción de Cl.

El exceso de líquido en la capa periciliar puede ser removido por los canales epiteliales de Na (ENaC), de manera opuesta, la inhibición de los ENaC provoca secreción de Cl controlada por la actividad del CFTR. En estas circunstancias puede especularse que en FQ la mayor actividad de los ENaC y la poca o nula actividad de los canales de Cl debido a un CFTR alterado, conducirá a una depleción de líquido periciliar asociado con un transporte anormal de moco<sup>23</sup>.

En ausencia de CFTR ya sea molecular o funcional en la membrana apical, habrá una absorción irregular de Na y una disminución de la capacidad de secretar Cl. Ambos defectos combinados producen deshidratación de la superficie de la vía aérea, con un colapso de la capa periciliar, concentraciones de mucinas en la capa del moco, y la adhesión del moco hacia la superficie de la vía aérea. Se cree que la adhesión del moco en la superficie de la vía aérea inicia la obstrucción, inflamación y la infección crónica que son características de FQ<sup>24</sup>.

Existe evidencia en estudios tanto *in vitro* como *in vivo* sugieren que la depleción del volumen en el líquido que recubre la vía aérea es el factor que dispara la cascada de eventos que resulta en la enfermedad pulmonar en FQ, cuya secuencia se caracteriza por la depleción de volumen, concentración de mucinas en la capa mucosa, adhesión del moco a la superficie de la vía aérea, alteración en el aclaramiento ciliar y dependiente de la tos, inflamación, colonización por bacterias y formación de biofilms<sup>23</sup>.

Las anomalías secretoras en FQ tienen profundas consecuencias clínicas y una etiología compleja, teniendo como base una disminución en la secreción de Cl hacia el líquido periciliar, con un incremento en la absorción de Na y H<sub>2</sub>O. Este desbalance electrolítico depleta el contenido de agua en el moco, cambia su contenido iónico e incrementa la osmolaridad, comprometiendo sus propiedades reológicas. Un defecto en la composición de fosfolípidos contribuye a alterar aún más estas propiedades y reduce la habilidad de las secreciones para limpiar la vía aérea de patógenos comunes, provocando un estado de infección recurrente e inflamación crónica de la vía aérea que rebasa los mecanismos de defensa y otros homeostáticos<sup>24</sup>. Se presenta un reclutamiento excesivo de neutrófilos en la vía aérea, los cuales liberan grandes cantidades de elastasa, inhibiendo la fagocitosis mediada por complemento.

La elastasa libre se une a la inmunoglobulina G, impidiendo su glicosilación y la opsonofagocitosis, estimula la producción de interleucina-8 y destruye el tejido pulmonar. Son liberadas grandes cantidades de ADN procedente de la destrucción de células de inflamación (neutrófilos), las cuales incrementan la viscosidad de las secreciones, disminuyendo aún más el aclaramiento pulmonar y contribuyendo a perpetuar el círculo vicioso de inflamación-infección-obstrucción<sup>25</sup>.

### VI.3 POSIBLES MECANISMOS DE ACCION DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTONICA EN FQ

#### VI.3.1 ALTERACION DE LAS PROPIEDADES DEL MOCO

Un esputo homogenizado reduce su viscosidad cuando se le agrega solución salina normal, y esta se reduce mucho más cuando se le agrega solución salina hipertónica al 3%<sup>26</sup>. Estos cambios sugieren que aumentando la salinidad del esputo en FQ, mejoraría el aclaramiento y transporte del esputo. En el esputo purulento, complejos de ADN con mucoproteína protegen su degradación por las proteasas naturales del huésped, la solución salina hipertónica disocia el ADN de las mucoproteínas, permitiendo a las enzimas proteolíticas del huésped ejercer su función de digestión, con un efecto directamente dependiente de la concentración<sup>27</sup>.

#### VI.3.2 RESTAURACION DEL LÍQUIDO DE LA SUPERFICIE DE LA VIA AEREA (ASL)

Estudios realizados *in vitro* demuestran que el espesor del líquido que recubre la vía aérea (periciliar) se mantiene constante entre las 7 y 10  $\mu$ , lo que equivale a la altura del cilio extendido. Cuando las células epiteliales son utilizadas, la altura del líquido periciliar es de solamente 4  $\mu$ , por lo que una depleción adicional del líquido, como la que se presenta en FQ por los mecanismos fisiopatológicos ya descritos, interrumpirá el mecanismo mucociliar. Cuando se agrega solución hipertónica de cloruro de sodio al 7%, se produce un efecto osmótico que provoca en forma sostenida un aumento en el espesor del líquido periciliar en el epitelio ciliar del paciente con FQ, lo cual resulta beneficioso para el aclaramiento mucociliar<sup>16</sup>.

### VI.3.3 ESTIMULACION DE LA TOS

La tos es el efecto secundario inmediato más común por la inhalación de solución salina hipertónica, esta genera una vibración (que puede ser medida en Hertz) que permite la separación de la placa de moco de la superficie de la vía aérea. Algunos autores han sugerido que la tos puede ser el único mecanismo por el cual funciona la solución salina hipertónica<sup>28</sup>.

### VI.3.4 AUMENTO DEL ACLARAMIENTO DEL MOCO EN FQ

La solución salina hipertónica acelera el aclaramiento mucociliar y es considerada eficaz, en función de peso y volumen del moco expulsado. En un estudio realizado en 12 adultos con FQ, el aclaramiento mucociliar fue cuantificado después de inhalar solución salina hipertónica al 7%. El aclaramiento mucociliar una hora después fue significativamente mayor con hipertónica que en el grupo control con salina normal al 0.9%<sup>27</sup>. Un segundo estudio se realizó con 10 adultos FQ, los cuales inhalaban salina hipertónica de 3, 7 y 12%. A los 90 minutos de la intervención, el aclaramiento fue significativamente mayor con todas las concentraciones de salina comparada con el control. A mayor concentración mayor es el aumento en el aclaramiento<sup>29</sup>.

### VI.3.5 BENEFICIOS DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTONICA EN FQ

Una sola dosis de solución salina hipertónica facilita la obtención de una muestra de esputo para análisis microbiológico en pacientes con FQ que no pueden expectorar espontáneamente. Para otros pacientes la solución salina hipertónica mejora el tamaño y la calidad de la muestra, pero no la detección de patógenos<sup>28</sup>.

Esto sugiere que la solución salina hipertónica no es necesaria para obtener muestras de esputo para exámenes microbiológicos en pacientes que puedan expectorar espontáneamente<sup>30</sup>.

### VI.3.6 EFECTO DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA EN LA FISIOTERAPIA PARA ACLARAMIENTO DE LA VÍA AEREA

Riedler y cols<sup>31</sup>, realizaron un estudio cruzado en 10 adolescentes con FQ y exacerbación de su enfermedad pulmonar.

Los sujetos fueron randomizados para inhalar solución salina hipertónica 6% o salina normal de control, recibiendo a una sesión de fisioterapia posteriormente. El esputo fue colectado entre el comienzo de la nebulización y 60 minutos después del final de la sesión de fisioterapia. Una cantidad significativamente mayor de esputo fue expectorado después de la salina hipertónica que con el control.

### VI.3.7 EFECTO DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA EN LA FUNCION PULMONAR

Eng y cols<sup>11</sup>, realizaron un estudio aleatorizado con 52 niños y adultos con FQ, adiministrándoles inhalaciones 2 veces al día con solución salina hipertónica al 6% o con salina normal como control. En 2 semanas, el promedio de mejoría del VEF1 en los nebulizados con solución salina hipertónica fue de  $15 \pm 16\%$ , mientras que la mejoría en el grupo control fue de solamente  $3 \pm 13\%$ . Dos semanas después de las últimas dosis de las soluciones, no hubo diferencia significativa en la función pulmonar, con lo que surge la hipótesis sobre si la administración de solución salina hipertónica a largo plazo podría ser bien tolerada y efectiva.

Elkins y cols<sup>14</sup> realizaron un ensayo multicéntrico, 164 adultos y niños con FQ fueron aleatorizados para inhalar 2 veces al día por 48 semanas ya sea solución salina hipertónica al 7% o solución salina isotónica en el grupo control. El grupo que recibió solución salina hipertónica mostró mejoría en la función pulmonar a las 4 semanas de administración. El VEF1 se mantuvo significativamente mayor en el grupo con solución salina hipertónica, observándose un respuesta similar en la capacidad vital forzada (CVF).

### VI.3.8 EFECTO DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA EN REDUCIR LAS EXACERBACIONES

El estudio de Eng y cols<sup>11</sup>, a largo plazo también demostró otros beneficios con el uso de solución salina hipertónica como terapia de rutina en FQ.

El número y la duración de exacerbaciones pulmonares fueron significativamente menores en los pacientes que utilizaron solución salina hipertónica, de igual forma, el

porcentaje de pacientes que se mantuvieron sin exacerbaciones también fue significativamente mayor.

Estas diferencias fueron evidentes, independientemente si las exacerbaciones fueron definidas por la presencia de signos y síntomas comunes o por la administración de antibióticos intravenosos para tales síntomas.

#### VI.3.9 OTROS BENEFICIOS

Otros beneficios significativos incluyen la reducción del uso de antibióticos para exacerbaciones y mayor asistencia escolar, trabajo y otras actividades usuales<sup>26</sup>.

#### VI.4 TOLERANCIA DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA EN FQ

##### VI.4.1 BRONCOESPASMO

Algunos estudios han reportado broncoespasmo y caída del VEF1 en pacientes con FQ, posterior a la inhalación de solución salina hipertónica sin premedicación con broncodilatador<sup>30,32</sup>. Por lo que se recomienda que todos los pacientes deben recibir broncodilatador inhalado como premedicación a la administración de solución salina hipertónica. Aun cuando se utilice un broncodilatador como premedicación, algunos estudios describen un estrechamiento de la vía aérea inmediatamente después de la inhalación de la primera dosis de solución salina hipertónica en algunos sujetos con FQ<sup>26</sup>.

##### VI.4.2 SINTOMAS INMEDIATOS

El síntoma más común inmediatamente después de la administración de solución salina hipertónica son la tos, faringitis y sensación de opresión torácica, todos ellos son efectos pasajeros, de poca intensidad y que en la mayoría de los casos ceden durante las dosis posteriores. El enjuague oral y colutorio con agua después de la dosis puede ayudar y disminuir los síntomas. La proporción de pacientes que muestran intolerancia a la solución salina hipertónica debido a la tos es de solamente el 3%<sup>15</sup>.

##### VI.4.3 INFECCION

Smith y col<sup>33</sup> propusieron que la hipótesis de tonicidad de ASL, en el cual la desregulación del transporte iónico a través del epitelio de la vía aérea de FQ eleva la

concentración de cloruro de sodio en el ASL, el cual no permite mecanismos de defensa importante para operar en contra de las infecciones de la vía aérea. El hallazgo de estudios subsecuentes no han podido demostrar esta hipótesis<sup>34,35</sup>.

Elkins<sup>14,28</sup>, Suri y cols<sup>36</sup> no identificaron ningún aumento en la carga bacteriana de *Pseudomonas aeruginosa* o *Estafilococo aureus* después del tratamiento con salina hipertónica.

Elkins y cols<sup>14</sup> describieron que los sujetos menores de 18 años de edad, la densidad de *P. aeruginosa* fue menor en el grupo de control que en el grupo de salina hipertónica. Esta diferencia se presentó principalmente en una caída inesperada de la densidad bacteriana en el grupo control en la 4ta semana. Dado que las exacerbaciones pulmonares fueron más comunes en el grupo control en este punto, la caída pudo reflejar el aumento en el uso de antibióticos intravenoso en el grupo control<sup>14, 36</sup>.

#### VI.4.4 INFLAMACION

Niveles de mediadores de la inflamación en el esputo de pacientes con FQ se encuentran permanente elevados y contribuyen a una mayor disfunción mucociliar y deterioro respiratorio. Las citocinas del esputo, particularmente la interleucina 8 (IL8) y la interleucina 6 (IL6), son consideradas como importantes marcadores inflamatorios en pacientes con FQ<sup>28</sup>. En un estudio *in Vitro* demostró que la producción de IL8 es cinco veces mayor cuando el líquido que recubre la vía aérea es hipertónico. En ensayos de largo plazo las citocinas pro y anti-inflamatorias se mantuvieron relativamente sin cambios cuando se utilizó tanto solución hipertónica, como solución isotónica, sugiriendo que la solución salina hipertónica no promueve inflamación de la vía aérea. Suri y cols<sup>36</sup>, no mostraron diferencias en niveles de citocinas con solución salina hipertónica comparada con rhDNasa. En la vía aérea del paciente con FQ, el estímulo inflamatorio y de infección crónica está saturado y cualquier aumento en mediadores pro-inflamatorios puede ser indeseable. La contribución de la solución salina hipertónica para aclarar el moco de la vía aérea con bacterias atrapadas, productos inflamatorios y enzimas degradarías, puede compensar cualquier efecto irritante potencial que produzca.

#### VI.4.5 FUNCION CILIAR

La frecuencia en que el cilio bate puede alterarse con cambios en la osmolaridad del líquido periciliar que le rodea. Cuando el epitelio nasal humano es mantenido con una perfusión constante de solución salina hipertónica al 7%, el cilio para de batir hasta que se restablece la osmolaridad normal.

Cuando la solución salina hipertónica al 7% es nebulizada en la vía aérea, el volumen por unidad de superficie es pequeña y la afluencia rápida del agua a través del epitelio de la vía aérea inmediatamente diluye el estímulo osmótico, por lo que si existiera cualquier efecto en los cilios, es probable que este sea leve y transitorio<sup>16</sup>.

#### VI.5 DOSIS DE TOLERANCIA O PRUEBA DE RETO CON SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA

En pacientes que no han inhalado previamente solución salina hipertónica, se recomienda una dosis de prueba o prueba de reto supervisada. Para ello es necesario realizar; 1) un estudio espirométrico basal, 2) posteriormente una dosis de 200 mcg de broncodilatador (salbutamol), 3) la dosis nebulizada de solución salina hipertónica, 4) una espirometría post-dosis. Si el VEF1 en la espirometría post-dosis tiene una caída  $\geq$  15% con respecto al valor basal, la prueba es positiva para riesgo de espasmo bronquial, por lo que no debe recomendarse su uso. Debe considerarse para su administración, la concentración de la solución, el volumen, la frecuencia de las dosis y el sistema de nebulizador. A mayor concentración, mayor aclaramiento ciliar, pero la probabilidad de síntomas adversos también aumenta<sup>26</sup>.

La solución salina hipertónica como terapia se ha administrado incluso a sujetos tan jóvenes como niños de 6 años clínicamente estables y con un VEF1 tan bajo como 14% de su valor predictivo. La terapia con salina hipertónica también ha sido iniciada durante exacerbaciones en adolescentes con FQ, aunque el uso de esta durante las exacerbaciones requiere de más investigaciones<sup>28, 36</sup>.

El efecto benéfico de la solución salina hipertónica sobre el VEF1 y las exacerbaciones han sido documentados independientemente del valor basal del VEF1, en pacientes de 6 años de edad en adelante, uso de rhDNasa o cualquier tipo de fisioterapia<sup>36</sup>.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **VII.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, cruzado y doble ciego.

### **VII.2 FUENTE PARA OBTENCION DE PACIENTES**

El estudio se llevará a cabo en pacientes de ambos sexos, mayores de 6 años procedentes de la Clínica de Fibrosis Quística del Departamento de Neumología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **VII.3 TAMAÑO DE MUESTRA**

Muestreo no aleatorio de casos consecutivos, a conveniencia del investigador. No se realizó cálculo de tamaño muestral ya que en la clínica de Fibrosis Quística del Hospital Infantil de México Federico Gómez existen 100 pacientes registrados a la fecha, con ese diagnóstico y se incluirán en el estudio todos los pacientes mayores ó iguales de 6 años de edad que cumplan los criterios de inclusión. Considerando además que se trata de un estudio inicial piloto del cual y de acuerdo a los resultados obtenidos, se diseñará un lineamiento de investigación para determinar el la eficacia y seguridad de la solución salina hipertónica en pacientes con fibrosis quística en el largo plazo.

### **VII.4 DESCRIPCION PROCEDIMIENTO**

La solución salina 0.9% y solución salina hipertónica 7% serán preparadas y envasadas por químicos del *Laboratorio de Fisiología del Instituto de Cardiología Ignacio Chávez*, en una campana de flujo laminar en condiciones estériles.

Los frascos con 90ml de solución serán marcados como A y B cegado a los investigadores. La tabla de aleatorización se generó mediante un programa de cómputo.

Los estudios espirométricos se realizaran utilizando el programa KoKo en condiciones BTPS y las técnicas y los criterios de aceptabilidad y repetibilidad se realizará de acuerdo a los lineamientos de la *American Thoracic Society* y la *Europe Respiratory Society 2005*, utilizando valores predictivos de Knudson (1983)<sup>37</sup>.

Los pacientes se programaran para cumplir 9 semanas de estudio repartidas en 6 visitas.

De las cuales las primeras 4 semanas será con el primer frasco aleatoriamente asignado, seguido por una semana de descanso, luego 4 semanas más con el segundo frasco. Al finalizar el estudio se abrirá el doble ciego.

### **Visita 0**

No se realizará ningún procedimiento hasta que el paciente y sus padres (o tutores) hayan comprendido y firmado el Consentimiento Informado Escrito, recibiendo una copia del mismo. Se anotara el peso, talla, en los formatos de registro de exacerbación y síntomas diarios.

Se le realizará una espirometría basal, luego se le realizará la prueba de reto la cual consiste en: la administración de 2 disparos de salbutamol inhalado (200mcg), a los 5 minutos se iniciará una nebulización con 3ml de solución salina hipertónica 7%, con un micronebulizador desechable Pari LC®D. A los 15 minutos se le realizará una segunda espirometría y si el VEF1 tiene una caída igual o mayor a 15% del valor basal se excluirá del estudio. Si la prueba de reto es negativa se le aleatorizará para recibir uno de los frascos etiquetados con A o B, para nebulizarse 3ml de la solución cada 12 horas por 4 semanas ininterrumpidas. Se les entregará un registro de síntomas diario donde se documentará el horario de las nebulizaciones y reportar efectos adversos máximo a las 2 horas posterior a la nebulización, además de anotar cambios de síntomas.

### **Visita 1**

2 semanas  $\pm$  2 días de la visita 0, se le realizará una espirometría con los criterios establecido por la ATS, además de llenar el registro de exacerbación pulmonar y el de síntomas diarios. Se recogerá el frasco vacío, entregando uno nuevo, además de entregarle un registro diario de síntomas por 2 semanas.

## **Visita 2**

4 semanas  $\pm$  2 días de la visita 0, se le realizará una espirometría con los criterios establecido por la ATS, además de llenar el registro de exacerbación pulmonar y el de síntomas diario. En esta visita cumple la primera fase de 4 semanas de tratamiento. Se dará una semana de lavado.

## **Visita 3**

Una semana posterior a la visita #2 se cruzará el estudio en la totalidad de los pacientes. Los pacientes que al inicio tenían el frasco etiquetado A se les entregarán el frasco etiquetado B. Se le realizará una espirometría con los criterios establecido por la ATS, además de llenar el registro de exacerbación pulmonar y el de síntomas diario.

## **Visita 4**

7 semanas  $\pm$  2 días de la visita 0, se le realizará una espirometría con los criterios establecido por la ATS, además de llenar el registro de exacerbación pulmonar y el de síntomas diario, medición de función pulmonar (VEF1). Recibiremos el frasco vacío entregaremos uno lleno, además de entregarle un registro diario de síntomas por 2 semanas.

## **Visita 5**

9 semanas  $\pm$  2 días de la visita 0, se le realizará una espirometría con los criterios establecido por la ATS, además de llenar el registro de exacerbación pulmonar y el de síntomas diario, medición de función pulmonar (VEF1). Esta es su última cita.

Al concluir las 9 semanas de tratamiento, se realizará comparación de los pacientes de acuerdo al frasco que utilizaban, su función pulmonar, signos y síntomas de exacerbación pulmonar, ausentismo escolar, uso de antibióticos agregados durante el estudio.

## **VII.6 CRITERIOS DE INCLUSION**

- ✓ Diagnóstico de FQ establecido en base a criterios clínicos o antecedentes y confirmado mediante:
  - a) La identificación de 2 mutaciones conocidas del gene CFTR

- b) Dos cifras de cloro en sudor  $>60\text{mmol/L}$ . (por el método de iontoforesis con pilocarpina descrito por Gibson y Cooke)<sup>38</sup>
- ✓ Edad de 6 a 18 años.
  - ✓ VEF1  $\geq 25\%$  del valor predicho.
  - ✓ Ausencia de exacerbación pulmonar, 4 semanas antes de la Visita 0.
  - ✓ No haber tenido cambios en el tratamiento 4 semanas previas a la visita 0.

#### **VII.7 CRITERIOS DE EXCLUSION**

- ✓ Enfermedad pulmonar inestable.
- ✓ Prueba de reto bronquial con solución salina hipertónica al 7% positiva. Evidenciada como una disminución del VEF1  $\geq 15\%$  con respecto al valor basal en la visita 0.

#### **VII.8 CRITERIOS DE ELIMINACION**

- ✓ Pérdida de continuidad con el estudio ( $< 80\%$  de las visitas).

#### **VII.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Utilizamos para nuestro análisis estadístico la escala cualitativa (nominal y Ordinal) y escala cuantitativa (promedio, desviación estándar). El análisis comparativo con U de Mann Whitney un método no paramétrico aplicado a dos muestras independientes. La t de Student la emplearemos para estimar la media de una población y para la construcción del intervalo de confianza para la diferencia entre las medias de dos poblaciones. Razón de Momios (Odds ratio) es el cociente entre la probabilidad de que un evento suceda y la probabilidad de que no suceda. Las diferencias estadísticas serán consideradas con un valor de  $P > .05$ .

## VIII.10 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION	INDICADOR	ESCALA
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Días, meses, o años cumplidos	Cuantitativa
SEXO	Características biológicas que definen al ser humano	Femenino, Masculino	Cualitativa
EXACERBACION PULMONAR	Episodios de deterioro de los síntomas respiratorios de acuerdo con Salcedo y cols	1. Aumento de la tos 2. Aumento producción y cambios en el esputo 3. Disminución apetito 4. Pérdida de peso 5. Incremento disnea	Cualitativa
FEF 25-75%	Relación entre el volumen expulsado entre 25-75% de la FVC y el tiempo que se tarda en expulsarlo. ATS	50-65%	Cuantitativa
VOLUMEN EXPIRATORIO FORZADO 1 SEG	Volumen de aire exhalado en el primer segundo de una espiración forzada después de una inspiración máxima. ATS	>80%	Cuantitativa
CAPACIDAD VITAL FORZADA	Volumen total de aire que puede ser expulsado durante la maniobra de espiración forzada después de una inspiración máxima. ATS	>80%	Cuantitativa
AUSENTISMO ESCOLAR	Ausentarse de manera periódica a la jornada escolar por diversos motivos.	1. Si 2. No	Cualitativa
SINTOMAS DIARIO	La manifestación de una alteración orgánica o funcional, apreciable bien por el enfermo o bien por el médico.	1. Frecuencia tos 2. Producción esputo 3. Disminución apetito 4. Disminución actividad física 5. Congestión tórax	Cualitativa
USO DE ANTIBIOTICOS	Medicamentos utilizados para tratar alguna infección.	1. Cefalosporinas 2. Carbapenémicos 3. Macrólidos 4. Quinolonas 5. Aminoglucósidos	Cualitativa

### **VIII.11 LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- ✓ Falla en la administración del medicamento por los padres (no observacional).
- ✓ Falta de cumplimiento a las citas.

### **VIII.12 CONSIDERACIONES ETICAS**

Se trata de un estudio con riesgo mayor que el mínimo; se trabajará bajo los lineamientos internacionales para la investigación con humanos.

### **VIII.13 CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

Este estudio no realizó toma de ninguna muestra biológica, ni se utilizó agente(s) peligroso(s) (corrosivos, reactivos, explosivos, tóxicos, infecciosos, etc.). Todos los datos de cultivos se obtuvieron del expediente clínico.

## IX. RESULTADOS

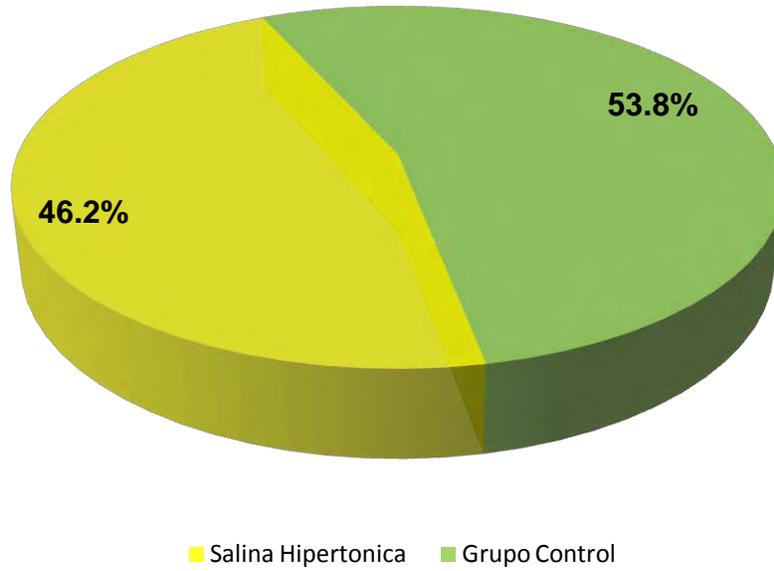
En este estudio se incluyeron 36 pacientes de los cuales por los criterios se excluyeron 5 y se eliminaron 5, para un total de 26 pacientes incluidos. Estos pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos los que iniciaron con el frasco A y frasco B (Gráfico 1).

En cuanto al sexo, 12 fueron de sexo femenino y 14 de sexo masculino. La edad media del grupo que inició con el frasco A fue 11.50 años (DE 3.50), con un peso medio de 29.80 kilogramos (DE 9.71), talla media de 132.83 centímetros (DE 12.87) y la media del índice de masa corporal de 15.70 kilogramo por metro cuadrado (DE 3.36). En cambio los que iniciaron con el frasco B tenían una edad media de 10.86 años (DE 3.11), un peso medio de 31.67 kilogramos (DE 10.72), una talla media de 136.89 centímetros (DE 13.50) y la media del índice de masa corporal de 16.41 (DE 3.28) (Tabla 1).

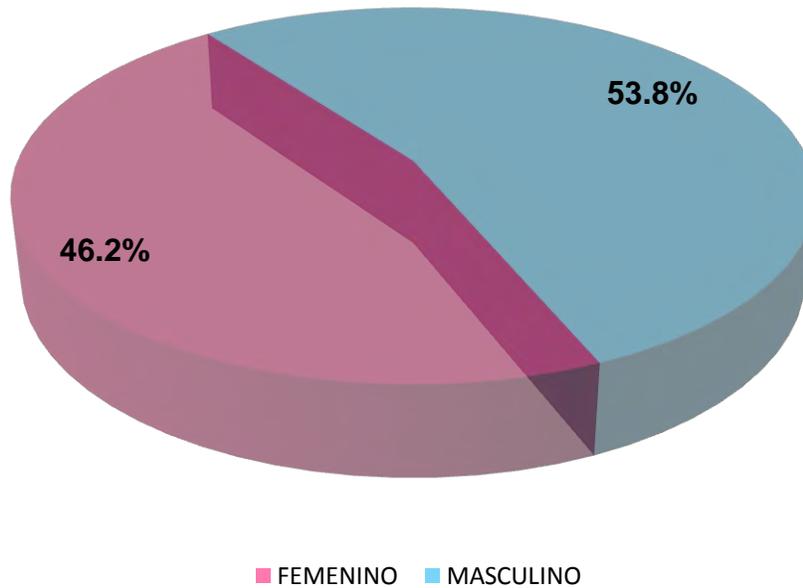
En cuanto a las variables independientes en sus valores basales no se encontró ninguna diferencia significativa (Tabla 1). De los 26 pacientes estudiados, 10 estuvieron colonizados por *Pseudomonas Aeruginosa*, *Echerichia Coli* y *Staphylococcus Aureus*. 9 pacientes colonizados por *Pseudomonas Aeruginosa*, 3 pacientes estaban colonizados por *Staphylococcus Aureus*, y 2 pacientes con la combinación de *Pseudomonas Aeruginosa* y *Staphylococcus Aureus*. Y 1 paciente colonizado por *Pseudomonas Aeruginosa* y *Enterobacter Cloacae*. Encontramos que al dividirlo por grupos, habían 8 pacientes colonizados por *Pseudomonas Aeruginosa* en el grupo control y 6 en el grupo de solución salina hipertónica, el cálculo muestra P .74 lo que evidencia que no existe diferencia estadística significativa entre ellos.

De los pacientes en el estudio un total de 12 pacientes utilizaban Alfa Dornasa 6 de ellos en el grupo control y 6 en el grupo de salina hipertónica, en la cual el resultado de P 1. Dentro del grupo control 4 estaban en tratamiento con antibióticos orales y 5 en el grupo de salina hipertónica, no se evidenció diferencia estadística significativa.(Tabla 1)

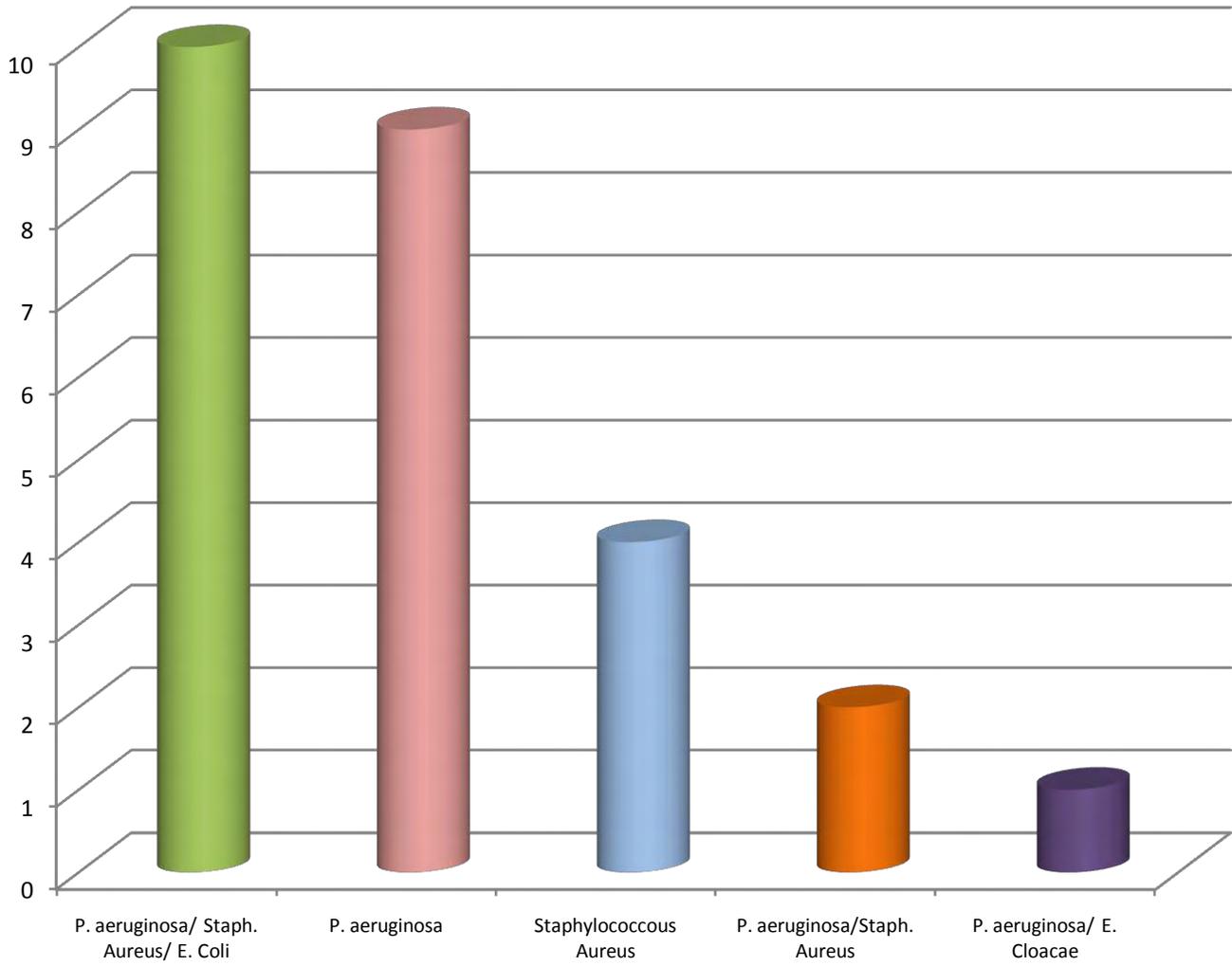
**Gráfico 1 DISTRIBUCION DE LOS FRASCOS DE INICIO**



**Gráfico 2 DISTRIBUCION POR SEXO**



**Gráfico 3 COLONIZACION POR AGENTES MICROBIANOS**



**Tabla 1 VALORES BASALES**

<b>VARIABLE</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>SALINA HIPERTONICA</b>	<b>P</b>
<b>Edad</b>	10.86 (DE $\pm$ 3.11)	11.50 (DE $\pm$ 3.50)	.62
<b>Sexo</b>	54%	46%	.22
<b>Peso</b>	31.671 (DE $\pm$ 10.72)	29.80 (DE $\pm$ 9.71)	.64
<b>Talla</b>	136.89 (DE $\pm$ 13.50)	132.83 (DE $\pm$ 12.87)	.44
<b>IMC</b>	16.418 (DE $\pm$ 3.28)	15.70 (DE $\pm$ 3.36)	.59
<b>FEV1</b>			
<b>Media</b>	67.21 (DE $\pm$ 19.83)	55.58 (DE $\pm$ 25.95)	.40
<b>Rango</b>	38-96	25-111	
<b>FVC</b>			
<b>Media</b>	76.93 (DE $\pm$ 18.69)	70.42 (DE $\pm$ 24.90)	.68
<b>Rango</b>	41-115	31-109	
<b>FEF 25-75%</b>			
<b>Media</b>	47.29 (DE $\pm$ 25.96)	33.58 (DE $\pm$ 33.03)	.40
<b>Rango</b>	25-95	9-125	
<b>P. Aeruginosa</b>	8	6	.74
Pacientes			
<b>Alfa Dornasa</b>	6	6	1.00
Pacientes			
<b>Antibióticos</b>	4	5	.57
Pacientes			

Los datos demostraron que las características de las variables de la función pulmonar base en las primeras 4 semanas de estudio para los que iniciaron con la solución salina hipertónica tenían un FEV1 con una media de 57.33, FVC con una media de 70.08, FEF 25-75% con una media de 35.83. Los del grupo control tenían un FEV1 con una media de 64.14, FVC con una media de 76.93 y FEF 25-75% con una media de 42.79 (Tabla 2).

Cuando comparamos las últimas 4 semanas de tratamiento que es cuando se le realizó el cruce tenemos que los que se cambiaron al grupo control su FEV1 medio fue de 53.33, FVC 68.25 Y FEF 25-75% DE 31.17 sin obtener ninguna diferencia estadística significativa. Con el grupo de solución salina hipertónica la media del FEV1 58.64, FVC 72.50 y FEF 39.71. No obteniéndose ninguna diferencia significativa. (Tabla 3).

En cuanto a los síntomas diarios solo se obtuvo diferencia significativa en la tos lo que demuestra que la solución salina produce aumento de la tos. (Tabla 4). Solo se reportó exacerbación pulmonar en 5 pacientes, 4 durante la semana de lavado y 1 al final del estudio (Los 5 iniciaron con frasco A). (Gráfico 4)

**Tabla 2 COMPARACION DEL CRUCE DE LAS SOLUCIONES**

SOLUCION	FEV1 0	FEV1 2	P	FEV1 3	FEV1 4	P
SSH 7%	55.58	57.33	.16	57.50	53.33	.48
CONTROL	67.21	64.14	.64	63.71	58.64	.43
	<b>FVC 0</b>	<b>FVC 2</b>	<b>P</b>	<b>FVC 3</b>	<b>FVC 4</b>	<b>P</b>
SSH 7%	70.42	70.08	1	68.92	68.25	.91
CONTROL	76.93	76.93	.94	82.14	72.50	.31
	<b>FEF 0</b>	<b>FEF 2</b>	<b>P</b>	<b>FEF 3</b>	<b>FEF 4</b>	<b>P</b>
SSH 7%	33.58	35.83	.65	36.17	31.17	.43
CONTROL	47.29	42.79	.26	38.43	39.71	.82

**Tabla 3 COMPARACION DE LAS SOLUCIONES DESDE VISITA 1 HASTA VISITA 4**

SOLUCION	FEV1 1	FEV1 4	P
SSH 7%	59.17	53.33	.29
CONTROL	65.86	58.64	.31
	<b>FCV</b>	<b>FVC</b>	<b>P</b>
SSH 7%	69.92	68.25	.82
CONTROL	79.36	72.50	.44
	<b>FEF 25-75%</b>	<b>FEF 25-75%</b>	<b>FEF 25-75%</b>
SSH 7%	39.50	31.17	.18
CONTROL	45.21	39.71	.44

**Tabla 4 SINTOMAS DIARIOS**

CITAS 0-4	SSH 7%	CONTROL	P
TOS	9	5	.04*
ESPUTO	7	6	.43
DISMINUCIÓN DE PETITO	2	2	.86
DISMINUCIÓN DE ACTIVIDAD FÍSICA	3	2	.49
CONGESTIÓN TORAX	4	3	.49
AUSENTISMO ESCOLAR	10	14	.11

**Gráfico 4 DISTRIBUCION DE PACIENTES EN EXACERBACION**



## X. DISCUSION

La Fibrosis Quística se describe como una enfermedad hereditaria autosómica recesiva. Es una de las enfermedades más frecuentes en caucásicos y va en aumento en otros grupos étnicos.

De los 36 pacientes que iniciaron el estudio 5 fueron excluidos, 4 por presentar FEV1 por debajo de 25% de su predicho y 1 por haber presentado la prueba de reto con solución salina hipertónica positiva (FEV1 disminuyo más de 15% de su basal). Quedando en total 26 pacientes que al momento de realizar este análisis habían completado hasta la visita 4 (7 semanas). En nuestro estudio el rango de edad fue de 7-18 años a diferencia de otros estudios, Eng y cols<sup>11</sup> donde su rango de edad oscilaba de 7-36 años. Mientras que el estudio de Elkins y cols<sup>14</sup> con edad media de  $18.7 \pm 9.2$ .

Corroboramos que al igual que en estudios anteriores de Knowels y cols<sup>8</sup>, Donaldson y cols<sup>16</sup> y Elkins y cols<sup>14</sup>, la colonización por *Pseudomonas Aeruginosa* estaba presente en casi la totalidad de la población estudiada y no representaba diferencia significativa.

Estos pacientes utilizan antibióticos orales, fisioterapia, vitaminas, enzimas pancreáticas de base antes y durante el estudio y no se evidenció ninguna diferencia estadística significativa.

Obtuvimos una función pulmonar de leve, moderada y grave (de los 26 pacientes estudiados un FEV1 media de 61.84 y DE de 23.15) a diferencia de otros estudios que mostraron una función pulmonar leve a moderada de los pacientes en estudio con FEV1 media de 73.<sup>14,15,16</sup>

Dentro de las visitas subsecuentes no obtuvimos ninguna diferencia significativa en la función pulmonar, a diferencia de los estudios previos que refieren aumento del FEV1 y posteriormente meseta.<sup>8,11,14,15,16</sup>

Elkins y cols<sup>14</sup> al igual que en nuestro estudio, al realizar una comparación lineal incorporando el FEV1, FVC, FEF 25-75% en un modelo simple, desde la visita 0 hasta la 4 no mostró ninguna diferencia significativa.

Según refiere el estudio realizado en el 1996 por Eng y cols<sup>11</sup> la solución salina hipertónica nebulizada 2 veces al día por dos semanas produce cambios en el FEV1, aunque refieren que no obtuvieron ninguna diferencia significativa en la función pulmonar entre los grupos de tratamiento; mientras que Elkins y cols<sup>14</sup> en el 2006

refieren aumento del FEV1 a las 4 semanas, nosotros en nuestro estudio no pudimos corroborar ningún cambio en el FVE1 entre los pacientes en el grupo control como en el grupo de salina hipertónica. La gran desviación estándar en FEV1 sugiere que el efecto de la solución salina hipertónica provee mejoría en algunos pero no todos los pacientes de esta población.

Las exacerbaciones fueron definidas de acuerdo a los signos y síntomas, 5 de nuestros 26 pacientes se les prescribió antibióticos vía oral, ninguno requirió antibióticos intravenoso, siendo el tiempo de uso de este por 21 días mientras en el estudio realizado por Elkins y cols<sup>14</sup> los días de antibióticos fue de 6 a 144 con una media de 50 días independientemente de que fuera oral o intravenoso.

Este estudio compara la seguridad y eficacia de la solución salina hipertónica con solución salina isotónica, si lo comparamos con estudios más cortos (2 semanas)<sup>11</sup> y estudios más largos (1 año)<sup>14</sup>, podemos observar que no se obtuvo un efecto significativo en los valores de la función pulmonar.

Sin embargo pudimos observar una reducción en el número de exacerbación pulmonar, ausencia de ausentismo escolar, en ambos grupos.

Otros estudios refieren pequeña mejoría en la función pulmonar y una gran reducción en la frecuencia en las exacerbaciones<sup>14</sup>. Está descrito que la frecuencia de exacerbaciones predice la mortalidad y morbilidad.

El uso de la solución salina hipertónica es un nuevo acercamiento al tratamiento de enfermedad pulmonar en los pacientes con fibrosis quística. Esta solución está asociada con pocos efectos adversos, siendo el más común la tos, siendo su uso inmediato como esputo inducido. En algunos pacientes puede provocar broncoespasmo por lo que es recomendable utilizar un broncodilatador antes de la administración de la solución salina hipertónica. Algunos de las limitaciones alcanzadas en este estudio es el hecho de no ser observacional, y no comprobar el uso 2 veces al día de esta solución por el tiempo especificado.

## IX. CONCLUSION

Luego de examinar los resultados y analizar los datos obtenidos en esta investigación concluimos con que de 36 pacientes enlistados se excluyeron 5 y se eliminaron 5. Tuvo un predominio del sexo masculino. La edad media fue de 11.15 años con una desviación estándar de 3.24 con un peso medio de 30.8 kilogramos con una desviación estándar de 10.1, una talla media de 135.01centímetros con una desviación estándar de 13.11, y un Índice de masa corporal media de 16.08 kg/m<sup>2</sup> con una desviación estándar de 34.27.

La mayoría de los pacientes están colonizados por tres microorganismos: *Pseudomonas Aeruginosa*, *Echerichia Coli*, *Staphylococcus Aureus*. No obteniéndose ninguna diferencia estadística significativa.

No hubo diferencia estadística significativa de las variables independientes basales ni en las visitas subsiguientes de FVC, FEV1 y FEF 25-75%. En los síntomas diarios solo la tos mostró diferencia estadística significativa. De los 26 pacientes, 5 presentaron exacerbación pulmonar, requiriendo antibiótico vía oral por 21 días. Nuestro estudio no muestra diferencia en el uso de solución salina hipertónica 7% comparada con la solución salina normal 0.9%.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Orozco L, Zielenski J, Markiewicz D, y cols. Two novel frameshift deletion (1924del7, 2055del9\_A) in the CFTR gene in Mexican cystic fibrosis patients. *Human Mutation* 1997;10:239-240.
2. Orozco L, Lezana JL, Villarreal MT, Chávez M, Carnevale A. Mild cystic fibrosis disease in three Mexican delta F508/G551S compound heterozygous siblings. *Clin Genet* 1995;47:96-98.
3. Orozco L, Velásquez R, Zielenski J, Tsui LP, y cols. Spectrum of CFTR mutations in Mexican cystic fibrosis patients: identification of five novel mutations (W1098C, 846delT, P750L, 4160insGGGG and 297-1G-A). *Hum Genet* 2000;106:360-365.
4. Frizzel RA: Functions of the cystic fibrosis transmembrane conductan and regulator protein. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:S54-S58.
5. Tsui L-C: The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: S4-7.
6. Welsh MJ, Smith AE: Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis cell 1993; 73:1251-1254.
7. A. Salcedo Posadas, M.D. García Novo, Fibrosis Quística, PC Works, S. L., España Octubre 1997.
8. Knowles MR et al, A pilot study of aerolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1990;322:1189-1194
9. Graham A et al, No added benefit from nebulized amiloride in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1993;6:1243-1248.
10. Beth Enderby, Lolo Doull, Hypertonic saline inhalation in cystic fibrosis- salt in the wound, or sweet success? *Arch Dis Chil* 2007;92:195-196
11. Eng PA y col., Short term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonol* 1996 21:77-83.
12. Ranasinha C et al, Efficacy and safety of short-term administration of aerolised recombinant human DNase in adults with stable stage cystic fibrosis. *Lancet* 1993;342:199-202.

13. Fuchs HJ, Brorowitz DS, Christiansen DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:637-42.
14. Elkins MR y col., A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 2006; 354:229-40.
15. Ballman M, Von Der Hardt H, Hypertonic saline and recombinant DNase: a randomized cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis* 2002;1:35-37
16. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med* 2006;354:241-50.
17. Riordan JR, Romens JM, Kerem BS, y cols. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066-1073.
18. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium: population variation of common cystic fibrosis mutations. *Hum Mutat* 1994;4:167-177.
19. Randell SH, Boucher RC, for the University of North Carolina Virtual Lung Group. 2006. Effective mucus clearance is essential for respiratory health. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 35:20–28
20. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, et al. 2001. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 32:356–66
21. Tarran R, Grubb BR, Gatzky JT, et al. 2001. The relative roles of passive surface forces and active ion transport in the modulation of airway surface liquid volume and composition. *J. Gen. Physiol.* 118:223–36.
22. Raviv U, Glasson S, Kampf N, et al. 2003. Lubrication by charged polymers. *Nature* 425:163–65
23. Knowles, M.R. and Boucher, R.C. (2002) Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways ('Perspective'). *J. Clin. Invest.* 109, 571–577

24. Rose, M.C. and Voynow, J.A. (2006) Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol. Rev.* 86, 245–278
25. Matsui, H. et al. (2006) A physical linkage between CF airway surface dehydration and *P. aeruginosa* biofilms. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 18131–18136
26. Scheffner AL, Medler EM, Jacobs LW, et al. The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *Am Rev Respir Dis* 1964; 90:721-729
27. King M, Dasgupta B, Tomkiewicz RP, et al, Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:173-177
28. Elkins MR, Bye P, inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis *Curr Opin Pulm Med* 2006 12:445-452.
29. Wills PJ, Cole PJ. Sodium Chloride improves ciliary transportability of sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; A720.
30. Rodwell LT, Anderson SD. Airway responsiveness to hyperosmolar saline challenge in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:77-83
31. Riedler J, Reade T, Button B, et al. Inhaled hypertonic saline increases sputum expectoration in cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 1996; 32:48-50
32. Kastelik JA, Aziz I, Morice AH. Sputum induction in young cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2001; 17:1.
33. Smith J, Travis S, Greenberg E, et al. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996; 85: 229–236.
34. Moraes TJ, Plumb J, Martin R, et al. Abnormalities in the pulmonary innate immune system in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34:364–374
35. Bals R, Weiner DJ, Meegalla RL, et al. Salt-independent abnormality of antimicrobial activity in cystic fibrosis airway surface fluid. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25:21–25.

36. Suri R, Metcalfe C, Lees B, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:1316–1321.
37. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force: Standardization of Spirometry. *Eu Respir J* 2005;26:319-338
38. Gibson LE; Cooke RE: A test for concentration of electrolyte in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959;23:545-549



**DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGIA Y FISIOLOGIA PULMONAR**

**AUTORIZACION Y CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

México, D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2008

Por medio de la presente hago constar que mi hijo (a) \_\_\_\_\_, mi cónyuge y yo, estamos de acuerdo en participar en el proyecto de investigación **“Evaluar la seguridad y eficacia a corto plazo de la solución salina hipertónica 7%, comparada con solución salina isotónica 0.9%, para mejorar la función pulmonar Mexicanos pediátricos con Fibrosis Quística”**.

Estamos enterados de que nuestra participación en el estudio consistirá en la nebulización de mi hijo en dos escenarios, el primero en el departamento de neumología y fisiología pulmonar, se realizará una espirometría que sería llamada basal; luego se le administrara inhalación con un broncodilatador beta 2 (salbutamol), 5 minutos después se nebulizará con solución salina hipertónica al 7% (prueba reto), y se le realizará una segunda espirometría. El segundo escenario en la casa, nebulizar dos veces al día por 2 semanas con solución salina hipertónica previa inhalación de salbutamol. Seguimiento cada 2 semanas en el departamento de neumología y fisiología pulmonar para la realización de espirometrías de control, responder algunas preguntas, entregar el frasco vacío junto con el registro diario.

Se nos ha explicado que la solución salina hipertónica puede provocar broncoespasmo, inflamación de la garganta, tos durante o inmediatamente después de las inhalaciones. Así mismo, nos han informado que la información obtenida en el estudio y de los cuestionarios es absolutamente confidencial que esta información será manejada por los investigadores y solo será utilizada para determinar evolución de la enfermedad.

Estamos conscientes de que nuestra participación en el estudio es completamente voluntaria, que participar no implica pago o retribución alguna y que si en medio del proceso decidimos no continuar, toda la información recopilada será eliminada. Me informaron con claridad, y en un idioma que puedo comprender. Tuve toda la oportunidad de hacer mis preguntas a las personas encargadas de este estudio y me dieron todas las respuestas que necesito.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del padre o tutor  
(No. Telefónico) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo 1  
\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo 2

\_\_\_\_\_  
Teléfono  
\_\_\_\_\_  
Teléfono

\_\_\_\_\_  
Fecha  
\_\_\_\_\_  
Fecha

*He entregado al padre o tutor del niño la información precisa y necesaria sobre los objetivos del proyecto, riesgos, beneficios y derechos que tienen cada uno de los participantes. Declaro que su decisión de participar en el estudio ha sido tomada de manera libre, sin presiones o influencias de ningún tipo, y soy testigo de que esta carta ha sido firmada por el padre o tutor del niño arriba mencionado.*

---

*Nombre y firma del Investigador*

---

*Nombre y firma de quien aplica  
el consentimiento*

---

*Fecha*

---

*Fecha*

## **FORMA DE ASENTIMIENTO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS**

"Evaluar la seguridad y eficacia a corto plazo de la solución salina hipertónica 7%, comparada con solución salina isotónica 0.9%, para mejorar la función pulmonar Mexicanos pediátricos con Fibrosis Quística".

**Código del Estudio:** \_\_\_\_\_ **Iniciales del Paciente:** \_\_\_\_\_

**No. Protocolo HIM:** 2008/040 **Código de enrolamiento:** \_\_\_\_\_

**Responsable del Estudio:** Dr. José Luis Lezana Fernández

*Unidad de Neumología y Fisiología Pulmonar*

*Hospital Infantil de México "Federico Gómez"*

*Dr. Márquez 162 Col. Doctores, CP 06720*

*México D.F.*

*Estamos realizando un estudio de investigación en niños con Fibrosis Quística. Un estudio de investigación es una forma especial de averiguar algo. Estamos tratando de averiguar cuál de dos tratamientos para mejorar la función de tus pulmones es más efectivo.*

*Si decides que quieres formar parte de este estudio, en la visita 0 te realizaremos una prueba de función respiratoria (espirometría). Luego te daremos 2 disparos con salbutamol y 5 minutos después te nebulizaremos con 3ml de una solución salada (hipertónica 7%). Cuando pasen 15 minutos después de la nebulización te realizaremos otra espirometría, para ver si el medicamento es seguro para ti. Si es seguro te entregamos un frasco con solución y una hoja de síntomas diario para que lo llenes y anotes tus síntomas después del uso del medicamento. Luego vendrás al hospital cada 2 semanas para hacerte otra espirometría y entregarte un frasco y una hoja de síntomas diario nuevo para que te lo lleves a casa.*

*Debes saber que el medicamento que recibirás puede causar algunos efectos secundarios (efectos no deseados de los medicamentos) tales como aumento de tos, resequedad de la garganta, opresión del tórax y broncoespasmo.*

*No es obligatorio que participes en este estudio, tú lo decides voluntariamente. Si decides no participar en este estudio, continuaremos tu atención habitual en este Hospital.*

*Puedes hacer las preguntas que tú quieras al médico responsable del estudio o su equipo de trabajo, pero tus padres (o tutor) deben estar de acuerdo en que tú participes en este estudio.*

*El estudio no le costará dinero a ti o a tus padres. Cuando termine el estudio, escribiremos un reporte sobre lo que encontramos, pero no usaremos tu nombre en este reporte.*

*Si deseas formar parte de este estudio, por favor escribe tu nombre y firma. Te entregaremos un copia de esta forma para que la conserves.*

Yo, \_\_\_\_\_, quiero participar en este estudio de investigación.

*(Escribe aquí tu nombre)*

\_\_\_\_\_

*(Fecha)*

\_\_\_\_\_

*Nombre de quien administra el asentimiento*

\_\_\_\_\_

*Nombre y Firma del Testigo 1*

\_\_\_\_\_

*Fecha de la firma*



## DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGIA Y FISIOLOGIA PULMONAR

“Evaluar la seguridad y eficacia a corto plazo de la solución salina hipertónica 7%, comparada con solución salina isotónica 0.9%, para mejorar la función pulmonar Mexicanos pediátricos con Fibrosis Quística”

**CARTA INVITACION A (Iniciales Paciente:)**\_\_\_\_\_ **FECHA**\_\_\_\_\_

*Este documento contiene las preguntas que mas conciernan a los padres sobre el tratamiento de Solución Salina Hipertónica.*

### ACERCA DE LA SOLUCION SALINA HIPERTONICA

*La salina hipertónica (SH) es una solución concentrada de sal en agua. Generalmente, la concentración que se emplea es de aproximadamente 7% de sal, es decir, alrededor del doble de sal que contiene el agua de mar, si bien a veces se pueden utilizar concentraciones más diluidas o más fuertes. La solución salina hipertónica se puede vaporizar mediante el nebulizador.*

*¿Cómo ayuda la solución salina hipertónica en la fibrosis quística?*

*Cuando se inhala solución salina hipertónica a los pulmones, el cuerpo trata de diluir la alta concentración de sal. Las células que recubren las vías aéreas se activan para descargar agua. De esa forma se recupera la capa de humedad de las vías aéreas, ayudando a que el moco se libere de la misma forma que en los pulmones sanos. Se podría pensar como un proceso por el cual los pulmones “descargan y limpian” toda la mucosidad estancada e infectada en los mismos. Los estudios realizados a mediados de los noventa demostraron que cuando se inhala temporalmente solución salina hipertónica nebulizada, aumenta la velocidad de descarga de moco de los pulmones. En posteriores ensayos a corto plazo se ha demostrado que la inhalación de salina hipertónica nebulizada en forma periódica, por lo general dos veces al día, mejora la función pulmonar en personas con fibrosis quística.*

*¿Cuáles son los objetivos del estudio?*

*El objetivo principal del estudio se relaciona con la función pulmonar: un examen de la respiración en el cual se mide hasta qué punto funcionan bien los pulmones respecto de la entrada y salida de aire. En estudios recientes la inhalación de solución salina hipertónica ha mostrado una mejoría de su función pulmonar después de 2 semanas. Esta mejoría se mantuvo hasta por lo menos el último punto de medición, es decir, 4 semanas.*

*Un efecto mucho mayor se vio en los brotes de infección pulmonar. Los pacientes que inhalaban solución salina hipertónica tuvieron muchos menos brotes. Los brotes que sufrieron fueron más leves y no duraron mucho tiempo.*

*Aquellos que inhalaron salina hipertónica necesitaron una cantidad significativamente menor de antibióticos “adicionales” para tratar sus brotes. Los pacientes que inhalaron solución salina hipertónica informaron también una mejor asistencia escolar, laboral y de otras actividades habituales.*

*En promedio, aquellos que inhalaron placebo perdieron 17 días más de clase en la escuela y días de trabajo que los que inhalaron salina hipertónica.*

*Las personas que inhalaron solución salina hipertónica se sintieron en general mejor tanto de salud. Por lo que este estudio pretende asegurar si la inhalación de la solución salina hipertónica dos veces al día ayudaría a los niños que padecen de fibrosis quística.*

*¿Existen efectos secundarios?*

*Los efectos secundarios que se han reportado en varios estudios incluyen aumento de tos, inflamación de la garganta, opresión del tórax y broncoespasmo. Se sabe que la SH puede irritar las vías respiratorias, por lo que se sugiere antes de utilizarla administrar un broncodilatador (salbutamol).*

*¿Debo de suspender el uso de otros medicamentos durante el uso de SH?*

*La solución salina hipertónica es una “herramienta útil” en los cuidados diarios para la fibrosis quística. Se puede usar como parte del tratamiento regular de su hijo (a). No fue diseñado con la intención de reemplazar otros tratamientos. No debe abandonar ninguna terapia.*

*¿Cuál es el procedimiento del estudio?*

*La SH al 7% y SS 0.9% serán preparados y envasados en unos frascos estériles y marcados como A y B, cegando así a los investigadores, a los padres y pacientes. En su primera visita a la unidad se le realizará una espirometría basal. Luego se le administrará 2 disparos de salbutamol inhalado, 5 minutos posterior se le iniciará la primera dosis de solución salina hipertónica 7%, 15 minutos después se evaluará en ese momento efectos secundarios y posterior a esta administración se le realizará otra espirometría. Si su hijo (a) presenta caída de su función pulmonar se eliminará de la segunda fase del estudio, de lo contrario de haber mejorado su función pulmonar se le dará una de las dos soluciones A o B para llevar a la casa. Las visitas serán programadas cada 2 semanas  $\pm$  2 días, donde deberá traer consigo el frasco vacío para entregarle uno lleno, además de entregar el registro diario. A la 4ta semana del tratamiento se le dejara 7 días libre de nebulización con los frascos. Al pasar estos 7 días deberá volver al departamento de neumología y fisiología pulmonar para una medición de su función pulmonar, entrega del registro diario y en este momento cambiamos los frascos, los pacientes que en un inicio tenían el frasco A se les cambiara por el frasco B; los que tenían el frasco B se les cambiará por el frasco A, por 4 semanas más. En la visita #5 se concluye con la Fase I del estudio.*

*¿Cómo debo de administrar el frasco A o B en casa?*

*Debe de administrarle a su hijo (a) salbutamol de forma inicial; 5 minutos después iniciar la nebulización de 3ml de solución A o B; esto debe hacerlo cada 12 horas al día, es decir 2 veces al día, por 2 semanas ininterrumpidas.*

*¿Qué hacer en caso de que se presente alguna eventualidad con mi hijo (a)?*

*Debe de acudir a nuestro centro inmediatamente, para una evaluación completa. O llamar al 5228 9917 EXT 1228 para cualquier duda.*

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ  
UNIDAD DE NEUMOLOGIA Y FISILOGIA PULMONAR

“Evaluar la seguridad y eficacia a corto plazo de la solución salina hipertónica 7%,  
comparada con solución salina isotónica 0.9%, para mejorar la función pulmonar  
Mexicanos pediátricos con Fibrosis Quística”.

FRASCO \_\_\_\_\_ # \_\_\_\_\_ FECHA \_\_\_\_\_

NOMBRE \_\_\_\_\_ REGISTRO \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_ PROCEDENCIA \_\_\_\_\_ TEL \_\_\_\_\_

1. ELECTROLITOS EN SUDOR : \_\_\_\_\_ mmol/L \_\_\_\_\_ mmol/L  
2. ESTUDIO GENETICO : \_\_\_\_\_ 1er ALELO \_\_\_\_\_ 2do ALELO

3. CARACTERISTICAS CLINICAS:

- a) Enfermedad pulmonar obstructiva progresivamente crónica \_\_\_\_\_  
b) Insuficiencia pancreática exocrina \_\_\_\_\_  
c) Desnutrición \_\_\_\_\_  
d) Alteración pondo-estatural \_\_\_\_\_

3.1 PESO \_\_\_\_\_

3.2 TALLA \_\_\_\_\_

3.3 IMC \_\_\_\_\_

4. CULTIVO DE EXPECTORACION:

- a) Germen colonizado \_\_\_\_\_,  
\_\_\_\_\_

5. TRATAMIENTO ACTUAL:

ANTIBIOTICOS: TMP-SMX    ERITRO    CEFALOSPORINA <input type="radio"/> No    CLORAN    FOSFO    AMIKA    GENTA DICLOX    CIPRO    OTROS	
AEROSOL:    BONCOD    ANTIBIOTICO <input type="radio"/> No    MUCOLITICO	
FISIOTERAPIA:    No. AL DIA <input type="radio"/> No	
VITAMINAS:    MULTI    E    K    OTRAS <input type="radio"/> No	
SUPLEMENTOS NUTRICIONALES: <input type="radio"/> No    CREON	
OXIGENO:    lts/min    hrs al dia <input type="radio"/> No	
OTROS:    DIURETICOS    DIGITAL    ANTIACIDO ALFADORNASA    UDCA	

6. VISITA 0:

a) Basal

- **ESPIROMETRIA** :                      (PRED lt)                      (PCTE lt)                      (PCTE %)
- FVC                      \_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_
- FEV1                      \_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_
- FEF 25-75%                      \_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_

• **PRUEBA DE RETO**

b) Monodosis de B2 + SH 7% :

- **ESPIROMETRIA** :                      (PCTE lt)                      (PCTE %)                      (CAMBIO%)
- FVC                      \_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_
- FEV1                      \_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_
- FEF 25-75%                      \_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_                      \_\_\_\_\_

7. SEGUIMIENTO CLINICO

		VISITAS					
EXACERBACION PULMONAR		#0	#1	#2	#3	#4	#5
SINTOMAS	AUMENTO TOS						
	AUMENTO EXPECTORACION						
	CAMBIOS CARACT ESPUTO						
	INCREMENTO DISNEA						
SIGNOS	DISMINUCION APETITO						
	INCREMENTO SIGNOS DIF RESP						
	EMPEORAMIENTO FUNC PULM						
	FIEBRE						
	PERDIDA DE PESO						

PESO/ TALLA					
VISITA #0	VISITA #1	VISITA #2	VISITA#3	VISITA #4	VISITA#5

8. SEGUIMIENTO PRUEBA DE FUNCION PULMONAR

VISITA	PRUEBA FUNCION PULMONAR	PREDICHO	PACIENTE Its/%
# 1	FEV1		
	FVC		
	FEF 25-75%		
# 2	FEV1		
	FVC		
	FEF 25-75%		
# 3	FEV1		
	FVC		
	FEF 25-75%		
# 4	FEV1		
	FVC		
	FEF 25-75%		
# 5	FEV1		
	FVC		
	FEF 25-75%		