



**UNIVERSIDAD DE LAS AMERICAS**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE KINESIOLOGÍA

**“EFECTIVIDAD DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA PARA LA  
FLUIDIFICACIÓN DE LAS SECRECIONES EN PACIENTES CON FIBROSIS  
QUÍSTICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

**ANDRÉS BELL VARGAS**

**OCTAVIO CERDA PÚAS**

**NATALIA ESCALONA ZAPATA**

**ELENA RODRÍGUEZ OGAZ**

**2017**

---

Sede Providencia  
Av. Manuel Montt 948

Sede Santiago Centro  
Av. República 71

Sede La Florida  
Av. Walker Martínez 1380

Sede Maipú  
Av. 5 de Abril 0620

Sede Concepción  
Jorge Alessandri 1160

Sede Viña del Mar  
Av.1 Oriente



# **UNIVERSIDAD DE LAS AMERICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE KINESIOLOGÍA**

## **“EFECTIVIDAD DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA PARA LA FLUIDIFICACIÓN DE LAS SECRECIONES EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

Seminario de Licenciatura presentado en conformidad a los requisitos para optar al grado  
de Licenciado en Kinesiología.

Profesor Guía: Ana Plitt Morales

**ANDRÉS NICOLÁS BELL VARGAS**

**OCTAVIO ISRAEL CERDA PÚAS**

**NATALIA BELÉN ESCALONA ZAPATA**

**ELENA SOLEDAD RODRÍGUEZ OGAZ**

**2017**

## **AGRADECIMIENTOS**

En lo personal agradecer a mis padres y hermana por estar junto a mí en cada momento de este largo proceso además de a cada uno de los docentes que aportaron en mi formación como profesional en especial a la por estar a nuestro lado en la etapa final de este proceso, al igual que a cada uno de mis amigos, compañeros y técnicos en el fútbol que han aportado un grano de arena a mi formación como persona. Solo decir gracias por tanto y perdonen por lo poco.

Andrés Bell Vargas.

En este proceso tan largo y extenuante quisiera agradecer a mis padres y hermanos quienes siempre comprendieron de una u otra forma cada uno de mis problemas, dándome las armas y la confianza para continuar este camino, agradecer en especial a mi polola Verónica que siempre estuvo a mi lado con su comprensión y cobijo cuando quise desistir, impulsándome a seguir enamorándome de esta hermosa carrera. Gracias a cada uno de los docentes que compartieron un poco de su amistad haciendo más grato este proceso.

Octavio Cerda Púas.

Agradecer infinitamente a mis padres, hermano y amigas, por su apoyo incondicional en este largo proceso; por sus consejos, y por estar ahí cada vez que veía que esto se derrumbaba. Fué un proceso difícil, con muchos obstáculos; sin embargo siempre existieron estas maravillosas personas para alentarme en el camino. A grandes docentes que me motivaron y me enseñaron a amar esta carrera con su infinita vocación. Y por último, a la memoria de mi Abuela, que partió antes de lo que pensaba, pero dejó muchos valores y enseñanzas en mí.

Natalia Escalona Zapata.

Quisiera a través de estas líneas expresar mi más profunda gratitud en primer lugar a Dios y luego a quienes han contribuido en mi formación, haciendo posible la realización del presente trabajo, queriendo destacar a docentes y formadores; quienes con su orientación,

motivación y valoración a nuestros esfuerzos han sido guías en nuestro incipiente camino. Así también, quisiera hacer extensivo mi agradecimiento a mis compañeros de carrera y facultad quienes han sido un constante apoyo a lo largo de los años, compartiendo sus conocimientos, tiempo y valiosa amistad.

Especial reconocimiento quiero hacer a mi familia y amigos por la paciencia, ánimo y comprensión brindados. A todos ellos, muchas gracias.

Elena Rodríguez Ogaz.

## DEDICATORIA

A nuestras familias, amigos y docentes

---

Sede Providencia  
Av. Manuel Montt 948

Sede Santiago Centro  
Av. República 71

Sede La Florida  
Av. Walker Martínez 1380

Sede Maipú  
Av. 5 de Abril 0620

Sede Concepción  
Jorge Alessandri 1160

Sede Viña del Mar  
Av.1 Oriente

## RESUMEN

**Introducción:** La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria letal más frecuente en la raza blanca, la que provoca un trastorno en el transporte de los iones de cloro y sodio por las células del epitelio, lo que conlleva un incremento en el espesor de las secreciones pulmonares; por lo que la fluidificación de éstas se hace sumamente necesaria y para ello el uso de Solución Salina Hipertónica se describe como la alternativa a la terapia convencional.

**Objetivo:** Determinar mediante la evidencia actual la efectividad de la solución salina hipertónica para lograr la fluidificación de secreciones en pacientes con fibrosis quística.

**Método:** En el presente trabajo de investigación se realiza una revisión sistemática de estudios clínicos aleatorizados (ECAs), literatura gris y revisiones anteriores, basando su desarrollo en la normativa PRISMA, para lo que se realizó una búsqueda en las bases de datos tales como Lilacs, Cochrane y Medline. El riesgo de sesgo de cada uno de los estudios finalmente seleccionado fue evaluado de forma cualitativa analizando la variable fluidificación de secreciones, la que se repite en los tres estudios analizados.

**Resultado:** Tras la selección de los tres ECAs, los resultados obtenidos en el metanálisis fueron a favor de la solución salina hipertónica, con un intervalo de confianza [-271.64 , -152.48] IC 95%. Por lo que efectivamente se puede establecer que la utilización de solución salina hipertónica es más efectiva que la solución isotónica en el aclaramiento mucociliar.

**Conclusión:** La intervención con Solución Salina hipertónica muestra evidentes cambios en cuanto al aclaramiento mucociliar en comparación a la solución isotónica pero no se evidencia mejores resultados que los obtenidos con el uso del tratamiento convencional con DNasa. Sin embargo sugerimos se continúe realizando estudios que validen la efectividad de este tratamiento para lograr modificar la composición de las secreciones en pacientes con FQ.

**Palabras Claves:** Fibrosis Quística, Solución Salina Hipertónica, Solución Isotónica, fluidificación, Clearance Mucociliar.

## Summary

**Introduction:** The cystic fibrosis (CF) is the most frequent deadly hereditary disease of the white race, which leads to a serious disruption of chlorine and sulfate ions transport through the epithelium cells, which entails increased lung secretions thickness; so the fluidization of this secretions is most needed and for this situation the use of Hypertonic Saline Solution is described as the alternative to the conventional therapy.

**Objective:** To determinate, through the actual evidence, the effectiveness of the hypertonic saline solution to attain the fluidization of secretions in people with cystic fibrosis.

**Method:** This research work makes a systematic review of randomized trials, grey literature and previous reviews, building its development on the PRISMA regulation, for which searches were performed at Lilacs, Cochrane and Medline databases. The risk of skewed data, in every selected study, was assessed in a qualitative manner, analyzing the variable of fluidization of secretions, which it's repeat in the three studies analyzed.

**Results:** After the selection of the three randomized trials, the results obtained in the meta-analysis turned out to be favorable to the hypertonic saline solution, with a 95% confidence interval [-271.64 ; -152.48]. So in fact, it is possible to establish that the use of hypertonic saline solution is more effective than the isotonic solution, in the mucociliary clearance.

**Conclusion:** The intervention with hypertonic saline solution shows evident changes in terms of mucociliary clearance, compared to isotonic solution; but could not evidence better results of those obtained through conventional treatment of DNasa. Nevertheless, we suggest to continue related studies to validate the effectiveness of this treatment on the modification of the composition of the secretions, on people with CF

**Key Words:** Cystic Fibrosis, Hypertonic Saline Solution, Isotonic Solution, Fluidization, Mucociliary Clearance.



## ABREVIATURAS

FQ: Fibrosis Quística.

RS: Revisión sistemática.

CFTR: Proteína reguladora de la conductancia transmembrana.

ECAS: Ensayos clínicos aleatorizados.

IRT: Tripsina inmunorreactiva.

NaCl: suero fisiológico al 10% de sal (cloruro de sodio).

DNasa: Desoxirribonucleasa recombinante humana.

SSH: Solución salina hipertónica

VEF1/ FEV1: Volumen espiratorio forzado al primer segundo.

B2: Broncodilatador agonista o adrenérgico.

CVF: Capacidad vital forzada.

IS: Solución isotónica.

FR: Frecuencia respiratoria.

Spo2: Saturación de oxígeno.

IDM: Inhalador de dosis medida.

AMC: Aclaramiento mucociliar.

LCI: Índice de depuración pulmonar.

FEF 25-75: Flujo espiratorio medio.

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTO

RESUMEN

SUMMARY

1. INTRODUCCIÓN.....	13
2. ANTECEDENTES GENERALES .....	14
2.1. Identificación Del Estudio .....	14
2.2. Planteamiento Del Problema.....	14
2.3. Justificación Del Estudio.....	15
2.4. Pregunta De Investigación.....	15
2.5. ALCANCES Y LIMITACIONES.....	15
2.5.1. Implicancias para la práctica.....	15
2.5.2 Alcances para la investigación.....	16
2.6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	17
2.6.1. Objetivo General.....	17
2.6.2. Objetivos Específicos.....	17
3. MARCO TEORICO.....	18
3.1. Fisiopatología de la Fibrosis Quística.....	18
3.2. Fibrosis Quística en Chile.....	20
3.3. Tratamiento Farmacológico: Uso de DNasa.....	20

3.4. Alternativa al Tratamiento: Solución Salina Hipertónica.....	21
4. MATERIAL Y MÉTODO.....	22
4.1. Diseño y Protocolo.....	22
4.2. Criterios de Elegibilidad.....	23
4.3. Estrategia de Búsqueda y fuentes de información.....	23
4.4. Criterios de selección de los artículos.....	24
4.4.1. Criterios de Inclusión.....	24
4.4.2. Criterios de Exclusión.....	25
4.5. Extracción de Datos.....	25
4.6. Evaluación de Riesgo de Sesgo.....	26
5. RESULTADOS.....	27
5.1. Selección de Estudios.....	27
5.2. Características de los Estudios.....	27
5.3. Resultados Riesgo de Sesgo.....	29
5.4. Análisis Adicionales.....	29
5.5. Resultados Individuales.....	29
5.6 Síntesis de resultados.....	32
5.6.1 Graduación de la certeza de la evidencia.....	32
5.6.2 Metanálisis.....	33
5.6.2.1 Clearance Mucociliar.....	33

5.6.2.2 Clearance Mucociliar medido como área bajo la curva.....	33
5.6.2.3 Tabla resumen de los hallazgos GRADE.....	34
6. DISCUSIÓN.....	34
7. CONCLUSIÓN.....	39
8. LIMITACIONES.....	39
9. FINANCIAMIENTO.....	40
10 BIBLIOGRAFÍA.....	40
11 ANEXOS.....	44
11.1 Figura I: Diagrama de flujo de las fases de la revisión sistemática.....	44
11.2 Figura 2: Riesgo de sesgo.....	45
11.3 Figura 3: Tabla de las características de los estudios.....	46
11.3 Figura 4: Metanálisis Clearance Mucociliar.....	47
11.4 Figura 5: Metanálisis Aclaramiento Mucociliar medido como área bajo la curva	49
11.5 Tabla 1: GRADE.....	50

## 1. INTRODUCCIÓN.

La fibrosis quística tiene como tratamiento farmacológico convencional a la DNasa (Desoxirribonucleasa recombinante humana o Alfa-Dornasa); la cual es utilizada en exacerbaciones, independientemente de la edad, siendo de uso crónico en pacientes estables. Sin embargo la Guía Clínica del MINSAL propone como alternativa segura y económica a la solución salina hipertónica, la que debe ser utilizada desde el diagnóstico de manera autónoma o alternada con DNasa.<sup>1</sup>

Por tanto se vuelve relevante dilucidar a través de la literatura actual mediante la cual se desarrolla la presente revisión sistemática, cuales son los parámetros que pueden ser mejorados o modificados para lograr un aumento en los beneficios que nos entrega esta terapia. Además por lo antes mencionado y teniendo como objetivo principal aclarar mediante la evidencia actual, la efectividad de la solución salina hipertónica para la fluidificación de secreciones en pacientes con fibrosis quística, buscamos esclarecer y determinar los siguientes parámetros del tratamiento con SSH tales como: la dosis efectiva para lograr fluidificación, el tiempo de tratamiento para conseguir los efectos beneficiosos, forma de administración de la terapia, y también determinar la existencia de efectos adversos con tal alternativa.

Una vez que se plantean los principales objetivos de esta revisión, se comenzará la realización de ésta, basando su desarrollo en la normativa PRISMA,<sup>2</sup> para realizar la búsqueda de los estudios clínicos aleatorizados y con los resultados de cada uno de ellos, realizar un metaanálisis.

Además se incorpora una tabla resumen de los hallazgos, la que nos permite sintetizar y de esta manera simplificar los resultados obtenidos en esta revisión para su comprensión.<sup>3</sup>

## 2. ANTECEDENTES GENERALES

## 2.1. IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

- a) **Enfoque de Investigación:** Cuantitativo.
- b) **Tipo de Investigación:** Estudio secundario.
- c) **Diseño del Estudio:** Revisión sistemática.
- d) **Duración del Estudio:** 12 meses.

## 2.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La Fibrosis Quística dentro de sus características torna las secreciones más espesas, además de dañar el epitelio secretor; lo que genera una de las principales complicaciones para el paciente y su posterior tratamiento; las técnicas kinésicas para la extracción de secreciones deben ser realizadas constantemente pero se vuelven inefectivas por el aumento en el espesor de éstas y la progresión de la enfermedad,<sup>1</sup> por lo tanto para la mejora en el desarrollo de la intervención kinésica ha sido necesario buscar un agente externo el cual agregar al tratamiento, para ello la guía clínica del MINSAL nos presenta como principal mucolítico para pacientes con FQ a la Desoxirribonucleasa recombinante humana o Alfa-Dornasa (DNasa),<sup>1</sup> siendo sus principales efectos reducir el espesor de las secreciones, mejorar la función pulmonar y disminuir las exacerbaciones.<sup>1</sup>

Sin embargo por su alto costo buscamos la alternativa al tratamiento con DNasa y para ello contamos con la solución salina hipertónica (SSH), siendo esta una alternativa económica y segura, la que debe ser utilizada desde el diagnóstico.<sup>1</sup>

## 2.3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La presente revisión busca reunir la evidencia más actualizada en cuanto a estudios clínicos aleatorizados donde se vea incluida la fibrosis quística y siendo utilizada como tratamiento principal la solución salina hipertónica (SSH), sin diferenciar la aplicación de ésta misma, pudiendo ser inhalada o nebulizada, el porcentaje de aplicación y el tiempo de duración de ésta. La última revisión sistemática sobre este tema fue realizada en el año 2009,<sup>4</sup> y a la fecha existen nuevos ECAS, lo que nos indica que puede existir actualización de los conceptos de tratamiento, lo que justifica la realización del presente documento. Con el fin de poder entregar un avance en la investigación sobre el tratamiento para la fluidificación de las secreciones en los pacientes que padecen fibrosis quística con el uso de solución salina hipertónica,<sup>4</sup> y ser parte del consenso a la aplicación de mucolíticos sobre éstos usuarios.

## 2.4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es efectivo para pacientes con Fibrosis Quística el uso de la solución salina hipertónica para la fluidificación de las secreciones?

## 2.5. ALCANCES Y LIMITACIONES

### 2.5.1 Implicancias para la práctica:

Se ha demostrado que las concentraciones del 5% y 7% de solución salina hipertónica administradas en un nebulizador ultrasónico mejoran el aclaramiento mucociliar.<sup>1,4</sup>

Por lo tanto, al ser administrada posterior al tratamiento con broncodilatador, se vuelve una terapia adicional económica y segura.<sup>1</sup>

En base a los hallazgos realizados por los autores podemos evidenciar que la solución salina hipertónica es recomendada para el tratamiento en pacientes con FQ,<sup>1,4</sup> pero no debe ser administrada de manera preferencial, por sobre la Dnasa<sup>1</sup>. Siendo uno de los principales

beneficios la reducción en la frecuencia de las exacerbaciones pulmonares aunque no existe evidencia para decir que funciona de mejor forma en pacientes que presenten exacerbaciones frecuentes.<sup>4</sup>

Desafortunadamente no existen estudios que presenten resultados de los efectos de la combinación de los tratamientos de solución salina hipertónica y Dnasa.<sup>4</sup>

### **2.5.2 Alcances para la investigación:**

Es preocupante no dilucidar cuál es la capacidad de la solución salina hipertónica para conseguir efectos sobre una enfermedad pulmonar a largo plazo. La disminución en la frecuencia de las exacerbaciones pulmonares es importante pero no de una manera trascendente para mejorar la calidad de vida.

Sería importante conocer los efectos que podrían existir en un ensayo a largo plazo para consignar si la reducción de las exacerbaciones es sostenida y si esto se traduce en una mayor mejora para la calidad de vida de los pacientes.

Por lo tanto, es relevante evaluar a futuro los efectos de los agentes que mejoran el aclaramiento mucociliar, agregar la solución salina hipertónica sola o comparando su tratamiento con otro agente, y determinar cómo resultados primarios la calidad de vida o exacerbaciones pulmonares en lugar de la función pulmonar, ya que, sus resultados ya han sido propuestos anteriormente y se ha determinado una pequeña relevancia.

Actualmente existe la necesidad de establecer los parámetros de tratamientos con solución salina hipertónica.

## **2.6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **2.6.1 Objetivo General**



· Determinar mediante la evidencia actual la efectividad de la solución salina hipertónica para lograr la fluidificación de secreciones en pacientes con fibrosis quística.

### **2.6.2 Objetivos Específicos**

- Determinar cuál es la dosis más efectiva de solución salina hipertónica para la fluidificación de secreciones en pacientes con Fibrosis Quística.
- Determinar cuál es el tiempo en la sesión más efectivo para el uso de solución salina hipertónica en la fluidificación de secreciones en pacientes con Fibrosis Quística.
- Determinar cuál es la mejor forma de administrar la solución salina hipertónica ¿inhalada o nebulizada?
- Determinar los posibles efectos secundarios de la solución salina hipertónica al ser utilizada para fluidificar secreciones en pacientes con Fibrosis quística.

## **3. MARCO TEORICO.**

### **3.1 Fisiopatología de la Fibrosis Quística**

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria letal más frecuente en raza blanca,<sup>1</sup> la cual provoca un trastorno del transporte de los iones de cloro y sodio por las células del epitelio, lo que conlleva a un incremento en el espesor de las secreciones pulmonares,<sup>1</sup> siendo éstas uno de los mecanismos de defensa que se utiliza para la eliminación de bacterias en la vía aérea,<sup>5</sup> por lo tanto al aumentar el espesor de las secreciones predispone tajantemente a los usuarios a padecer una infección pulmonar crónica, lo que eventualmente ocasiona un daño pulmonar progresivo, que como consecuencia lleva a una posible insuficiencia pulmonar.<sup>6</sup> Siendo la FQ una patología hereditaria, su forma de transmisión es de manera autosómica recesiva, donde existe una probabilidad del 25% de que un hijo padezca la patología en cada embarazo, mientras que 2 de cada 3 hijos sanos tiene la posibilidad de ser portadores.<sup>1</sup>

La FQ se produce por la mutación de un gen el cual codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR),<sup>1</sup> siendo la ubicación de esta en el brazo largo del cromosoma 7.<sup>7</sup> La expresión fenotípica de esta enfermedad varía ampliamente, dependiendo de la mutación o mutaciones presentes. Más de 1200 distintos cambios en las secuencias de la CFTR han sido asociados con enfermedad clínica.<sup>7</sup> Los datos chilenos muestran que también la DF508 es la mutación más frecuente, correspondiendo al 25-50% de los alelos. Otras mutaciones encontradas hasta la fecha son G542X, W1282X, R1162X, R553X, G551D, R334W y 3849+10kbC>T.<sup>8</sup> Las dos últimas tienden a asociarse a fenotipos menos graves. Si bien la especificidad del análisis de mutaciones es inmensamente alta, la sensibilidad actual en nuestro país (así como en la mayoría de las poblaciones mixtas) no lo es, y en pacientes chilenos alcanza solo al 66% de los alelos usando un panel de 20 mutaciones.<sup>8</sup> Lo que implica que el hallazgo de dos mutaciones patogénicas en un paciente confirma el diagnóstico, pero este no puede ser desechado en aquellos pacientes con ninguna o con sólo una mutación identificada.<sup>1,8</sup>

Los antecedentes clínicos más frecuentes incluyen la infección pulmonar persistente, insuficiencia pancreática exocrina y niveles elevados del cloruro en el sudor, sin embargo, muchos pacientes presentan síntomas leves o poco frecuentes, por lo que los clínicos deben

seguir estando alerta a la posibilidad de diagnosticar la enfermedad, incluso cuando la clínica no sea la típicamente esperada.<sup>9</sup>

La alteración de la función del canal de cloro lleva a la deshidratación de las secreciones de las glándulas exocrinas de las vías respiratorias, páncreas, intestino, vasos deferentes, y a la eliminación de sudor con altas concentraciones de cloro y sodio.<sup>8</sup> El resultado final de la enfermedad es el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática, desnutrición secundaria e infertilidad. Dado que el daño pulmonar se va produciendo progresivamente a partir del nacimiento, el diagnóstico precoz y el enfoque del manejo respiratorio y nutricional son cruciales para mejorar el pronóstico de estos pacientes.<sup>8</sup>

Al enfocarnos principalmente en el ámbito pulmonar, vemos que la progresión de la patología es irregular, existiendo exacerbaciones agudas en distintas etapas de esta misma, las cuales son parcialmente reversibles,<sup>6</sup> donde se establece que las principales complicaciones que se presentan clínicamente son: deterioro en la espirometría, tos, disnea, falta de energía y de apetito.<sup>6</sup>

Durante la patología, los usuarios presentan síntomas como el aumento del espesor de las secreciones lo que se ve afectado por una deshidratación de la vía aérea, conllevando a una disminución del clearance mucociliar.<sup>10</sup>

### 3.2 Fibrosis Quística en Chile

La FQ en Chile alcanza una probable incidencia de 1 cada 8.000 a 1 cada 10.000 recién nacidos vivos, lo cual nos entrega la estimación de aproximadamente 30 casos nuevos al año, mientras que 1 de cada 32 personas sanas son portadoras.<sup>8,11</sup> Siendo en el país la mutación más frecuente DF508.<sup>1</sup>

En cuanto al diagnóstico, éste es uno de los aspectos más relevantes en el manejo de la enfermedad. En Chile, hay dos aspectos importantes que es necesario mejorar:

El sub diagnóstico y el diagnóstico tardío; ambos determinan un inicio no oportuno del tratamiento, incrementando la gravedad del daño, especialmente pulmonar y nutricional, dado que se ha demostrado que la intervención precoz mejora el pronóstico. Por lo anterior, es fundamental realizar el diagnóstico de forma precoz, esto a través del test del sudor: una técnica alternativa, de buen rendimiento, considerada de screening, es la toma de muestra con sistema Macroduct® y medición del cloruro de sodio a través de conductividad. Estos hallazgos clínicos y resultados del test de sudor ayudarán a establecer o descartar el diagnóstico de enfermo o portador.<sup>12</sup>

La sobrevida media en los países desarrollados supera los 30 años, cifra que aún está lejos de alcanzarse en Chile (no más allá de los 12 años).<sup>13</sup> Esta realidad impulsó la inclusión de la FQ en el Régimen General de Garantías de Salud, promoviendo un bajo costo económico y afectivo para los pacientes y su entorno familiar. Al ser ésta una enfermedad devastadora y de extrema gravedad se requiere una intervención programática orientada a prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación pudiendo mejorar la calidad y sobrevida de éstos pacientes.

### **3.3. Tratamiento Farmacológico: Uso de DNasa**

Para la terapia convencional se usa DNasa, en dosis de administración de 2,5 ml sin diluir en nebulizador PARI LC Jet Plus con compresor, hasta lograr que se consuma todo el medicamento, lo cual puede ser en un intervalo de tiempo de 10 a 15 minutos, se especifica una vez al día y en días alternados. Previamente a la nebulización con DNasa se debe aplicar 2 puff de beta 2 agonista y posterior a ella no más allá de dos horas se debe realizar una sesión de kinesioterapia.<sup>1</sup> Luego de esto, durante el periodo de estabilización, en el

paciente deben ser evaluadas sus respuestas clínicas y funcionales; si existe mejora en sus funciones el tratamiento debe continuar durante 3 a 6 meses, para ser reevaluado, en cambio si el deterioro continúa, el tratamiento es suspendido por falta de respuesta.<sup>1</sup>

### **3.4. Alternativa al Tratamiento: Solución Salina Hipertónica**

Al utilizar la DNasa se presentan como efectos adversos más frecuentes; alteraciones de la voz, faringitis, edema facial y malestares gástricos, los cuales son transitorios y no constituyen a la suspensión de la droga.<sup>8</sup>

Por lo tanto se presenta como una de las alternativas al tratamiento con la DNasa, el uso de la solución salina hipertónica (SSH), que al ser una alternativa económica y segura, debe ser utilizada desde el diagnóstico.<sup>1</sup>

La SSH es administrada como nebulización donde se realiza una mezcla con un total de 4 ml que es constituida por suero fisiológico al 10% de sal (NaCl) siendo diluido este suero en agua destilada.<sup>1</sup> Su principal efecto es hidratar las secreciones en las vías respiratorias y con esto disminuir el espesor de éstas, además provocar una irritación en la vía aérea, la cual es beneficiosa para su eliminación; ya que provoca tos, lo que ayuda su posterior eliminación a través de técnicas kinésicas, al igual que mejora el clearance mucociliar y el VEF1.<sup>1</sup> también se ha visto como una reacción al uso de SSH una broncoconstricción, siendo un efecto que no es demostrado por todos los pacientes a los que se le administra, pudiendo disminuir o eliminar este efecto con el uso de broncodilatador agonista (B<sub>2</sub>) ayudando a la extracción de las secreciones.

“En diferentes estudios, se han evaluado los distintos parámetros; tipos de aplicación de la SSH, además de ir modificando la dosis aplicada, tomando en cuenta el porcentaje de NaCl que es diluido en el agua para la aplicación, los cuales habitualmente son ocupados al 3%, 7% y al 12% de NaCl. Se ha nombrado como tiempo mínimo de aplicación 10 minutos, también buscando cual es el mejor método para entregar la SSH, si de manera inhalada o nebulizada. Por lo tanto de modificarse la dosis el medicamento puede regularse hasta encontrar la mejor dosis para entregar al paciente, con esto se vuelve una opción válida para agregar al tratamiento kinésico de la patología. Por lo tanto al revisar la bibliografía, la guía

clínica del MINSAL nos indica que la dosis de SSH que se debe suministrar a los pacientes es de 5% de NaCl”.<sup>1,9</sup>

La gran mayoría de los pacientes que padecen de FQ, con el uso de SSH indican que los efectos adversos que son producidos se ven disminuidos”.<sup>10</sup>

## **4. MATERIAL Y MÉTODO**

### **4.1. Diseño y Protocolo**

En la presente investigación se realiza una revisión sistemática de estudios clínicos aleatorizados (ECAs). Para llevar a cabo ésta. Nos guiamos por la normativa PRISMA.”<sup>2</sup> El protocolo de esta Revisión Sistemática fue previamente establecido a través de la realización del anteproyecto.

### **4.2. Criterios de Elegibilidad**

Estos responden a diversas razones, las que nos permiten realizar el primer filtro para la elección de los artículos, para su posterior análisis, siendo éstas:

- Estudios Clínicos Aleatorizados (ECAs)
- Revisiones Sistemáticas (para obtener los ECAs incluidos)
- Sin restricción de Idioma
- Artículos sin restricción de género ni raza
- Aplicación de Solución Salina Hipertónica

### **4.3. Estrategia de Búsqueda y Fuentes de Información**

Para llevar a cabo la búsqueda de los ECAs, fue realizada a través de las bases de datos electrónicas entre los meses de Agosto del 2016 a Octubre del 2016, en las siguientes bases de datos: MEDLINE, Cochrane y LILACS donde se utilizaron los siguientes términos mesh “Cystic Fibrosis”, “Expectorants”, “Saline Solution, Hypertonic” además de los siguientes términos libres “Cystic Fibrosis”, “Pulmonary Cystic Fibrosis”, “Fibrosis, Cystic”, “Mucoviscidosis”, “Cystic Fibrosis, Pulmonary”, los cuales fueron entrelazados por OR, AND y NOT. Para ejecutar la búsqueda en la base de datos PUBMED se realizó la siguiente estrategia de búsqueda.

#1 Cystic Fibrosis [Mesh]

#2 Cystic Fibrosis

#3 “Pulmonary Cystic Fibrosis”

#4 ““Fibrosis, Cystic” OR “Mucoviscidosis” OR “Cystic Fibrosis, Pulmonary”

#5 (Saline Solution Hypertonic) OR (Expectorants [Mesh]) OR (Saline Solution Hypertonic[Mesh])

#6 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND #5 (436 artículos potenciales)

#7 randomized controlled trial [pt];

#8 controlled clinical trial [pt];

#9 randomized [tiab];

#10 placebo [tiab];

#11 drug therapy [sh];

#12 randomly [tiab];

#13 trial [tiab];

#14 groups [tiab];

#15 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14;

#16 animals [mh] NOT humans [mh];

#17 #15 NOT #16;

#18 #6 AND #17.

Esta estrategia de búsqueda fue replicada en los buscadores avanzados de Central y LILACS para la búsqueda de los demás ECAs. Al igual que una búsqueda de las RS previas sobre el tema.

**Búsqueda de Literatura gris:** Se realizó una búsqueda de literatura gris utilizando las siguientes estrategias:

1. Se expande la Búsqueda en Google Scholar: Utilizando las mismas palabras claves, de la búsqueda realizada en las bases de datos.

#### **4.4. Criterios de Selección de los artículos:**

A los artículos seleccionados se les aplicó un segundo filtro, donde se realizó una lectura crítica del texto completo, en el que se evaluarán según los siguientes criterios:

##### **4.4.1. Criterios de Inclusión**

- En esta revisión sistemática incorporaremos exclusivamente ensayos controlados aleatorizados.
- Estudios que incluyeran pacientes diagnosticados con Fibrosis Quística.
- Estudios que incluyeran como terapia mucolítica la administración de Solución Salina Hipertónica.
- La búsqueda se realizó sin límite de idioma, edad, género y/o raza de los pacientes.

##### **4.4.2. Criterios de Exclusión.**



Se designó como punto de exclusión que principalmente la aplicación de la SSH no fuera mezclada con otro agente mucolítico, y para la aplicación del tratamiento no fuera de manera inhalada.

Posterior a la filtración se recopilaron 21 estudios para la presente revisión, encontrándose todos en Inglés, siendo necesaria la traducción de éstos para la aplicación en el estudio.

#### **4.5. Extracción de Datos**

Posterior a la traducción de los estudios, se distribuyeron equitativamente entre los investigadores (AB, OC, NE, ER), durante el mes de febrero del año 2017 para su posterior lectura y con esto realizar la recopilación de datos pertinentes, donde fueron principalmente sacados los siguientes parámetros: características de los pacientes, número de pacientes, tipo de sesgo, tipo de intervención, tratamientos realizados, resultados y conclusiones de los autores.

Se recolectó la siguiente información:

**Información general:** identificador --- de la referencia, autor, año y revista.

**Métodos del estudio:** diseño de estudio, método de aleatorización, método de ocultamiento de la secuencia de aleatorización, completitud de los datos, cegamiento.

**Intervenciones:** esquema utilizado, el uso de otras intervenciones, uso o no de placebo, número y razón de abandonos.

**Desenlaces:** descripción de las medidas utilizadas, naturaleza dicotómica/continua del desenlace, y resultados, número de eventos y número de pacientes en cada grupo para variables dicotómicas, y promedio, medidas de variabilidad y número de pacientes para variables continuas.

#### **4.6. Evaluación de Riesgo de Sesgo**

El riesgo de sesgo de cada estudio incluido será evaluado de manera independiente por al menos dos revisores (AB, OC) estos datos serán procesados utilizando la herramienta de riesgo de sesgo recomendada por la colaboración Cochrane.<sup>14</sup>

Esta herramienta incluye juicios sobre la generación de la secuencia aleatoria; el ocultamiento de la secuencia de aleatorización; el cegamiento de los participantes, personal y evaluador de desenlaces; la existencia de datos incompletos; el reporte selectivo de desenlaces; y otras fuentes de sesgo. Cada uno de estos criterios será clasificado como: alto riesgo de sesgo, bajo riesgo de sesgo, o “no claro” (ya sea porque el estudio no lo reporta claramente o porque no queda claro el potencial sesgo).

## 5. RESULTADOS

## 5.1. Selección de Estudios

En base a los criterios de elegibilidad de esta revisión, en la búsqueda preliminar se identificaron 639 artículos, de ellos 224 fueron eliminados por estar duplicados, siendo evaluados 415 por título y resumen, luego fueron excluidos 393 por criterios de elegibilidad. Quedando para una revisión de texto, 21 estudios que fueran potencialmente elegibles, y al aplicar los criterios de inclusión quedaron posterior a este proceso sólo 3 estudios para la síntesis cuantitativa de resultados. Este proceso se resume en el diagrama de flujo. (Figura 1), el cual detalla los 17 estudios excluidos.

## 5.2. Características de los Estudios

El tamaño de muestra total de la presente revisión fue de n°34 pacientes, la que varió entre un máximo de n°12 sujetos,<sup>15,16</sup> y un mínimo de n°10 sujetos”.<sup>17</sup> Con un promedio de n°11.3 pacientes por estudio; la edad promedio de la muestra de los estudios es de n°18.1 años, la cual varía desde un promedio de n°10.5 años el valor mínimo”,<sup>16</sup> y un promedio máximo de n°22.1 años”.<sup>17</sup> Las condiciones de inclusión en cada uno de los 3 estudios fue el aclaramiento mucociliar, pacientes diagnosticados con FQ, los cuales por medio de la nebulización entregan la SSH al 7% para la evaluación del mejoramiento del clearance mucociliar<sup>15,17</sup>

Al realizar una comparación de los 3 estudios utilizados para esta revisión se evidencia que en cada uno ellos se comparte como resultado principal medir el aclaramiento mucociliar antes mencionado, así como la administración la SSH en distinta fases de duración y secuencia, en otro se realiza una comparación a otros porcentajes entregados de SSH para dilucidar su función sobre el aclaramiento mucociliar (AMC) como es en el caso de Robinsons et al,<sup>17</sup> se agregó que cada paciente de los 3 estudios realizó un cese del uso de broncodilatadores, medicamentos o fisioterapia en cada uno de los días que se realizaron dichos estudios; en el caso de 2 de los estudios utilizados, ocuparon una misma

administración previa de prueba de la solución evidenciando efectos de broncoconstricción en algunos de los pacientes como fue en el caso de Robinsons et al.<sup>15,17</sup> Para minimizar estos efectos, todos los pacientes inhalaban un broncodilatador estandarizado, el cual fue 5 mg de salbutamol en 2,5 ml de solución salina mediante un nebulizador ultrasónico.<sup>15,17</sup>

En uno de los estudios y para fines de análisis como en el caso de Robinson et al,<sup>15</sup> los pacientes se dividieron en tres subgrupos de acuerdo a su función pulmonar: (1) Leve; VEF1 > 80% de predicho, (2) Moderado; VEF 1 40 a 80% de lo predicho, (3) Grave; VEF 1 <40% pronosticado. El primer día de estudio se obtuvo una exploración de transmisión de los pulmones utilizando una fuente de inundación de gadolinio-I53, posterior a esto el paciente inhaló una cantidad calibrada de radioisótopo, solicitando un patrón respiratorio estandarizado, el cual fue grabado en un microordenador y almacenado para su reproducción en todos los días de estudio subsiguientes, para promover la deposición del radio aerosol predominantemente en los cilios. El paciente en decúbito supino durante un período de 30 minutos se mantuvo para la recolección de los datos de eliminación de referencia, después de esto el paciente inhaló la solución de intervención reposicionándose en decúbito supino durante 30 minutos para recolectar el aclaramiento posterior a la intervención, se utilizó un segundo grupo con el cual se comparó la Amilorida más SSH en una mezcla nebulizada vs solo una mezcla de SSH al 7% por sólo un período de tiempo de 6 horas.<sup>15</sup> En el estudio de Robinsons et al,<sup>17</sup> se dividen 3 grupos a cada uno entregando SSH como dosis única al 3% (grupo de tratamiento 1), SSH como dosis única al 7% (grupo de tratamiento 2) y SSH como dosis única al 12% (grupo de tratamiento 3) vs Tos voluntaria con SI combinadas como grupo control.<sup>17</sup> En el tercer y último estudio de Laube et al,<sup>16</sup> se utiliza un grupo control de adultos sanos a quienes únicamente se administra un placebo, el cual consiste en 5ml de SSH al 12% vs grupo de niños diagnosticados con FQ a quienes se les entregó 5 ml de SSH al 7%. Se efectuaron 2 visitas a cada grupo, en donde se entregó placebo al grupo 1, y en una segunda vista se administraron 5 ml de SSH al 7% al grupo 2.<sup>17</sup>

### 5.3. Resultados Riesgo de Sesgo

De los 3 ensayos, 3 se informaron como aleatorizados, aunque para uno de ellos no queda claro el mecanismo de aleatorización.<sup>17</sup> Los tres ensayos incluidos no reportan método de ocultamiento de la asignación. Para todos los ensayos se encuentra bajo riesgo de sesgo en datos de resultados incompletos, reporte selectivo de los datos y se ve poco probable la existencia de otros sesgos.

El riesgo de sesgo de estos estudios se muestra en la figura 2.

#### **5.4. Análisis Adicionales**

Se realizará un metaanálisis a los resultados presentados para el aclaramientos mucociliar que se encuentran en los tres ensayos además de un metaanálisis para el subgrupo de los estudios realizados por Robinson, producto de la heterogeneidad encontrada en ellos.

#### **5.5. Resultados Individuales**

Robinson et al.<sup>15</sup> El presente estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto de la solución salina hipertónica nebulizada en la tasa de aclaramiento mucociliar en pacientes con fibrosis quística y separación de isótopos de esputo en 60 minutos versus grupo de solución de SSH más amilorida (AML) en donde en los días de estudio hubo un amplio rango de deterioro en la función pulmonar con un VEF1 que varió desde el 27% hasta 120% de lo predicho. No hubo variación significativa en la función pulmonar basal en ninguno de los pacientes entre ninguno de los días de estudio. No hubo ningún efecto adicional de la combinación de AML + SSH versus SSH sola ( $r = 0,96$ ). Solo para AML + SSH fueron los cambios en % C90 no solo debido a los cambios en % C60 ( $p = 0.01$ ). Hubo una tendencia hacia un aumento en la tasa de aclaramiento mucociliar con AML + SSH, pero esto no alcanzó para ser significativa. La mejoría sobre el aclaramiento mucociliar observada con SSH y AML + SSH no pudo explicarse completamente por la tos inducida. No hubo<sup>17</sup> diferencias significativas entre los días de estudio en el número de tos espontánea registrada durante la medición del aclaramiento mucociliar post-intervención. Durante este

estudio, se observó un estrechamiento transitorio de las vías respiratorias en los pacientes después de la nebulización con solución salina hipertónica a pesar de la pre medicación con un broncodilatador. Como conclusión se recomienda el uso de un broncodilatador previo al uso de SSH para minimizar efectos broncoconstrictores

Robinson et al. Evalúa la respuesta al aumento de las concentraciones de solución salina hipertónica inhalada, esto mediante la aplicación realizada a diez pacientes. La depuración mucociliar se midió usando una técnica de radioaerosol durante 90 minutos después de las intervenciones, la que comprende 0,9% de NaCl + tos voluntaria como grupo control, además se comparan las dosis al 3,0%, 7,0% y 12% de NaCl. Siendo el resultado un aumento significativo en la cantidad de secreciones eliminada con las concentraciones de solución salina hipertónica (SSH) en comparación con el grupo control. La cantidad eliminada a los 90 minutos en el día del control fue 12.7% (intervalo de confianza del 95% [IC] 9.8 a 17.2) en comparación con 19.7% (IC 95% 13.6 a 29.5) para 3% de SSH, 23.8% (IC 95% 15.9 a 36.7) para 7% SSH y 26.0% (IC 95% 19.8 a 35.9) para 12% SSH. La mejoría en el aclaramiento mucociliar no se debió únicamente a la tos, ya que la cantidad de tos registrada el día del control excedió la registrada en cualquier otro día. La solución salina hipertónica no indujo un cambio clínicamente significativo en el VEF1. Se concluye que dentro del rango de concentraciones evaluadas, el efecto de la solución salina hipertónica parece ser dependiente de la dosis.

Laube et al.<sup>16</sup> Presenta como objetivo la evaluación de la efectividad sobre el aclaramiento mucociliar con el uso de solución salina hipertónica en pacientes con fibrosis quística. Se comparó el aclaramiento mucociliar (AMC) y la función pulmonar normal de 12 pacientes con FQ posterior a una inhalación aguda de solución salina al 12% como grupo placebo en comparación al tratamiento con SSH al 7% donde fue evaluado el aclaramiento mucociliar tanto a los 60 minutos y 90 minutos post intervención siendo comparado con adultos sanos que recibieron placebo. Se realizaron dos visitas de estudio, donde el grupo de pacientes

con FQ durante la primera visita se le entregaron 5 ml de solución salina al 12% en cambio el día de la segunda visita fue administrado el tratamiento con 5 ml de SSH al 7%. Como resultados se observa que la mediana de los parámetros de AMC tanto en 60 minutos y 90 minutos post intervención en la visita placebo encontramos que existe 15.4% [12.4%-24.5%] y 19.3% [17.3%-27.8%] respectivamente para cada parámetro siendo muy similares a los encontrados en el grupo placebo de los adultos sanos presentado 17.8% [6.4%-28.7%] y 29.6% [16.1%-43.5%]. Junto con estos resultados vemos que no existen mejorías significativas en comparación al tratamiento realizado entre ambos grupos entregando para el AMC a los 60 minutos (2.2% [-6.2%-11.8%]) y a los 90 minutos (2.3% [-1.2%-10.5%]). Posterior a éstos y realizando un análisis tan solo de los subgrupos en la evaluación de AMC 90 minutos posterior a la evaluación se encuentra de que existe una mejoría significativa en el grupo de niños que reciben el tratamiento con SSH al 7% con un mayor predominio en el grupo placebo ( $p = 0,045$ ).

Por lo tanto los datos sugieren para concluir que el porcentaje de AMC varía de manera significativa dependiendo de si existe una función pulmonar normal o alterada producto de la FQ, lo cual nos llevaría a ratificar que el uso de SSH de manera aguda mejoraría el AMC en niños que presentarían una función pulmonar levemente baja a los rangos normales.

## 5.6. Síntesis de Resultados:

Se combinaron los resultados de todos los estudios en un metanálisis comparando la intervención versus placebo o no tratamiento para cada desenlace. Se realiza metanálisis por separado para poblaciones específicas en cuanto exista heterogeneidad estadísticamente significativa o si se detectó un efecto de subgrupo convincente. Se utiliza un modelo de efectos aleatorios para todos los análisis.

El análisis estadístico se llevó a cabo de acuerdo a las guías de la Colaboración Cochrane<sup>14</sup> y la síntesis fue realizada con el software Review Manager [RevMan]<sup>18</sup> de esta misma colaboración.

### 5.6.1 Graduación de la certeza de la evidencia:

Se evaluó la certeza (también llamada calidad) de la evidencia, para cada desenlace utilizando la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*).<sup>3</sup> Se realizó un juicio sobre la certeza de la evidencia en los dominios de riesgo de sesgo, consistencia, precisión, evidencia directa o indirecta y posibilidad de sesgo de publicación. Agregando los juicios sobre cada dominio estimaremos si la certeza es alta, moderada, baja o muy baja.

Se elaboró una tabla de resumen de resultados (*Summary of Findings - SoF*) con el software GRADEpro.<sup>19</sup>



## 5.6.2 METAANÁLISIS

### 5.6.2.1 Clearance mucociliar:

A los resultados del metaanálisis (figura 4), se realizó una comparación de medias con efectos randomizados, puesto que para el ensayo de Laube et al.<sup>16</sup> El cambio en el clearance mucociliar es medido en porcentaje y en los dos ensayos de Robinsons et al,<sup>15,17</sup> está medido como área bajo la curva.

Al existir una diferencia entre los ensayos se realizó un metaanálisis de comparación entre subgrupos. Al aplicar el método anteriormente señalado, se observa una alta heterogeneidad ( $I^2:96\%$ ), en cambio, para el subgrupo de los estudios de Robinson la heterogeneidad es menor ( $I^2:0\%$ ).

Debido a esto se llevan a cabo dos metaanálisis por separado para los dos ensayos de Robinson.

### 5.6.2.2 Clearance mucociliar, medido como área bajo la curva:

Como se puede observar en los resultados del metanálisis (figura 5), claramente el área bajo la curva es menor en el brazo izquierdo del forest plot “A favor de la solución hipertónica”. Con un valor de -212,06 menor en los conjunto de los sujetos tratados con solución isotónica, con un intervalo de confianza [-271.64, - 152.48] IC 95%. Por lo que efectivamente se puede establecer que la utilización de solución salina hipertónica es más efectiva que la solución isotónica, en el aclaramiento mucociliar.

### 5.6.2.3 Tabla resumen de los hallazgos: GRADE

Con los datos obtenidos en Revman se presenta la tabla GRADE (Tabla1)

Con solución salina hipertónica del 3% al 7%, el aclaramiento mucociliar (área medida bajo la curva) sería -207.06. Sin solución salina hipertónica del 3% al 7%, el aclaramiento mucociliar (área medida bajo la curva) sería de 5. La aplicación de solución salina Hipertónica, arrojando en promedio una disminución de 212,06 de área bajo la curva, en relación al clearance mucociliar.

Entregando una certeza de la evidencia IC del 95%.

## 6. DISCUSIÓN

De manera inicial el Objetivo de esta revisión es intentar responder a la interrogante propuesta por los autores, ¿Es la SSH un método efectivo para la fluidificación de secreciones en pacientes con FQ? Ahora de manera más específica deseamos determinar con esta búsqueda cual fuera la dosis más efectiva para la fluidificación de secreciones, conocer también cual es el tiempo de duración para cada sesión con mejores resultados, ratificar cual es la forma de administración del tratamiento y saber si existen contraindicaciones posteriores al tratamiento.

Durante la investigación y recopilación de cada estudio. La investigación basa su desarrollo en la última revisión sistemática realizada el año 2009 Wark et al, <sup>4</sup> donde se investigaron los efectos de la SSH nebulizada en la FQ, Por ello expandimos la búsqueda y posteriormente se agregaron 3 nuevos estudios, donde solo uno centra su terapia en los efectos sobre el clearance mucociliar,<sup>16</sup> los otros dos estudios si bien están incorporados en revisiones anteriores como es el caso de Robinsons et al,<sup>15,17</sup> de igual modo cumplen con los objetivos de la revisión actual donde los indicadores de valoración de los ECAS tenía como tratamiento principal la terapia con SSH asociada a la función pulmonar, medida a través del Clearance Mucociliar.

Cabe destacar que en la presente revisión se logró realizar dos metanálisis; uno donde se presentan los resultados en grupo general en comparación a los tres estudios presentes en la revisión y un metaanálisis en subgrupo tan sólo para los estudios de Robinson et al,<sup>15,17</sup> ambos con la variable de Clearance Mucociliar.

En base a los estudios analizados logramos dilucidar si paralelamente al tratamiento convencional con rhDNasa nebulizada, la SSH mejora el aclaramiento mucociliar. Sin embargo, la eficacia a largo plazo de la rhDNasa es aún un tema de debate.<sup>20</sup> La rhDNasa nebulizada es un tratamiento costoso y en muchos países su uso está restringido a aquellos que tienen grados moderados de deterioro en la función pulmonar.<sup>21</sup> Esto significa que una proporción significativa de personas con FQ no son elegibles para esta forma de tratamiento. Además hay algunos individuos cuya función pulmonar no mejora con rhDNasa o que no toleran los efectos secundarios.<sup>4</sup> Por lo tanto es necesario contar con un agente alternativo para mejorar el aclaramiento mucociliar en la FQ.

La solución salina hipertónica se presenta como una terapia complementaria para mejorar el aclaramiento mucociliar. Se revisó la literatura disponible para determinar si la evidencia apoya el uso de solución salina hipertónica en la FQ. En general, la cantidad de información disponible de los ensayos de solución salina hipertónica en FQ fue limitada debido a su pequeño tamaño y duración a mediano plazo (menos de tres meses de tratamiento con solución salina hipertónica) en la mayoría de los ensayos.

El ensayo más reciente y único a largo plazo que investigó la solución salina hipertónica (7%) no mostró una mejoría en la función pulmonar en comparación con la solución salina isotónica (0,09%), hay evidencia de que la solución salina hipertónica disminuye la frecuencia de las exacerbaciones pulmonares.<sup>4</sup>

Expuesto lo anterior, al realizar una nueva búsqueda y encontrarse sólo 3 estudios nuevos en relación al tema y de los cuales sólo 1 cumplió con las condiciones de inclusión para esta revisión se mantuvieron los resultado ya expuestos.

En relación a los dos estudios que fueron extraídos de la RS de Wark et al.<sup>4</sup> Éstos cumplen los criterios antes expuestos. Por lo tanto vemos que de Robinson et al,<sup>15,17</sup>, es importante contrastar las evaluaciones de tópicos diferentes sobre el clearance mucociliar, en el estudio de Robinson et al,<sup>15</sup> fue evaluado durante 6 horas para saber cual fuera el peak de efecto para el uso de SSH para mejorar el clearance mucociliar el cual encontramos cerca de los 90 minutos post intervención a diferencia del ensayo del año siguiente Robinsons et al,<sup>17</sup> el cual nos presenta una comparación de los efectos de las diferentes dosis de tratamiento puntualmente 3%, 7% y 12%, siendo evaluada la intervención 90 minutos posterior a la aplicación y demostrando los principales efectos de la SSH para el clearance mucociliar cuando es entregada en dosis de 7% o más. Por lo tanto, el contraste de estos estudios nos lleva a dilucidar que los mejores efectos para el tratamiento con SSH se encuentra en un peak de 90 minutos post intervención entregada una dosis de 7% o 12% de concentración.

Si relacionamos los puntos de evaluación que tratan Robinson et al,<sup>15</sup> y Laube et al,<sup>16</sup> evidenciamos que el punto de comparación entre ambos ensayos es el tiempo donde se presenta el peak de efectividad de la SSH en el clearance mucociliar para los pacientes con FQ, mientras Robinson et al,<sup>15</sup> busca encontrar los mayores efectos en un lapso de 6 horas. Por otro lado Laube et al.<sup>16</sup> Estipulaba solo dos períodos de evaluación para la efectividad, éstos a los 60 y a los 90 minutos. Encontrando que existen resultados favorables y beneficiosos en ambos estudios, los que indican el peak de efectividad de la SSH para mejorar el clearance mucociliar, a los 90 minutos post intervención.

Robinson et al,<sup>17</sup> propone la evaluación de las diferentes concentraciones para la administración de la dosis de SSH presentando los siguientes porcentajes de entrega, al 3%, 7% y 12%, en contraste a los porcentajes que nos indica Laube et al,<sup>16</sup> el que nos lleva a comparar dos porcentajes siendo estos 7% y 12%. Por lo tanto, estos dos ensayos nos proponen contrastar las diferentes dosis de SSH para conseguir los mejores efectos y más beneficios para el tratamiento, es evaluado principalmente para conseguir mejores efectos 90 minutos posteriores a la intervención. Ambos ensayos nos presentas que los mejores efectos se pueden conseguir al aplicar dosis de 7% de SSH indicado que los efectos más

beneficios para el clearance mucociliar son evidenciados a partir de esta dosis, nos indica además que el porcentaje de clearance mucociliar se ve significativamente mejorado al entregar dosis de 12%.

Al realizar un contraste del estudio de Laube et al,<sup>16</sup> en comparación a las conclusiones expuestas por la revisión sistemática Wark et al,<sup>4</sup> encontramos relevante mencionar que existe un grupo de autores de la revisión sistemática anterior que proponen, que los efectos del uso de SSH tanto al 3% como al 7% son beneficiosos en los pacientes con FQ para mejorar el clearance mucociliar en cortos períodos de tiempo, encontrándose efectos importantes cerca de los 60 minutos posteriores al tratamiento lo cual podemos contrastar con el estudio antes nombrado de Laube et al,<sup>16</sup> el cual nos indica que los pacientes con FQ son expuestos a ingestas agudas de SSH al 7% como al 12% siendo este último considerado como grupo placebo pero encontrando resultados semejantes en ambos estudios posterior a los 60 minutos. Es relevante mencionar que a los 90 minutos post intervención se encuentran resultados significativos para los pacientes con FQ que reciben el tratamiento placebo, el cual es SSH al 12%, donde se ven beneficios para los pacientes con FQ con un clearance mucociliar con valores relativamente disminuidos a los de la función pulmonar normal. Esto nos indica que al realizar un tratamiento con SSH tanto al 7% como al 12% encontramos resultados beneficiosos.

Al agregar a la RS,<sup>4</sup> un ensayo el cual evalúe los parámetros que nos indica Laube et al, nos muestra que esto podría afectar al metaanálisis realizado en la RS anterior, ya que, Laube et al,<sup>16</sup> muestra resultados favorables para la intervención placebo la que es indicada como el tratamiento propuesto de SSH al 12%, por lo tanto, esto afectaría a los resultados propuestos en el anterior metaanálisis.

Para probar la relevancia clínica se utiliza la tabla resumen GRADE,<sup>3</sup> en la que se afirma de manera positiva la aplicación de solución salina hipertónica en comparación a la solución isotónica, para el aclaramiento mucociliar, la que tiene alta coincidencia entre el efecto

real y el efecto estimado, probándose mediante el resultado promedio de una disminución de 212,06 de área bajo la curva.

Se hace importante recalcar que al existir un nivel de evidencia alto para recomendar el uso de SSH como tratamiento alternativo al uso de DNasa, deben existir mediciones de variables, que no han sido cuantificadas, para futuros metaanálisis como por ejemplo parámetros que pueden verse afectados por la mejora en el clearance mucociliar como la calidad de vida, tolerancia al ejercicio y cantidad de exacerbaciones las cuales podrían afectar tajantemente los resultados planteados anteriormente, ya que, no han sido medidos los cambios clínicos en los que se vea afectado el paciente.

## 7. CONCLUSIÓN

La intervención realizada con SSH en pacientes con FQ ha indicado que existen cambios beneficiosos para mejorar el clearance mucociliar, además podemos señalar que existen parámetros establecidos para lograr mejores resultados, entre ellos la dosis de entrega y la manera de administración del tratamiento. Sin embargo, es relevante que la realización de estudios a largo plazo evalúe el conjunto de DNasa y SSH la cual busque como objetivo mejorar el clearance mucociliar, además de evaluar si existen maneras para prolongar la duración de dicha eficacia. Siendo de suma importancia integrar variables de resultado, algunos parámetros clínicos como la calidad de vida, tolerancia al ejercicio o cantidad de exacerbaciones.

Es importante también recalcar que el tratamiento convencional y establecido por la guía clínica del MINSAL para los pacientes con FQ continúa siendo la DNasa. Esto a pesar de su alto costo, (ya que cuenta con una mayor evidencia y ventaja en resultados a la SSH.) La intervención con SSH muestra evidentes cambios en cuanto al aclaramiento mucociliar en comparación a la solución isotónica. Más por lo antes mencionado la SSH continúa siendo una alternativa paralela al tratamiento y no un reemplazo absoluto.

## 8. Limitaciones

Las principales limitaciones encontrada por el equipo de investigación se centran en la falta de actualización y evidencia relacionada al tema en cuestión, donde se pudiesen profundizar y esclarecer todos los objetivos específicos.

Otra limitación a esta revisión fue el tipo de terapia que los pacientes llevaban previo a la intervención con SSH, como es en el caso de Robinson et al,<sup>15,17</sup> y Laube et al,<sup>16</sup> los que en sus investigaciones obtienen distintos resultados frente a una misma medición en su respuesta frente a la entrega de SSH, dado que no en todos los pacientes se lograron los mismos efectos, dejando de manifiesto la falta de estudios que evaluaran como objetivo principal el aclaramiento mucociliar. Reduciendo considerablemente la cantidad de estudios incluidos en la presente revisión, existiendo una mayor investigación sobre los efectos en la función pulmonar de CVF Y VEF1.

## 9. Financiamiento

Los autores declaran que no existe financiamiento para la presente revisión sistemática.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Técnicas Programáticas para Diagnóstico Tratamiento O. Programa Nacional de Fibrosis Quística. Available from: [https://respiratorio.minsal.cl/pdf/fibrosis/adulto/guia\\_clinica\\_fq\\_2012.pdf](https://respiratorio.minsal.cl/pdf/fibrosis/adulto/guia_clinica_fq_2012.pdf)
2. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2010 Oct 9 [cited 2017 Dec 21];135(11):507–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206945>
3. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española* [Internet]. 2014 Feb [cited 2018 Jan 15];92(2):82–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009739X13003394>
4. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 Jan 20 [cited 2018 Jan 14];(2):CD001506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796798>
5. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus Clearance and Lung Function in Cystic Fibrosis with Hypertonic Saline. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jan 19 [cited 2017 Dec 21];354(3):241–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421365>
6. Dentice RL, Elkins MR, Middleton PG, Bishop JR, Wark PAB, Dorahy DJ, et al. A randomised trial of hypertonic saline during hospitalisation for exacerbation of cystic fibrosis. *Thorax* [Internet]. 2016 Feb 14 [cited 2017 Dec 21];71(2):141–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26769016>



7. Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. Science [Internet]. 1992 May 8 [cited 2017 Dec 21];256(5058):774–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1375392>
8. Sánchez D. I, Pérez H. MA, Boza C. ML, Lezana S. V, Vila I. MA, Repetto L. G, et al. Consenso nacional de fibrosis quística. Rev Chil pediatría [Internet]. 2001 Jul [cited 2017 Dec 21];72(4):356–80. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062001000400013&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062001000400013&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
9. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. Lancet [Internet]. 2003 Feb 22 [cited 2017 Dec 21];361(9358):681–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12606185>
10. Dentice RL, Elkins MR, Bye PTP. Adults with cystic fibrosis prefer hypertonic saline before or during airway clearance techniques: a randomised crossover trial. J Physiother [Internet]. 2012 Mar [cited 2017 Dec 21];58(1):33–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341380>
11. Rios J, Orellana O, Aspillaga M, Avendano I, Largo I, Riveros N. CFTR mutations in Chilean cystic fibrosis patients. Hum Genet [Internet]. 1994 Sep [cited 2017 Dec 21];94(3):291–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7521321>
12. Sociedad chilena de neumonología pediátrica ; manual técnico de Fibrosis Quística 2007; Octubre 2016 (última actualización 2016) Disponible En: <http://www.neumologiapediatrica.cl/PDF/200613/ManualTecnico.pdf>.
13. Pediatría N. Grupo Técnico Programa Nacional de Fibrosis Quística. Available from: <http://www.neumologia-pediatrica.cl/wp-content/uploads/2017/06/ManualTecnico.pdf>
14. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ

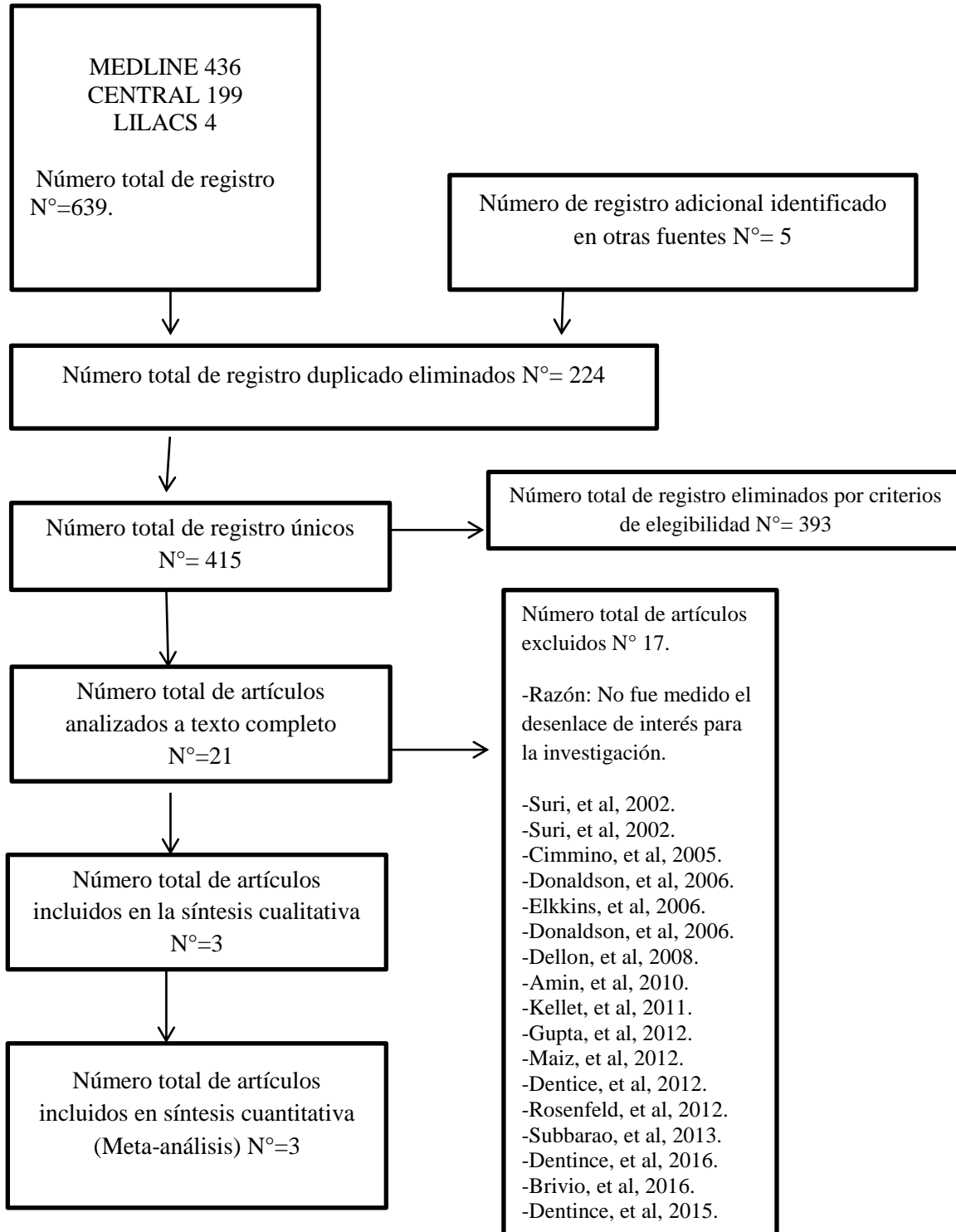
[Internet]. 2011 Oct 18 [cited 2018 Jan 15];343:d5928. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22008217>

15. Robinson M, Regnis JA, Bailey DL, King M, Bautovich GJ, Bye PT. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1996 May [cited 2018 Jan 8];153(5):1503–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8630593>
16. Laube BL, Sharpless G, Carson KA, Kelly A, Mogayzel PJ. Acute inhalation of hypertonic saline does not improve mucociliary clearance in all children with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2011 Dec 6 [cited 2017 Dec 21];11(1):45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21896198>
17. Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, Wong AG, Bailey DL, Bautovich GJ, et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax* [Internet]. 1997 Oct [cited 2018 Jan 8];52(10):900–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9404379>
18. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
19. GRADEpro. [Computer program on [www.gradepr.org](http://www.gradepr.org)]. Version August 2016. McMaster University, 2014.
20. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. In: Jones AP, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2018 Jan 15]. p. CD001127. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20238314>
21. Ramsey BW, Dorkin HL. Consensus conference: practical applications of Pulmozyme. September 22, 1993. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 1994 Jun [cited 2018 Jan 15];17(6):404–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090614>

## 11. ANEXOS

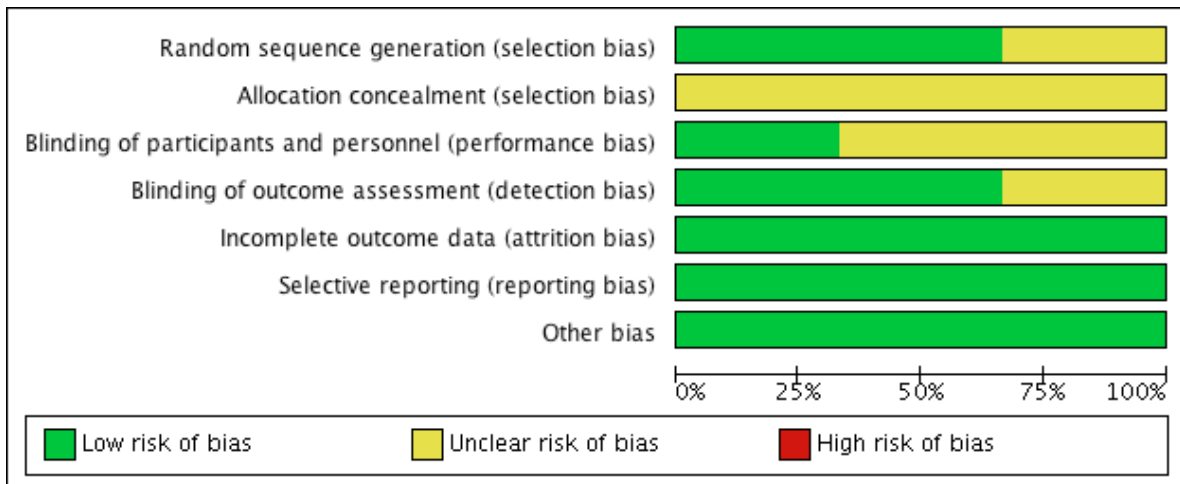
1

### 1.1- Figura-1. Diagrama de Flujo de las Fases de la Revisión



## 11.2- Figura-2. Riesgos de sesgos:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Laube 2011	+	?	+	+	+	+	+
Robinson 1996	+	?	?	+	+	+	+
Robinson 1997	?	?	?	?	+	+	+



### 11.3- Figura-3. Tabla de característica de los estudios:

---

<b>Robinson 1996</b>	
<b>Métodos</b>	Ensayo cruzado aleatorizado
<b>Participantes</b>	n = 12 Hombres = 9 Mujeres = 3 Media de edad = 21.9 años, rango de 18 años a 28 años (SD 3.0) FEV1 % predicho 60.8 SEM 29.7 rango (27 a 112) FVC % predicho 77.4 SEM 22.4
<b>Intervenciones</b>	Pre-tratado con una nebulización de 5 mg de Salbutamol SSH al 7% como inhalación única de 7 ml (grupo de tratamiento 1) Amilorida 3 mg (A) inhalación única (grupo de tratamiento 2) SSH + en una sola inhalación (grupo de tratamiento 3) IS inhalación individual (grupo de control 1) Sólo un episodio de tos voluntaria. Todo realizado con 1 semana de diferencia (grupo de control 2)
<b>Outcome</b>	Separación de isótopos de esputo en 60 minutos Tasa de aclaramiento mucociliar
<b>Comentarios</b>	Los participantes actuaron como controles propios Las medidas de espirometría se tomaron inmediatamente después de la inhalación y no son una medida de resultado a largo plazo.

---

---

**Robinson 1997**

---

**Métodos**      Diseño randomizado cross-over de 4-brazos.

---

**Participantes**    n = 10  
                          Hombres = 7  
                          Mujeres = 3  
                          Media de edad = 22.1 años, rango de 19 años a 28 años (SD 3.8)  
                          FEV1 % predicho 52.0% SD 6.7 rango de 31 a 84%

---

**Intervenciones**    Pre-tratado con una nebulización de 5 mg de Salbutamol.  
                          SSH como dosis única al 3% (grupo de tratamiento 1)  
                          SSH como dosis única al 7% (grupo de tratamiento 2)  
                          SSH como dosis única al 12% (grupo de tratamiento 3)  
                          Tos voluntaria e IS combinadas como control  
                          Cada participante tomó parte en cada brazo de la investigación

---

**Outcome**          Porcentaje de aclaramiento de isótopo de esputo a los 30 min.  
                          Aclaramiento de isótopo de esputo a los 90 min.  
                          Aclaramiento mucociliar \*

---

**Comentarios**

---

---

**Laube 2011**

---

**Métodos** Estudio cruzado aleatorizado.

---

**Participantes** n = 12 (niños)  
Media de edad = 10.5 años, rango de 8.9 a 12.4  
FEV1 % predicho 108 (102.5 – 117.5)  
FVC % predicho 107 (101.5 – 116.0)

---

**Intervenciones** Cese de broncodilatadores 12 hrs antes y durante las intervenciones aleatorizada con 1 semana de diferencia cada una.  
Los niños que estaban tomando tobramicina inhalada se estudiaron por 1 mes de tratamiento.  
Inhalación de 5 ml de SSH al 12% (placebo)  
Inhalación de 5 ml de SSH al 7%  
Inhalación de SSH al 3% como dosis única. (producción de esputo)  
Después de la inhalación de SSH o placebo, los pacientes inhalan el radioisótopo <sup>99m</sup> tecnecio azufre coloide (radioaerosol).

---

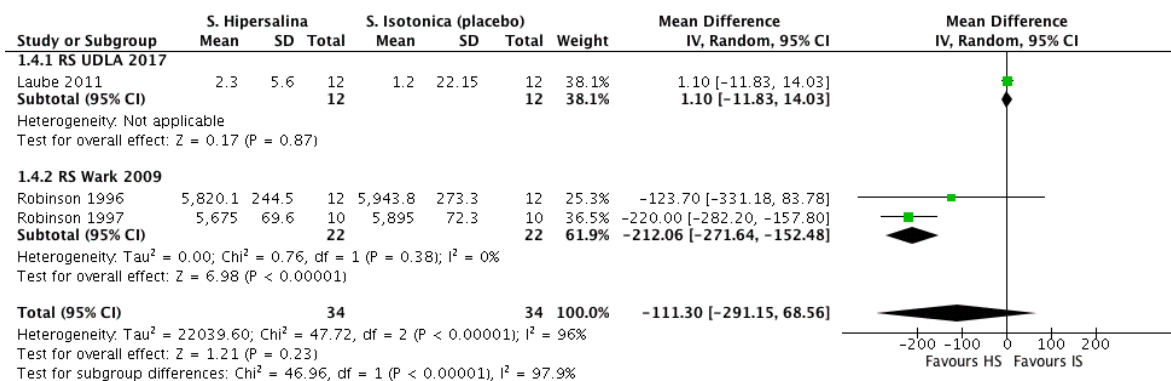
**Outcome** Cuantificar aclaramiento mucociliar  
Efectividad de SSH

---

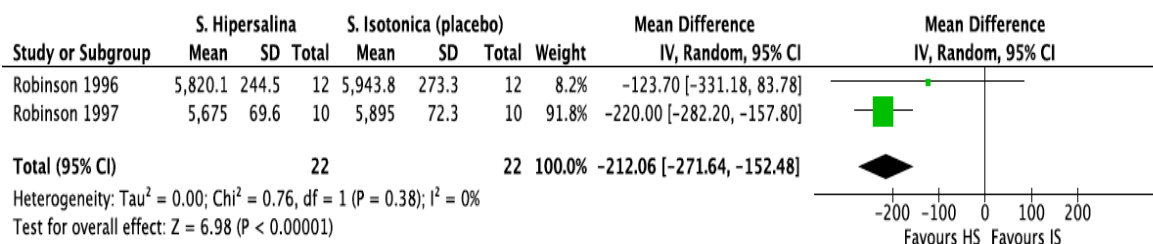
**Comentarios**

---

### 11.3- Figura-4. Metaanálisis aclaramiento mucociliar:



### 11.4- Figura-5. Metaanálisis aclaramiento mucociliar medido como área bajo la curva:





### 11.5- Tabla-1. Tabla GRADE:

<b>Solución hipertónica para clearance mucociliar en pacientes con fibrosis Quística</b>				
<b>Pacientes</b>	Personas con fibrosis quística			
<b>Intervención</b>	Solución hipertónica			
<b>Comparación</b>	Solución isotónica			
<b>Desenlace</b>	Clearance mucociliar			
Desenlaces	Efecto absoluto***		(IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	Solución isotónica	Solución hipertónica		
clearance mucociliar * (área bajo la curva) 44 pacientes (2 ECAs)	5 (área)	-207.06 (área)	(271.64 menor a 152.48 menor)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	DM: 212.06 (área bajo la curva)			

Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).  
DM: Diferencia de medias.  
GRADE: Grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).