



Original breve

## Tolerabilidad de la inhalación de dos soluciones salinas hipertónicas en pacientes con fibrosis quística

Luis Máiz Carro<sup>a,\*</sup>, Adelaida Lamas Ferreiro<sup>a</sup>, Marta Ruiz de Valbuena Maiz<sup>a</sup>, Carolin Wagner Struwing<sup>a</sup>, Gustavo Gabilondo Álvarez<sup>b</sup> y Lucrecia Suárez Cortina<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Fibrosis Quística, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 20 de noviembre de 2010

Aceptado el 3 de febrero de 2011

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Fibrosis quística

Solución salina hipertónica

Ácido hialurónico

Terapia mucolítica

Aclaramiento mucociliar

#### Keywords:

Cystic fibrosis

Hypertonic saline solution

Hyaluronic acid

Mucolytic therapy

Mucociliary clearance

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** El propósito del trabajo fue estudiar la tolerabilidad de dos soluciones salinas hipertónicas (SSH) en pacientes con fibrosis quística (FQ).

**Pacientes y método:** Se estudiaron 81 pacientes con FQ (44 varones, edad media 23,63 años). Los pacientes inhalaban 5 ml de una SSH al 7%. Los que no la toleraron inhalaban, al menos 24 horas después, 5 ml de una SSH al 7% con ácido hialurónico al 0,1%.

**Resultados:** Veintiún pacientes (26%) no toleraron la SSH inmediatamente tras su inhalación. La tos fue la causa más frecuente de no tolerancia. Los mayores de 18 años y los que tenían peor función pulmonar toleraron la SSH peor. El 81% de los pacientes que no toleraron la SSH toleraron bien la SSH con hialurónico.

**Conclusiones:** Bastantes pacientes con FQ no toleran la inhalación de la SSH inmediatamente tras su nebulización. Los mayores de 18 años y los que tienen peor función pulmonar la toleraron peor. El ácido hialurónico añadido a la SSH minimiza los efectos secundarios de ésta.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Tolerance of two inhaled hypertonic saline solutions in patients with cystic fibrosis

### ABSTRACT

**Background and objective:** The aim of our study was to evaluate the tolerance of two inhaled hypertonic saline solutions (HS) in patients with cystic fibrosis.

**Patients and method:** Eighty one cystic fibrosis (CF) patients (44 males; mean age 23.63 years) inhaled 5 ml of 7% inhaled HS solution and, in those patients who did not tolerate HS, we evaluated the tolerance of a 7% HS (at dose of 5 ml) added to 0.1% hyaluronic acid at least twenty-four hours later.

**Results:** Twenty one (26%) patients did not tolerate the HS solution immediately after its inhalation. Cough was the most common symptom. Patients over 18 years of age showed worse tolerance to HS than patients younger than 18 years of age. Those patients that did not tolerate HS had a worse lung function than the ones that showed good tolerance. Eighty-one percent of patients who did not tolerate the HS alone tolerated well the HS with hyaluronic acid.

**Conclusions:** CF patients cannot tolerate inhaled HS immediately after nebulisation. Patients over 18 years and those with worse lung function tolerate HS worst. Hyaluronate acid added to 7% HS solution improves the tolerability.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

En la fibrosis quística (FQ) se produce una alteración del transporte de agua en el epitelio, reduciéndose el volumen del líquido periciliar. Se están investigando estrategias para restaurarlo, como la inhalación de soluciones salinas hipertónicas (SSH)<sup>1</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lmaiz.hrc@salud.madrid.org (L. Máiz Carro).

La inhalación de la SSH al 7% hidrata las vías aéreas de los pacientes con FQ, disminuyendo la frecuencia de exacerbaciones<sup>2</sup>, mejorando la función pulmonar<sup>2</sup> y el aclaramiento mucociliar<sup>1</sup>. Por ello, se recomienda como terapia de mantenimiento en estos pacientes<sup>3</sup>. La mayoría tolera bien el tratamiento, pero en un porcentaje no despreciable, efectos adversos tales como tos intensa y el sabor salado de la solución dificultan o impiden el cumplimiento del mismo. El ácido hialurónico inhalado puede hidratar las vías aéreas y atenuar la hiperrespuesta bronquial. Añadido a la SSH, mejora su tolerabilidad al disminuir su sabor salado<sup>4</sup>.

El objetivo del estudio fue valorar la tolerabilidad de una SSH al 7% en pacientes con FQ y, en aquellos pacientes que no la toleraron, evaluar la tolerabilidad de una SSH al 7% con ácido hialurónico al 0,1% (Hyaneb<sup>®</sup>, Praxis Pharmaceutical).

## Pacientes y método

### Población de estudio

Entre marzo de 2009 y mayo de 2010 se realizó un estudio abierto en la misma Unidad de FQ. Se evaluó la tolerancia de dos soluciones salinas hipertónicas al 7% en 81 pacientes con FQ (44 varones), con una edad media (desviación estándar) de 23,63 (11,47) años de edad (intervalo 6-51). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Se incluyeron en el estudio los pacientes con FQ mayores de 6 años con enfermedad pulmonar estable en el momento de realizar la prueba de tolerancia. Se excluyeron los que habían presentado una exacerbación en las dos semanas previas a la realización de la prueba, los incapaces de realizar una espirometría y aquellos con antecedentes de hemoptisis por fármacos nebulizados. Ningún paciente había inhalado anteriormente ninguna de las soluciones. El diagnóstico de FQ se estableció por test del sudor con valores de cloro superiores a 60 mEq/l en dos determinaciones o identificación de dos mutaciones de FQ y clínica compatible con el diagnóstico. La media de su capacidad vital forzada (FVC) en porcentaje del valor teórico fue de 74,75 (19,94)%, y la del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) de 69,51 (22,53) %.

### Protocolo de actuación

Los pacientes se evaluaron prospectivamente durante sus consultas a la Unidad de FQ. Tras la espirometría inhalaron 400 µg de salbutamol liberados con una cámara de inhalación (Volumatic<sup>®</sup>, GSK). Veinte minutos después inhalaron 5 ml de una SSH al 7%. Aquellos que no la toleraron inhalaron 5 ml de otra SSH al 7% con ácido hialurónico al 0,1%, al menos 24 horas después de la administración de la SSH sola y en menos de 30 días tras la primera inhalación, siempre que no hubieran presentado una exacerbación durante ese período. Ambas soluciones se inhalaron en la consulta con un nebulizador de malla vibradora (Pari eFlow rapid<sup>®</sup>, Pari). La tolerabilidad de la solución se evaluó en términos absolutos de tos, irritación faríngea, náuseas y disnea según fuesen percibidos los síntomas por los pacientes en el transcurso de la primera hora después de la inhalación de la solución. En dicha hora, en la Unidad

de FQ, los pacientes refirieron verbalmente los síntomas al personal de enfermería encargado de realizar las nebulizaciones y/o al médico responsable, anotando los datos en un cuaderno de registro, determinando el médico responsable si toleraban o no la solución.

### Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de la muestra se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas y media y desviación estándar para las variables continuas. Se comprobaron los supuestos de normalidad de forma gráfica y estadística mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de la función respiratoria (FVC y FEV<sub>1</sub>) y la edad como variable continua entre el grupo de tolerantes y no tolerantes se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes. Se utilizó la prueba de la Chi al cuadrado de Pearson para estudiar la asociación de la tolerancia con el sexo y con la edad categorizada (< 18 frente a ≥ 18 años). El criterio de analizar la variable edad categorizada fue meramente clínico, no estadístico, diferenciando entre edad "pediátrica" y adultos (menores y mayores de 18 años). Todos los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.). Se consideraron estadísticamente significativos los valores de p < 0,05.

## Resultados

Veintiún pacientes (26%) no toleraron la SSH por cualquiera de las cuatro medidas de tolerabilidad. La tos fue la causa más frecuente de no tolerancia (18/21 pacientes, 85%), seguida de irritación faríngea (6 pacientes, 28%), náuseas (8 pacientes, 38%) y disnea (1 paciente, 5%). Ningún paciente tuvo una reacción adversa grave a ninguna de las dos soluciones. Las características de los pacientes que toleraron o no la SSH (sin ácido hialurónico) se muestran en la tabla 1. Los pacientes que no toleraron la SSH mostraron una FVC y un FEV<sub>1</sub> menores que los pacientes que la toleraron. Al comparar el grupo de mayores de 18 años con los menores de 18 se observó que en el grupo de pacientes mayores de 18 años (51 pacientes) había, significativamente, más pacientes que no toleraron la SSH (20 pacientes) que en el grupo de menores de 18 años (1 paciente) (p < 0,001). No se encontraron diferencias significativas respecto al sexo (p = 0,094).

Diecisiete de los 21 pacientes (81%) que no toleraron la SSH toleraron bien la solución con hialurónico. En los 4 pacientes que no toleraron la SSH con hialurónico, las causas de no tolerancia fueron las mismas que ocasionaron la no tolerancia a la SSH (tos en 3 casos e irritación faríngea en uno). Todos los pacientes refirieron mejoría del sabor salado al nebulizar la SSH con hialurónico.

## Discusión

Varios estudios han demostrado que, aunque en general la SSH se tolera bien en los pacientes con FQ, hasta un 10% de los mismos no la tolera<sup>2,4</sup>. En nuestro estudio, el 26% de los pacientes no toleró la SSH en la primera hora tras su inhalación, porcentaje mayor que el de otras series. Esto podría responder a varias causas. Así,

**Tabla 1**  
Características de los pacientes que toleraron la solución salina hipertónica (sin ácido hialurónico) y de los que no la toleraron

Variable	Sí tolerancia (n=60)	No tolerancia (n=21)	p	Diferencia sí tolerancia-no tolerancia	IC 95%, diferencia
FVC (L)	2,60 (0,89)	2,55 (1,0)	0,851	0,04	-0,42 a 0,51
FVC (%)	78,22 (18,77)	64,86 (20,31)	0,007	13,36	3,68 a 23,04
FEV <sub>1</sub> (L)	2,04 (0,73)	1,94 (0,88)	0,612	0,10	-0,29 a 0,49
FEV <sub>1</sub> (%)	73,72 (21,37)	57,48 (21,88)	0,004	16,24	5,39 a 27,09
Edad (años)	22,98 (12,47)	25,48 (7,90)	0,295	-2,49	-8,29 a 3,30

Todos los resultados se expresan como media (desviación estándar).

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

mientras que en nuestro trabajo se estudió la tolerancia de la SSH inmediatamente tras su administración, en la mayoría de los trabajos se valora su tolerancia a largo plazo y algunos efectos adversos, como tos e irritación faríngea, suelen disminuir en intensidad tras las primeras dosis<sup>5</sup>. Las diferentes características de nuestros pacientes (mayor edad<sup>6</sup> y peor función pulmonar<sup>2,5</sup>) con respecto a las de otras series también pueden haber influido en los resultados. A diferencia de otros estudios, no excluimos a los pacientes con hiperreactividad bronquial<sup>7</sup>, debido a que la SSH se recomienda en todos los pacientes con FQ mayores de 6 años de edad, no excluyéndose *a priori* en las guías clínicas los pacientes con hiperreactividad bronquial, a menos que no toleren la solución<sup>3</sup>. Además, el nebulizador empleado fue de alta eficiencia, que debido a la rapidez de su flujo puede producir más tos e irritación faríngea que los jet y ultrasónicos<sup>8,9</sup>, utilizados en otros estudios. Por último, quizás el hecho de que sea un estudio abierto también podría condicionar un sesgo a favor de la SSH con ácido hialurónico coincidente con la hipótesis de trabajo (que la SSH con hialurónico se tolera mejor).

Observamos que los pacientes con peor función pulmonar y los mayores de 18 años toleraban la SSH peor. Aunque estos datos no se pueden comparar con otros por falta de estudios que valoren las causas de no tolerancia de la SSH, esto no resulta sorprendente, ya que, además de en los pacientes asmáticos, los fármacos nebulizados suelen tolerarse peor en los más graves. El ácido hialurónico inhalado protege contra la broncoconstricción y disminuye el sabor salado de la SSH. Esto explicaría la mejor tolerancia de esta solución por la mayoría de los pacientes de nuestro estudio que no toleraron la SSH sin hialurónico.

En conclusión, un porcentaje relevante de pacientes con FQ no tolera la inhalación de la SSH sin hialurónico inmediatamente tras la inhalación de la misma. Los mayores de 18 años y los que tienen peor función pulmonar toleran la SSH peor, principalmente por la excesiva tos. El ácido hialurónico al 0,1% añadido a la SSH minimiza los efectos secundarios de ésta.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

## Agradecimientos

A Nieves Plana, de la Unidad de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal, por la realización del análisis estadístico, y a Diana San Miguel, por la realización de las espirometrías.

## Bibliografía

1. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med*. 2006;354:241-50.
2. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al., National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354:229-40.
3. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel Jr PJ, Willey-Courand DB, et al., Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:957-69.
4. Buonpensiero P, De Gregorio F, Sepe A, Di Pasqua A, Ferri P, Siano M, et al. Hyaluronic acid improves "pleasantness" and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv Ther*. 2010;27:870-878.
5. Elkins MR, Bye PT. Inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12:445-52.
6. Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:1316-21.
7. Rodwell LT, Anderson S. Airway responsiveness to hyperosmolar saline challenge in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21:282-829.
8. Waldrep JC, Dhand R. Advanced nebulizer designs employing vibrating mesh/aperture plate technologies for aerosol generation. *Current Drug Deliv*. 2008;5:114-9.
9. Rubin BK. Aerosolized antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Aerosol Med Pulm Drug Delivery*. 2008;21:71-6.