

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

El suero salino hipertónico no es eficaz en niños menores de seis años con fibrosis quística

Gimeno Díaz de Atauri Á¹, Rivas Juegas C²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Puerta de Hierro. Madrid (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia (España).

Correspondencia: Álvaro Gimeno Díaz de Atauri, agdrizos@hotmail.com

Palabras clave en inglés: saline solution, hypertonic; therapeutic use; treatment outcome; respiratory function tests; cystic fibrosis; administration, inhalation; *Neisseria meningitidis*.

Palabras clave en español: suero salino hipertónico; uso terapéutico; resultado del tratamiento; pruebas de función respiratoria; fibrosis quística; administración inhalada; *Neisseria meningitidis*.

Fecha de recepción: 23 de julio de 2012 • Fecha de aceptación: 24 de julio de 2012

Fecha de publicación del artículo: 1 de agosto de 2012

Evid Pediatr.2012;8:59.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Gimeno Díaz de Atauri A, Rivas Juegas C. El suero salino hipertónico no es eficaz en niños menores de seis años con fibrosis quística. Evid Pediatr. 2012;8:59

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:59>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

El suero salino hipertónico no es eficaz en niños menores de seis años con fibrosis quística

Gimeno Díaz de Atauri Á¹, Rivas Juevas C²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Puerta de Hierro. Madrid (España).

²Servicio de Pediatría. Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia (España).

Correspondencia: Álvaro Gimeno Díaz de Atauri, agdrizos@hotmail.com

Referencia bibliográfica: Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S, et al; Isis Study Group FT. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. JAMA. 2012;307:2269-77.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: el suero salino hipertónico nebulizado durante 48 semanas no reduce la tasa de exacerbaciones en comparación con suero salino fisiológico en niños menores de seis años con fibrosis quística.

Comentario de los revisores: según los resultados de este estudio, el uso del suero salino hipertónico inhalado no está justificado en niños menores de seis años con fibrosis quística, ya que no disminuye el riesgo de exacerbaciones ni mejora ninguno de los otros parámetros clínicos estudiados. Serían necesarios estudios que valoren otras variables y su posible efecto beneficioso en cuanto a la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: suero salino hipertónico; uso terapéutico; resultado del tratamiento; pruebas de función respiratoria; fibrosis quística; administración inhalada; *Neisseria meningitidis*.

Hypertonic saline is not useful for children younger than 6 years with cystic fibrosis

Abstract

Authors' conclusions: among infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis, the use of inhaled hypertonic saline compared with isotonic saline did not reduce the rate of pulmonary exacerbations over the course of 48 weeks of treatment.

Reviewers' commentary: regarding the results of this study, that shows no efficacy of inhaled hypertonic saline in the reduction of exacerbations amongst children younger than 6 years with cystic fibrosis, this therapy shouldn't be used in these patients. More studies are necessary to assess the effect over other outcomes or disease progression.

Keywords: saline solution, hypertonic; therapeutic use; treatment outcome; respiratory function tests; cystic fibrosis; administration, inhalation; *Neisseria meningitidis*.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: valorar si el suero salino hipertónico (SSH) nebulizado reduce las exacerbaciones pulmonares en niños menores de seis años con fibrosis quística (FQ).

Diseño: ensayo clínico aleatorizado doble ciego.

Emplazamiento: hospitalario, en treinta hospitales en EE. UU. y Canadá.

Población de estudio: niños de 4 a 60 meses de edad diagnosticados de FQ con enfermedad estable en el momento del reclutamiento (sin infección ni sibilancias agudas y con saturación de oxígeno mayor del 95%). Otros criterios de

exclusión fueron: intolerancia al SSH (sibilancias, tos o distrés respiratorio durante más de 15 minutos, o caída mayor de cinco puntos en la saturación de oxígeno o por debajo de 90% de más de dos minutos durante la administración del SSH o tras ella), patología pulmonar crónica distinta de FQ, disfunción de algún órgano principal (salvo el páncreas), haber recibido SSH el mes previo o tener algún hermano ya incluido en el estudio.

En un subgrupo de lactantes menores de 16 meses se realizó, además, un estudio de la función pulmonar. Se excluyó a pacientes con reacción adversa conocida a procedimientos de sedación, obstrucción significativa de la vía aérea superior o reflujo gastroesofágico grave.

Intervención: pretratamiento con albuterol inhalado seguido de nebulización dos veces al día de 4 ml de SSH al 7% (grupo tratamiento) o 4 ml de suero salino fisiológico (grupo control) durante 48 semanas.

Medición del resultado: la variable principal fue la tasa de exacerbaciones pulmonares (uno o más de: caída mayor de cinco puntos en la saturación de oxígeno o por debajo del 90%, nuevo infiltrado radiológico, hemoptisis, aumento del trabajo respiratorio, de la tos o de la disnea de esfuerzo, cambios en el esputo, nuevos crepitantes en la auscultación o pérdida de peso mayor del 5% o mayor de un punto en percentil para la edad en los últimos seis meses) que fuera tratado con antibiótico por cualquier vía.

Variables secundarias: cambios en peso, talla, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, esfera respiratoria del cuestionario CFQ-R al final del estudio, tiempo hasta primera exacerbación, antibioterapia recibida (número total de días y número de ciclos), efectos adversos y adherencia al tratamiento.

Resultados principales: la tasa de exacerbaciones pulmonares fue del 2,3% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2 a 2,5) por persona/año en el grupo de tratamiento y del 2,3% (IC 95%: 2,1 a 2,6) en el grupo control. No hubo diferencias significativas en ninguna de las otras variables clínicas. Tampoco se encontraron cambios en la función pulmonar pre- y postestudio en el grupo de 73 pacientes menores de 16 meses incluidos en el subestudio de función pulmonar.

Aparecieron 56 efectos adversos importantes en 33 pacientes del grupo tratamiento y 74 en 43 del grupo control, sin que hubiera diferencias significativas; siendo el más común la tos. Se aisló *Burkholderia cepacia* no presente al inicio del estudio en dos pacientes de cada grupo, sin que se encontrara clara asociación con los tratamientos administrados. La adherencia al tratamiento fue similar en ambos grupos.

Conclusión: el SSH nebulizado durante 48 semanas en niños menores de seis años con FQ no reduce la tasa de exacerbaciones ni el resto de variables estudiadas, en comparación con suero salino fisiológico.

Conflicto de intereses: siete de los autores declararon que recibieron financiación de diversos laboratorios e instituciones, uno de ellos (Dr. Ratjen) de la casa que comercializa el nebulizador empleado en el estudio.

Fuente de financiación: National Institut of Health, y Cystic Fibrosis Foundation. Pari Respiratory Equipment proporcionó los nebulizadores y Catalent los sueros para la nebulización.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: los pacientes con FQ presentan un aclaramiento mucociliar alterado que produce una obstrucción bronquial, infección e inflamación crónica. Todo ello conduce a una

enfermedad pulmonar temprana, aunque no está claro cuándo se inicia este proceso¹. Una revisión sistemática demostró que las inhalaciones con suero salino hipertónico al 7% en pacientes por encima de seis años producen una pequeña mejoría en la función pulmonar que no se mantiene a largo plazo, pero mejoran la calidad de vida y reducen el número de exacerbaciones². Hasta este momento no se había estudiado el efecto de este tratamiento en pacientes menores de seis años, por lo que este estudio resulta relevante.

Validez o rigor científico: se trata de un ensayo clínico bien diseñado y novedoso. La muestra fue aleatorizada mediante bloques estratificados por edad, y todos ellos fueron analizados en el grupo al que fueron asignados hasta el final del estudio, incluidas las pérdidas (similares en ambos grupos). El cegamiento es correcto y las características basales de ambos grupos similares, a excepción de la mayor tasa de colonización por *P. aeruginosa* y *S. aureus* en el grupo control, lo que teóricamente conllevaría a peores resultados clínicos. El tamaño muestral es suficiente para detectar diferencias de al menos un 20% entre ambos grupos en cuanto a exacerbaciones pulmonares, pero no es suficiente para detectar diferencias en cuanto a las variables secundarias, que precisarían mayor tamaño de muestra. En un estudio observacional llevado a cabo en pacientes menores de 12 años con FQ, entre 2004 y 2006, la media de exacerbaciones anuales era de 2,22 por persona; similar a los hallazgos del estudio³. Los intervalos de confianza en el grupo control y experimental (2,0 a 2,5 y 2,1 a 2,6, respectivamente) muestran un rango estrecho y similar, lo que nos da una idea de la precisión de la observación.

Importancia clínica: la ausencia de diferencias entre ambos grupos difiere con lo apuntado en un estudio realizado en 164 pacientes mayores de seis años, donde se observó una reducción relativa del 56% a favor del grupo con salino⁴. No obstante, en ese estudio la exacerbación respiratoria se definía de forma diferente, considerando tan solo aquella que recibía tratamiento intravenoso. Otro estudio llevado a cabo con niños entre 7 y 14 años tampoco mostró diferencias de aclaramiento mucociliar, aunque su pequeño tamaño muestral no permite extraer conclusiones⁵. Esto sugiere distintas hipótesis, como que en pacientes mayores hay más daño pulmonar y por ello la terapia tiene mayor eficacia. O bien que los principales desencadenantes de las exacerbaciones respiratorias en edades tempranas son los virus, frente a las bacterias, que adquirirían mayor relevancia más adelante. Actualmente, nuevos métodos de diagnóstico por imagen detectan enfermedad pulmonar temprana, por lo que cabe la posibilidad, en un futuro, de utilizar estas variables para medir la eficacia de este tratamiento, quizá con resultados distintos.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la intervención es segura, bien tolerada y barata, por lo cual, pese al modesto efecto sobre la función pulmonar, se recomienda su uso en los mayores de seis años. Este estudio resulta relevante porque evita a los pacientes menores de seis años un tratamiento innecesario y la necesidad de seguir trabajando en las medidas de fisioterapia res-

piratoria que siguen siendo la principal herramienta para mejorar el aclaramiento mucociliar en estos pacientes.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155:S73-93.
2. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2): CD001506.
3. Rosenfeld M, Emerson J, McNamara S, Joubran K, Retsch-Bogart G, Graff GR, et al; EPIC Study Group Participating Clinical Sites. Baseline characteristics and factors associated with nutritional and pulmonary status at enrollment in the cystic fibrosis EPIC observational cohort. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:934-44.
4. 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.
5. Laube BL, Sharpless G, Carson KA, Kelly A, Mogayzel PJ Jr. Acute inhalation of hypertonic saline does not improve mucociliary clearance in all children with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2011;11:45.