

# Uso della soluzione ipertonica nella bronchiolite: nuova revisione sistematica 2015

Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, et al.

**Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review**

Pediatrics. 2015;136(4):687-701

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Determinare l'efficacia e la sicurezza della soluzione ipertonica nel trattamento della bronchiolite: revisione sistematica.

### Popolazione

RCT o quasi RCT su bambini di età <24 mesi con diagnosi di bronchiolite acuta, ricoverati o ambulatoriali trattati con soluzione ipertonica (HS) nebulizzata. Sono stati esclusi gli studi che arruolavano bambini con wheezing ricorrente o intubati/ventilati, e gli studi che valutavano solo la funzionalità polmonare. La ricerca è stata eseguita su Pubmed e la Virtual Health Library of the Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (BIREME), un metamoto di ricerca di banche dati mediche.

### Intervento

Trattamento con HS in bambini affetti da bronchiolite.

### Controllo

Pazienti trattati con soluzione salina allo 0,9%.

### Outcomens/Esiti

**Outcome primario:** durata del ricovero in ospedale definito come tempo alla dimissione. Richiesta di ricovero per i pazienti ambulatoriali.

**Outcome secondario:** frequenza di riammissione in ospedale o al pronto soccorso, saturazione ossigeno, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, tempo di risoluzione di segni e sintomi, durata della ossigenoterapia, risultato dei test di funzionalità respiratoria, referti radiologici, effetti collaterali.

### Tempo

Studi pubblicati entro Maggio 2015.

## Risultati principali

Sono stati inclusi 24 studi che hanno coinvolto 3209 bambini, di cui 1706 trattati con HS. 2/24 studi non hanno contribuito alla metanalisi. I pazienti ospedalizzati trattati con HS hanno una durata di ospedalizzazione più breve rispetto a quelli trattati con soluzione salina allo 0,9% o con terapie standard (15 trials riguardanti 1956 pazienti): differenza media -0.45 giorni (IC 95% -0.82, -0.08). Il gruppo trattato con HS ha inoltre uno score clinico post trattamento significativamente inferiore nei primi 3 giorni di ammissione (5 trials con 404 pazienti): primo giorno differenza media (MD) -0.99 (IC 95% -1.48,-0.50); secondo

giorno MD -1.45 (IC 95% -2.06, -0.85); terzo giorno MD -1.44 (IC 95% -1.78, -1.11). Non segnalati effetti avversi con soluzione ipertonica. Il livello di evidenza moderato è dovuto all'inconsistenza nei risultati tra i trials e ai limiti degli studi (rischio di bias). E' stato studiato anche un gruppo di pazienti ambulatoriali con bronchiolite (7 studi, per un totale di 951 bambini) trattati a domicilio o al pronto soccorso con HS o con soluzione fisiologica rispetto al rischio di ricovero e l'analisi ha evidenziato un ridotto rischio di ospedalizzazione nei trattati con HS: RR 0.80 (95%CI 0,67-0,96, P=0.01).

## Conclusioni

Questa nuova revisione sistematica con metanalisi mostra un beneficio statisticamente significativo nell'utilizzo della nebulizzazione salina al 3% sulla riduzione del tempo di permanenza in ospedale di bambini < 2 aa ricoverati per bronchiolite acuta. La revisione dimostra inoltre che l'utilizzo dell'HS può ridurre del 20% il rischio di ospedalizzazione dei pazienti trattati a domicilio rispetto all'uso di una soluzione salina fisiologica allo 0,9%.

## Altri studi sull'argomento

Nel 2013 gli stessi autori di questa revisione avevano aggiornato la revisione Cochrane del 2008 sullo stesso argomento, concludendo che la soluzione salina al 3% nebulizzata può ridurre in modo significativo la durata del ricovero nei bambini ospedalizzati con bronchiolite acuta non grave e migliorare lo score clinico di gravità sia nei ricoverati che negli ambulatoriali [1]. La revisione è stata eseguita su 11 studi comprendenti 1090 bambini; la qualità di evidenza è risultata elevata per gli esiti primari. Gli autori concludevano che erano necessari ulteriori studi, preferibilmente multicentrici, per valutare l'efficacia della soluzione salina ipertonica, in particolar modo nei casi afferenti al Pronto Soccorso e nei bambini ricoverati con bronchiolite grave. Quasi contemporaneamente alla revisione qui recensita, Legg e Cunningham [2] hanno discusso i limiti dei lavori pubblicati prima del 2013 e della stessa revisione Cochrane facendo riferimento alla eterogeneità nella definizione della malattia, dei criteri di inclusione, di setting (ospedale/Pronto soccorso/ambulatorio), di concentrazione salina nelle soluzioni nebulizzate, di frequenza delle somministrazioni, di associazione con altri farmaci e di età dei bambini reclutati. Hanno poi analizzato in modo non sistematico 5 studi RCT pubblicati successivamente al 2013 evidenziando come non emerga da nessuno di questi studi alcuna efficacia né a breve né a lungo termine della nebulizzazione della soluzione ipertonica eccetto per 1 studio che rileva una riduzione della ospedalizzazione pur in assenza di miglioramenti significativi sullo score clinico (lavoro catalogato come ad elevato rischio di bias dai revisori). Nel commento i revisori sostengo-

no che l'utilizzo stesso della soluzione fisiologica come controllo sia da considerare un bias rilevante per l'effetto sia in positivo (umidificazione delle vie aeree) che in negativo (disturbando il bambino con ripetute erogazioni di aerosol ad orario fisso), che produce sui risultati. Un'altra revisione sistematica sull'argomento [3] con ricerca sino a gennaio 2015 che ha incluso 15 studi solo su bambini ricoverati (1922), pur evidenziando un effetto di HS sulla durata del ricovero (riduzione media 0.36 giorni: IC 95% 0.50, 0.22), ha concluso che, a causa della significativa eterogeneità ( $I^2 = 78\%$ ) e della disparità tra il risultato complessivo e quello dei singoli lavori più rappresentativi, non si può sostenere l'uso routinario della soluzione ipertonica nei bambini. Una analisi a posteriori delle ultime revisioni sistematiche di Zhang e Badgett (JAMA ped 2015;169:788-9) ha raccolto 2063 bambini con un'età media di 4.2 mesi. La durata media del ricovero era 3.6 giorni. Il controllo dei fattori di eterogeneità nelle diverse popolazioni ha portato a specifiche analisi di sensitività risultanti in una differenza media nella durata del ricovero di 0.21 giorni ( $I^2 45\%$ , IC 95% -0.43, 0.02) e per gli studi con confronto con soluzione salina una differenza media nella durata del ricovero di +0.02 giorni ( $I^2 0.0\%$ , IC 95% -0.14, 0.17) non supportando l'efficacia dell'utilizzo della soluzione ipertonica nei pazienti ricoverati per bronchiolite [4]. Le linee guida per la bronchiolite dell'Accademia Americana di Pediatria [5] indicano che la HS non deve essere considerata nei bambini afferenti al pronto soccorso con diagnosi di bronchiolite (qualità dell'evidenza: B, forza della raccomandazione: moderata) e che il clinico può somministrare HS ai bambini ospedalizzati per bronchiolite (qualità dell'evidenza: B, forza della raccomandazione: debole, basata su RCT con risultati inconsistenti) con evidenza di efficacia solo per ricoveri oltre i 3 giorni. Le linee guida NICE [6] indicano di non utilizzare la soluzione ipersalina nebulizzata.

### Che cosa aggiunge questo studio

Questa nuova metanalisi dimostra l'utilità della HS nella bronchiolite ma con una riduzione dell'efficacia rispetto ai risultati di una precedente revisione sistematica effettuata dalla Cochrane collaboration nel 2013 che includeva i risultati di 11 RCT.

### Commento

#### Validità interna

Revisione ben condotta e che rispetta tutti i criteri richiesti per valutare la qualità delle revisioni sistematiche e meta-analisi.

**Disegno dello studio:** sono stati correttamente valutati i bias di selezione e valutata l'eterogeneità degli studi. Sono state condotte analisi per sottogruppo sia a priori che post hoc, ma non per l'età dei bambini, aspetto che sarebbe importante approfondire, sia in relazione all'accuratezza diagnostica che alla risposta terapeutica. Rispetto alla revisione Cochrane del 2013 eseguita dagli stessi autori, in questa nuova revisione sono state valutate differenti fonti di dati ed eseguite nuove strategie di ricerca e tecniche statistiche. Mentre la qualità metodologica degli 11 studi inclusi nella revisione Cochrane del 2013 era alta, con basso rischio di bias (tranne uno), questa revisione comprende studi di qualità inferiore (3/24 studi erano in aperto; 11/24 non descrivevano il metodo di randomizzazione o allocamento; 3/24 avevano un'elevata quota di abbandono dopo la randomizzazione).

**Esiti:** l'esito è stato ben definito e commentato. Gli esiti primari, rappresentati per i pazienti ricoverati dalla durata del ricovero e

per i pazienti esterni dal tasso di ospedalizzazione, sono chiaramente definiti e adeguati. Per quanto riguarda gli esiti secondari, il miglioramento dello score clinico nei primi 3 giorni sembra un indicatore meno confrontabile dato l'utilizzo di criteri diversi tra i vari studi: infatti per i pazienti ricoverati solo 5 studi per un totale di 404 bambini hanno contribuito alla metanalisi, mentre per i pazienti non ricoverati non è stato nemmeno possibile condurre la metanalisi per la variabilità dei metodi e dei tempi di rilevazione. Anche rispetto alla sicurezza non è stato possibile eseguire la metanalisi a causa della grande variabilità della concentrazione delle soluzioni impiegate e dei farmaci associati. Inoltre, la elevata eterogeneità ( $I^2=82\%$ ) dell'outcome primario (durata dell'ospedalizzazione) riduce la credibilità della significatività statistica, risultato peraltro di scarso significato clinico, considerato che l'effetto è di poco meno di mezza giornata di ricovero.

**Conflitto di interesse:** gli autori non riportano conflitto di interesse.

#### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** i dati si riferiscono a bambini di età <2 anni, mentre nella nostra realtà molto raramente si pone diagnosi di bronchiolite oltre il primo anno di vita. La diagnosi di bronchiolite assume in diversi contesti una spiccata variabilità: in molti paesi di Europa e Asia per bronchiolite si intende la presenza di tosse, tachipnea e rantoli inspiratori diffusi in un bambino piccolo, mentre in USA si intende un primo episodio di broncospasmo con impegno respiratorio in corso di infezione virale delle vie aeree superiori. Questo è un grosso limite non solo per la trasferibilità, ma anche per la sostanza stessa dei risultati.

**Tipo di intervento:** sono state confrontate varie combinazioni di soluzione salina di diversa concentrazione sole o associate a differenti broncodilatatori, con gli intervalli più vari e dispositivi non standardizzati. Di fronte a tanta eterogeneità sarebbe stato onesto concludere la metanalisi enfatizzando le criticità degli studi primari e riconoscendo che ad oggi, nonostante le metanalisi passate e presenti, ognuno si sente autorizzato a testare la propria ricetta per una malattia che probabilmente guarisce senza farmaci.

1. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, et al. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. Cochrane Database Syst Rev. 2013;7:CD006458
2. Legg JP, Cunningham S. Hypertonic saline for bronchiolitis: a case of less is more. Arch Dis Child. 2015 Dec;100(12):1104-5
3. Maguire C, Cantrill H, Hind D, et al. Hypertonic saline (HS) for acute bronchiolitis: Systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2015 Nov 23;15:148.
4. Brooks CG, Harrison WN, Ralston SL. Association Between Hypertonic Saline and Hospital Length of Stay in Acute Viral Bronchiolitis: A Reanalysis of 2 Meta-analyses. JAMA Pediatr. 2016;170:577-84
5. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics. 2014 Nov;134(5):e1474-502
6. Ricci V, Delgado Nunes V, Murphy MS, et al. Guideline Development Group and Technical Team. Bronchiolitis in children: summary of NICE guidance. BMJ. 2015 Jun 2;350:h2305

#### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

M. Agostini, D. Bennati, P. Brutti, F. Carraro, C. Chiamenti, P. Fortunati, M. Iuliano, D. Merlin, F. Raimo, N. Sansotta, M. Tommasi, S. Zanini.