

Hypertonic Saline and Acute Wheezing in Preschool Children

Dorit Ater, Hanita Shai, Bat-El Bar, Nir Fireman, Diana Tasher, Ilan Dalal, Ami Ballin, Avigdor Mandelberg

Pediatrics 2012 Jun;129(6):e1397-403

La maggior parte degli episodi di wheezing che causano ospedalizzazioni o visite in pronto soccorso sono associati ad infezioni virali del tratto respiratorio, in genere da rinovirus che sono stati rilevati anche nel tratto respiratorio inferiore. Essi inducono infiammazione delle vie aeree.

Non esiste al momento una terapia di questi episodi di wheezing virus-indotti nel bambino prescolare dato che spesso esso risponde, poco, soltanto ai broncodilatatori e molto poco al prednisone per os

E' stato suggerito che i sintomi scatenati dai virus a carico delle vie aeree sono il risultato di un deficit importante, intermittente della clearance mucociliare da disidratazione del liquido di superficie delle vie aeree (ASL-airway surface liquid). Il rinovirus a livello delle basse vie aeree induce alterazioni degli elettroliti e del movimento di acqua sulla superficie luminale delle cellule epiteliali, simile agli effetti osservati in caso di infezione da VRS: entrambi incrementano i livelli di adenosina trifosfatasi che determina una concomitante riduzione nei livelli di adenosintrifosfato extracellulare, riduzione che a sua volta abbassa la secrezione di cloro ed incrementa l'assorbimento di sodio dall'ASL. Siccome l'acqua si muove con gli elettroliti, essa è trasportata dall'ASL nella mucosa, il movimento di acqua causa disidratazione dell'ASL ed edema della sottomucosa e dell'avventizia.

In aggiunta, patologie virali a carico delle basse vie aeree causano un incremento nella secrezione di muco e desquamazione epiteliale, a volte con formazione di tappi di muco. Questi fattori,insieme con la disidratazione dell'ASL contribuiscono al deficit della clearance mucociliare (MC) e al restringimento delle vie aeree portando al quadro clinico di distress respiratorio con wheezing. E' stato suggerito che una terapia volta al mantenimento dell'idratazione dell'ASL, alla riduzione dell'edema submucosale e al miglioramento delle proprietà reologiche del muco può portare benefici al bambino durante una malattia virale acuta.

La soluzione salina ipertonica al 5% (HS) può in teoria modificare alcune delle anomalie patofisiologiche attribuite ad un episodio di wheezing acuto da virus nel piccolo bambino. Essa può idratare l'ASL, ridurre l'edema submucosale e migliorare le proprietà reologiche del muco, portando al miglioramento di tosse e non tosse dipendente MC.

Gli autori hanno quindi valutato l'uso di HS/salbutamolo nell'attacco acuto di wheezing virus indotto nel bambino prescolare.

Essi hanno approntato uno studio prospettico randomizzato controllato in doppio cieco per valutare l'efficacia della salina ipertonica su bambini di 1-6 anni arrivati in pronto soccorso con episodi acuti di wheezing dal gennaio 2009 al gennaio 2011.

Criteri di inclusione: bambini di 1-6 aa venuti presso il Wolfson Medical Center con sintomi di wheezing acuto e score clinico (CS) >6.

Questo score clinico è una modifica di quello pubblicato dal National Institutes of Health, che valuta la gravità di un episodio in base a segni e sintomi Al momento del ricovero al pronto soccorso, tutti i bambini hanno ricevuto 1 inalazione di soluzione salina normotonica (NS) con salbutamolo (5 mg/mL), 15 minuti dopo l'inalazione è stato calcolato un CS.

I pazienti eleggibili, i cui genitori hanno deciso di entrare nello studio e firmato un consenso informato, sono stati randomizzati in 2 gruppi di trattamento in doppio cieco: Gruppo 1: i soggetti hanno ricevuto altre 2 inalazioni di salina ipertonica HS (4 mL ciascuno) con 0,5 mL salbutamolo a intervalli di 20 minuti nel pronto soccorso; Gruppo 2 (di controllo): hanno ricevuto 2 inalazioni di salina isotonica (4 mL ciascuno) con 0,5 mL di salbutamolo. Un secondo CS era ottenuto dopo la seconda inalazione.

Dopo questa valutazione la decisione di ospedalizzare il bambino era a discrezione del medico che lo aveva assistito rilevando nessuno o insufficiente miglioramento dopo la terza dose, uno CS post-trattamento ≥ 8 e/o saturazione di ossigeno ≤ 94 . I pazienti ricoverati in pediatria continuavano il trattamento di ≥ 4 inalazioni/die con salbutamolo il CS era ottenuto giornalmente da uno degli investigatori 15 minuti dopo l'inalazione del mattino.

I bambini erano definiti pronti per la dimissione da parte di uno degli investigatori quando lo CS era ≤ 6 . Steroidi sistemici, prednisone per os o metilprednisolone ev (2mg/kg die) erano eventualmente aggiunti in accordo con la pratica comune dell'ospedale.

Per ogni paziente era compilato un questionario con dati demografici di passate patologie con wheezing, stato atopico, esposizione al fumo di tabacco e storia della patologia corrente.

Inalatore: nebulizzatore connesso ad una sorgente di ossigeno a parete (8L/min) che produce particelle di 4,2 μm di massa aerodinamica media.

Su 30 dei 41 bambini (73%) sono stati presi campioni per il rilievo dei virus (tecnica dello sputum indotto modificata da Zar et al testati con PCR).

L'induzione dello sputo era eseguita il giorno dell'arruolamento dopo e durante l'inalazione di HS/NS da un investigatore addestrato alla tecnica. Lo sputum indotto era ottenuto sia per espettorazione (bambini capaci di collaborare) o per suzione attraverso l'orofaringe usando un estrattore sterile di muco (catetere taglia 6).

Questi bambini che non tossivano erano gentilmente stimolati a tossire con la punta del catetere in orofaringe prima della suzione. I campioni erano riportati direttamente in laboratorio per la processazione e testati con PCR. DNA ed RNA erano coestratti da 200- μL usando un campione di supernatante.

Eseguita PRC per la valutazione di 20 patogeni respiratori: influenza virus A and B, H1N1, rhinovirus, CoVs (OC43, NL63, 229E, HKU1), parainfluenza 1 a4 e RSV A e B. Valutati inoltre Mycoplasma pneumoniae, parechovirus, enterovirus, e metapneumovirus umano.

Risultati

Sono stati arruolati 41 bambini arrivati in pronto soccorso con un episodio di wheezing acuto, età 17.4 ± 31.9 mesi (range 1–6 anni), 25 dei quali sono stati assegnati al gruppo NS e 16 al gruppo HS, in gruppi omogenei tra loro.

Outcome primaria: misurazione della lunghezza del periodo di degenza (LOS).

Outcome secondaria: frequenza di ammissione (AR) e gravità dello score clinico.

Risultati: la LOS era significativamente più breve nel gruppo HS vs il gruppo NS (mediana 2 giorni, range 0-6) vs 3 giorni (range 0–5) ($P = .027$). La AR era significativamente più bassa nel gruppo HS vs il gruppo NS (62.2% versus 92%). La gravità dello score clinico migliorava significativamente in entrambi i gruppi ma non raggiungeva la significatività tra essi.

L'83% dei soggetti era positivo per ≥ 1 virus respiratori (il più comune era il rinovirus- 38%-) non c'erano differenze significative tra i due gruppi sui virus rilevati.

Meccanismi della HS sulle vie aeree

Essa induce un flusso osmotico di acqua negli strati di muco reidratando le secrezioni e migliorando la reologia del muco. Essa riduce l'edema della parete delle vie aeree per assorbimento di acqua dalla mucosa e dalla sottomucosa, stimola il battito ciliare via rilascio di prostaglandina E2 ed incrementa la clearance mucociliare. Si verifica una rottura dei legami ionici entro il gel del muco che di fatto si traduce in un abbassamento della viscosità del muco. Essa causa induzione di espettorato e tosse e può aiutare a emettere sputum al di fuori dei bronchi il che migliora l'ostruzione delle vie aeree.

Inoltre molti dei meccanismi d'azione dell'RSV possono giocare un ruolo nel wheezing virus indotto come edema mucosale e submucosale, infiltrato peribronchiale di cellule infiammatorie, necrosi e desquamazione di cellule epiteliali ciliate ed eccessiva secrezione di muco.

La combinazione di un edema delle pareti delle vie aeree, l'accumulo di detriti necrotici, l'incrementata produzione di muco e l'alterata clearance probabilmente contribuiscono in aggiunta al broncospasmo all'ostruzione delle vie aeree, all'intrappolamento di gas, all'atelettasia e all'alterato scambio gassoso.

Questo è il primo studio che valuta l'efficacia della soluzione salina ipertonica nella terapia di un episodio di wheezing nel bambino prescolare. Ha evidenziato che questa terapia, aggiunta ai comuni trattamenti accorcia la LOS del 33% (1 giorno) e abbassa la frequenza di ospedalizzazione assoluta del 30% in bambini prescolari che giungono in pronto soccorso con un episodio di wheezing acuto moderato-grave (non bronchiolite).

Il campione selezionato dagli autori è piccolo ma i dati da loro riportati sono molto interessanti e meritano conferma su una casistica maggiore.

Sintesi e commento a cura di:

Nunzia Maiello

Servizio Asma

Dipartimento di Pediatria

Seconda Università di Napoli