

Estudio piloto de seguridad y eficacia descongestiva del ácido hialurónico al 0,2%

M.Á. Giménez Abián¹, C. Crespo Mora², I. Ferriz Vidal³, G. Esquinas Rychen⁴, G. Ricós Furió⁵, A. Fernández Feijoo⁶, E.M. Pacheco Navas⁶, J. Martí Fernández⁷, E. Redondo Gorostiza², N. Freixenet Guitart⁸

Pediatras de Atención Primaria. ¹CS Condes de Barcelona. Boadilla del Monte (Madrid). ²CAP Montclar. Sant Boi de Llobregat (Barcelona). ³CS Valde las Fuentes. Alcobendas (Madrid). ⁴CAP Baix Ebre. Tortosa (Tarragona). ⁵CAP Drassanes. Barcelona. ⁶CAP Mossen Cinto Verdagué. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ⁷CAP La Marina. Barcelona. ⁸CAP Corbera de Llobregat. Corbera de Llobregat (Barcelona)

Resumen

Introducción: Los síntomas de congestión nasal tienen una influencia negativa en la calidad de vida de los pacientes. Los tratamientos disponibles son parcialmente eficaces, por lo que es deseable el desarrollo de productos que ayuden a aliviar estos síntomas. El objetivo de este estudio fue investigar la efectividad y la tolerabilidad de un inhalador con ácido hialurónico en niños.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio piloto, prospectivo, multicéntrico, no comparativo, con un inhalador con ácido hialurónico al 0,2%, en niños de 2-11 años de edad que presentaban congestión nasal. El inhalador se administró durante 7 días, con dos visitas, una de inicio (día 0) y otra final (día 7), y un registro domiciliario diario de los síntomas. Se evaluaron la efectividad, la tolerabilidad, la facilidad de uso y la satisfacción de los usuarios.

Resultados: El estudio se realizó en 99 pacientes. Se observaron mejoras estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre la visita inicial y la final, así como en las valoraciones al tercer y sexto días, en cuanto a congestión nasal, dificultad para respirar por la nariz, moqueo, respiración bucal de día y de noche y dificultad para dormir, comer y realizar una actividad física. La satisfacción de los usuarios e investigadores fue mayor del 80%.

Conclusiones: El inhalador con ácido hialurónico tuvo gran efectividad y buena tolerabilidad en niños con síntomas de congestión nasal, y fue valorado muy positivamente por parte de los investigadores, los padres y los niños mayores de 8 años.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Congestión nasal, inhalador, ácido hialurónico, atención primaria

Abstract

Title: Pilot study of safety and decongestant efficacy of 0.2% hyaluronic acid

Background: Persistent congestive nasal symptoms have a negative influence on patients' quality of life, daily activities and sleep. The current available treatments are partly effective, and it would be desirable to develop products which help to relieve these symptoms. The purpose of this study was to research into the effectiveness and safety of a nasal spray with hyaluronic acid in children.

Methods: This was a pilot, prospective, multicentric, uncontrolled study with a 0.2% hyaluronic acid nasal spray, tested in children aged from 2 to 11 with nasal congestion. The spray was used for 7 days, with two visits, basal (day 0) and final (day 7), and a daily record of symptoms by parents. Effectiveness, safety, ease of use and users' satisfaction were assessed.

Results: 99 patients were included. Statistically significant improvements ($p < 0.001$) were observed in the parameters studied between basal and final visits, and at the third and sixth day: nasal congestion, difficulty in breathing through the nose, runny nose, breathing through the mouth during the day and during the night, and difficulty in sleeping, eating and performing physical activities. Satisfaction of users and researchers was greater than 80%.

Conclusions: The nasal spray with hyaluronic acid had high effectiveness and safety in children with nasal congestion symptoms, and was evaluated very positively by researchers, parents and children older than 8.

©2018 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Nasal congestion, nasal spray, hyaluronic acid, primary care

Fecha de recepción: 27/07/17. Fecha de aceptación: 30/11/17.

Correspondencia: M.Á. Giménez Abián. Fernández Caballero, 42. 28660 Boadilla del Monte (Madrid). Correo electrónico: mariaangeles.gimenez@salud.madrid.org
Financiación: Pharmed S.L.

Conflicto de intereses: Los participantes en el estudio han recibido un pago por el Promotor a través de la Fundación para la Investigación e Innovación Biomédica de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid. Dicha cantidad no ha constituido en ningún caso una obligación o inducción al Centro, la Fundación y/o los investigadores para recomendar, prescribir, comprar, usar o concertar el uso de ningún producto del Promotor (Pharmed S.L.).

Introducción

La congestión nasal es un síntoma muy frecuente e importante en el diagnóstico y el tratamiento de diversas patologías de las vías respiratorias superiores, como la rinitis alérgica, viral (catarro) y bacteriana, la rinosinusitis y la poliposis nasosinusal¹.

Se define como la plenitud u obstrucción de la cavidad nasal que impide el flujo del aire de forma reversible debido a la inflamación, la vasodilatación y las secreciones de la mucosa². Es un proceso muy habitual en la edad infantil y un motivo de consulta muy frecuente. En los niños mayores de 2 años, la causa más común son los catarros de las vías altas. El número de tales procesos disminuye con la edad: se estima que los menores de 10 años tienen 3-8 resfriados al año, y los menores de 5 años que asisten a guarderías o centros de educación infantil presentan hasta 12 catarros al año^{3,4}. También son frecuentes la rinitis y la congestión asociadas a procesos alérgicos⁵.

En general, no se deben tratar los procesos catarrales con expectorantes, mucolíticos, calmantes de la tos, antibióticos y antihistamínicos orales, sobre todo en menores de 6 años. A veces los riesgos superan los beneficios, y existe un riesgo real de provocar efectos adversos en niños pequeños, por lo que el uso de estos fármacos debe hacerse bajo control médico.

El objetivo del tratamiento de un catarro es aliviar o disminuir los síntomas, además de prevenir o evitar que aparezcan complicaciones. Los procesos catarrales suelen ser autolimitados, ya que en la mayoría de los casos se curan espontáneamente sin dejar secuelas en 7-10 días. Una de las medidas más eficaces es el lavado nasal con suero fisiológico para mantener las vías respiratorias altas abiertas y limpias de secreciones, evitando así la retención de mocos y, con ello, la obstrucción de la vía respiratoria, por lo que disminuye el riesgo de otitis e infecciones de las vías bajas. No se deben recomendar fármacos de forma generalizada, exceptuando los analgésicos/antitérmicos en el caso de aparición de fiebre o malestar general. Es importante la educación sanitaria, indicando una adecuada hidratación, humidificación ambiental y lavados nasales y, por supuesto, evitar el tabaquismo pasivo y fomentar la higiene de manos.

La congestión nasal en la alergia se suele tratar con antihistamínicos orales, lavados nasales y corticoides nasales si se precisan, además de evitar, si es posible, el alérgeno causal.

Los síntomas persistentes de congestión nasal influyen en la calidad de vida de los pacientes, con un impacto negativo sobre las funciones durante el día, el sueño y el descanso^{2,6}, por lo que es deseable el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos que sirvan para aliviar dicha congestión. En el presente estudio se han investigado en la práctica clínica habitual en niños la efectividad y la tolerabilidad de un inhalador con ácido hialurónico al 0,2%.

El ácido hialurónico es un polisacárido natural muy abundante en los tejidos del organismo, ampliamente utilizado en medicina por su seguridad ya que no presenta ningún componente

alergizante ni propiedades inmunogénicas^{7,8}. Recientemente, el ácido hialurónico en forma inhalada se ha propuesto para los trastornos de las vías respiratorias superiores como regulador de la respuesta inflamatoria de la mucosa, el tono vasomotor, la secreción de las glándulas y el aclaramiento ciliar⁹.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar el efecto descongestivo de un preparado con ácido hialurónico, dada la falta de evidencia científica sobre su uso en la práctica clínica habitual. Para ello, se utilizó un inhalador con ácido hialurónico al 0,2% en pacientes de 2-11 años de edad con congestión nasal, y se evaluó el efecto descongestivo y su influencia sobre otras alteraciones otorrinolaringológicas (ORL) y los trastornos asociados, como las alteraciones del sueño y la capacidad para realizar las actividades diarias.

Pacientes y métodos

Diseño

Se llevó a cabo un estudio piloto prospectivo, multicéntrico, no comparativo, para evaluar la eficacia y la seguridad de un inhalador compuesto por una solución salina hipertónica y ácido hialurónico al 0,2% en niños con congestión nasal. El estudio se realizó en las consultas de pediatría de 8 centros de atención primaria de Madrid y Barcelona, durante un periodo de 3 meses, desde marzo hasta junio de 2016.

El estudio fue evaluado y aprobado por los comités de ética implicados, cuyo referente fue el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Puerta de Hierro de Madrid. Antes de su inclusión en el estudio, se solicitó el consentimiento informado de los padres de los pacientes tras informarles de los objetivos, inconvenientes, riesgos y beneficios de su participación.

Objetivos

El objetivo principal del estudio fue evaluar la mejora de la sintomatología nasal (sensación de dificultad para respirar, moqueo o goteo posnasal, necesidad de sonarse la nariz/aspiración de mocos, sensación de dolor/presión facial) tras 7 días de uso del inhalador. Los objetivos secundarios fueron los siguientes: 1) evaluar si el uso del inhalador mejora la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria (comer, dormir, actividad física); 2) valorar la necesidad de utilizar otros tratamientos o medidas adicionales para aliviar los síntomas de congestión nasal; 3) determinar si con el uso del inhalador mejoran otros síntomas ORL; 4) valorar la tolerabilidad y la seguridad del tratamiento con el inhalador, y 5) conocer la opinión global del médico, los pacientes y los padres/tutores sobre el inhalador y su efectividad y tolerabilidad tras 1 semana de uso.

Métodos

Se incluyeron en el estudio niños de ambos sexos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: edad entre 2 y 11 años; pacientes que presentaran sintomatología de congestión nasal (dificultad para respirar por la nariz, dolor-presión en la cara o cefalea, rinorrea y/o goteo posnasal, necesidad de sonarse/aspiración nasal) causada por un proceso catarral agudo, rino-

sinusitis, rinitis alérgica u otros motivos, a excepción de infecciones bacterianas; pacientes que fueran a iniciar un tratamiento para aliviar los síntomas de congestión nasal, independientemente de su inclusión en el estudio, cuyos padres hubieran firmado el consentimiento informado. Se descartaron los pacientes con una congestión nasal causada por infecciones bacterianas agudas que requerían tratamiento antibiótico, los que utilizaban otras medidas no farmacológicas o lavados para la congestión nasal y querían mantenerlos, los diagnosticados de asma bronquial, los que seguían tratamiento antibiótico por cualquier motivo, y los pacientes cuya participación se desaconsejara por criterios médicos.

El tratamiento consistió en la administración del inhalador con ácido hialurónico al 0,2% en condiciones normales de uso, 3 veces al día (al levantarse por la mañana, por la tarde y por la noche antes de acostarse). Los pacientes pudieron seguir utilizando tratamientos farmacológicos, aunque se les indicó no emplear otras irrigaciones nasales. El seguimiento fue de 1 semana, con una visita inicial (día 0) y una visita final (día 7). En la visita inicial se registraron los datos sociodemográficos, los antecedentes, la causa de la congestión nasal y los tratamientos farmacológicos. Las valoraciones de los síntomas de congestión nasal se registraron en ambas visitas. La variable principal fue el grado de congestión nasal valorada por los padres en una escala analógica visual (EAV) de 0 cm (ausencia de congestión) a 10 cm (congestión máxima). La valoración de los síntomas asociados se hizo mediante escalas de Likert de 4 o 5 puntos (según la variable) sobre los siguientes ítems: sensación de dificultad para respirar por la nariz, frecuencia del moqueo nasal, necesidad de sonarse la nariz/aspiración de mocos, sensación de dolor/presión facial y respiración bucal por el día y la noche, según los criterios utilizados por Yamaguchi et al.¹⁰. También se evaluó la dificultad para realizar las actividades diarias (comer, actividad física y dormir). Además, se registró la presencia de otros síntomas ORL: otitis serosa, taponamiento de oídos/hipoacusia, tos, estornudos, pérdida de olfato, dolor de garganta... En la última visita también se registraron los efectos secundarios y las molestias relacionados con el tratamiento.

A los padres de los participantes se les entregó un cuaderno del paciente, en el que debían anotar diariamente, desde el día de inicio del tratamiento hasta el sexto día, los siguientes datos: número de aplicaciones, grado de congestión nasal, moqueo, sensación de presión o dolor, dificultad para comer, respiración bucal, número de veces que se despertaba por la noche, necesidad de utilizar otros tratamientos para los síntomas de congestión y molestias relacionadas con el uso del inhalador.

Al final del estudio, los pediatras valoraron la evolución de la sintomatología congestiva y de los síntomas ORL mediante la escala de cambio de impresión clínica global (ICG). También valoraron la eficacia y la tolerabilidad del inhalador y el grado de satisfacción con los resultados. A los padres se les solicitó también que valoraran la eficacia, la tolerabilidad y la facilidad

de uso del inhalador, y a sus hijos, si eran mayores de 8 años, se les preguntó sobre su grado de satisfacción. Para finalizar, los médicos, los padres y los niños mayores de 8 años puntuaron el inhalador en una escala de 0 a 10.

Pruebas estadísticas

A pesar de ser un estudio piloto, exploratorio y de no disponer de ningún dato previo sobre el uso del inhalador, se hizo una estimación del tamaño muestral a partir de la variable principal (grado de congestión nasal valorada por los padres en una EAV de 0 a 10 cm). Aceptando un riesgo alfa del 95% y un riesgo beta del 20% en un contraste bilateral, y asumiendo una desviación estándar (DE) de las posibles diferencias de 40 mm (obtenida mediante simulación de dos muestras aleatorias de 5.000 sujetos), se estimó que se necesitaban 100 pacientes para detectar una diferencia mínima de 12 mm entre ambas evaluaciones, asumiendo una tasa de pérdida de seguimiento del 15%.

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables registradas. Los resultados se presentan como medias y DE para las variables cuantitativas, y como frecuencias (n) y porcentajes (%) para las variables categóricas u ordinales. Para el análisis de la efectividad se han comparado las puntuaciones obtenidas en las dos visitas (inicial y final) mediante la prueba de la t de Student para datos apareados. Para las variables ordinales se ha aplicado la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, y para las categóricas el test exacto de Fisher. Los análisis de efectividad se han realizado sobre toda la muestra y por grupos de edad: 2-6 y 7-11 años. En el estudio de tolerabilidad se incluyó la descripción de los efectos secundarios referidos por los pacientes en el cuaderno del paciente y en la visita final con el pediatra. Los datos se han analizado con el programa estadístico SAS versión 9.1.3 Service Pack 4 (SAS Institute). Para todas las pruebas, el nivel de significación estadística se estableció a partir de un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Características de la muestra

Se incluyó un total de 99 pacientes, 57 niños (57,6%) y 42 niñas (42,4%). La media de edad (DE) de los niños fue de 6,69 (3,04), un 49,5% de 2-6 años y un 50,5% de 7-11 años de edad. Los principales diagnósticos fueron los siguientes: síndrome catarrral (79,8%), rinitis alérgica (3%), rinitis no alérgica/crónica (7,1%) y otros (10,1%). El 87,9% de los pacientes presentaba, además, otros síntomas ORL en el momento de iniciar el estudio: otitis serosa (21,2%), taponamiento de oídos (27,3%), tos (58,6%), estornudos (59,6%), pérdida de olfato (17,2%) y dolor de garganta (26,3%). La media (DE) de tiempo de evolución de los síntomas congestivos nasales fue de 6,31 (7,25) días, con una intensidad que osciló entre 3 y 9 cm en la EAV, con una media (DE) de 6,39 (1,41), similar en ambos grupos de edad. El 16,3% de los pacientes seguían otro tratamiento para la congestión nasal (acetilcisteína, suero fisiológico, antihistamínicos, ibuprofeno, anticatarrales y otros) en el momento de la inclusión.

Evolución de la sintomatología de congestión nasal entre las visitas inicial y final

	Muestra total (n= 99)			Niños de 2-6 años (n= 49)			Niños de 7-11 años (n= 50)		
	Visita inicial (día 0)	Visita final (día 7)	p	Visita inicial (día 0)	Visita final (día 7)	p	Visita inicial (día 0)	Visita final (día 7)	p
<i>Grado de congestión nasal (EAV de 0 a 10):</i>									
• Media (DE)	6,39 (1,41)	2,44 (2,12)	<0,0001	6,30 (1,29)	2,03 (1,61)	<0,0001	6,47 (1,50)	2,79 (2,44)	<0,0001
• Mediana (mín.-máx.)	7 (3-9)	2,0 (0-8)		6 (3-8)	2 (0-7)		7 (3-9)	3 (0-8)	
<i>Dificultad para respirar por la nariz:</i>									
• Ninguna	2 (2)	61 (61,6)	<0,0001	2 (4,1)	29 (59,2)	<0,0001	0	32 (64)	<0,0001
• Leve	31 (31,3)	31 (31,3)		18 (36,7)	18 (36,7)		13 (26)	13 (26)	
• Moderada	61 (61,6)	7 (7,1)		27 (55,1)	2 (4,1)		34 (68)	5 (10)	
• Severa	5 (5,1)	–		2 (4,1)	0		3 (6)	0	
<i>Moqueo nasal (frecuencia a lo largo del día):</i>									
• Nunca	5 (5,1)	43 (43,4)	<0,0001	0	25 (51)	<0,0001	5 (10)	18 (36)	<0,0001
• Pocas veces	12 (12,1)	40 (40,4)		7 (14,3)	17 (34,7)		5 (10)	23 (46)	
• Algunas veces	33 (33,3)	14 (14,1)		16 (32,7)	7 (14,3)		17 (34)	7 (14)	
• Muchas veces	46 (46,5)	2 (2)		24 (49)	0		22 (44)	2 (4)	
• Todo el tiempo	3 (3)	–		2 (4,1)	0		1 (2)	0	
<i>Moqueo nasal (intensidad):</i>									
• Ninguna	5 (5,1)	41 (41,4)	<0,0001	0	23 (46,9)	<0,0001	5 (10)	18 (36)	<0,0001
• Leve	36 (36,4)	51 (51,5)		20 (40,8)	24 (49)		16 (32)	27 (54)	
• Moderada	55 (55,6)	7 (7,1)		27 (55,1)	2 (4,1)		28 (56)	5 (10)	
• Severa	3 (3)	–		2 (4,1)	0		1 (2)	0	
<i>Necesidad de sonarse la nariz/aspiración de mocos:</i>									
• Nunca	3 (3,2)	35 (39,8)	<0,0001	0	19 (40,4)	<0,0001	3 (6,7)	16 (39)	<0,0001
• Pocas veces al día	11 (11,8)	43 (48,9)		5 (10,4)	24 (51,1)		6 (13,3)	19 (46,3)	
• Algunas veces	36 (38,7)	9 (10,2)		20 (41,7)	4 (8,5)		16 (35,6)	5 (12,2)	
• Muchas veces al día	41 (44,1)	1 (1,1)		22 (45,8)	0		19 (42,2)	1 (2,4)	
• Todo el tiempo	2 (2,2)	–		1 (2,1)	0		1 (2,2)	0	
<i>Sensación de dolor/presión facial:</i>									
• Ninguna	81 (81,8)	95 (96,0)	0,0043	43 (87,8)	47 (95,9)	0,1400	38 (76)	48 (96)	0,0087
• Leve	17 (17,2)	3 (3)		6 (12,2)	2 (4,1)		11 (22)	1 (2)	
• Severa	1 (1)	1 (1)		0	0		1 (2)	1 (2)	
<i>Respiración bucal por el día:</i>									
• Normalmente respira por la boca	42 (42,9)	18 (18,2)	<0,0002	20 (40,8)	11 (22,4)	0,0506	22 (44,9)	7 (14)	0,0007
• Normalmente tiene la boca abierta	39 (39,4)	8 (8,1)	<0,0001	20 (40,8)	5 (10,2)	0,0005	19 (38)	3 (6)	0,0001
• Necesita abrir la boca al comer/masticar	39 (39,8)	5 (5,1)	<0,0001	24 (50,0)	4 (8,2)	<0,0001	15 (30)	1 (2)	0,0001
<i>Respiración bucal de noche:</i>									
• Ronca por la noche	51 (51,5)	25 (25,3)	0,0001	29 (59,2)	16 (32,7)	0,0084	22 (44)	9 (18)	0,0049
• Duerme con la boca abierta	69 (69,7)	27 (27,6)	<0,0001	40 (81,6)	17 (35,4)	<0,0001	29 (58)	10 (20)	<0,0001
• Cuando se levanta tiene la boca seca	60 (60,6)	15 (15,3)	<0,0001	32 (65,3)	9 (18,8)	<0,0001	28 (56)	6 (12)	<0,0001

(Continúa)

TABLA 1
Evolución de la sintomatología de congestión nasal entre las visitas inicial y final (continuación)

	Muestra total (n= 99)			Niños de 2-6 años (n= 49)			Niños de 7-11 años (n= 50)		
	Visita inicial (día 0)	Visita final (día 7)	p	Visita inicial (día 0)	Visita final (día 7)	p	Visita inicial (día 0)	Visita final (día 7)	p
<i>Dificultad para comer:</i>									
• Ninguna	59 (60,2)	90 (91,8)		23 (46,9)	42 (87,5)		36 (73,5)	48 (96)	
• Leve	28 (28,6)	8 (8,2)	<0,0001	17 (34,7)	6 (12,5)	<0,0001	11 (22,4)	2 (4)	0,007
• Moderada	11 (11,2)	–		9 (18,4)	0		2 (4,1)	0	
<i>Dificultad para dormir (sueño inquieto):</i>									
• Duerme tranquilo	41 (41,8)	80 (80,8)		15 (30,6)	38 (77,6)		26 (53,1)	42 (84)	
• Un poco inquieto	34 (34,7)	16 (16,2)	<0,0001	19 (38,8)	10 (20,4)	<0,0001	15 (30,6)	6 (12)	0,0065
• Bastante inquieto	19 (19,4)	3 (3)		15 (30,6)	1 (2)		4 (8,2)	2 (4)	
• Muy inquieto	4 (4,1)	–		0	0		4 (8,2)	0	
<i>Dificultad para dormir (se despierta por la noche):</i>									
• Ninguna vez	54 (55,7)	82 (83,7)		22 (45,8)	40 (83,3)		32 (65,3)	42 (84)	
• De 1 a 2 veces por noche	33 (34)	16 (16,3)	<0,0001	17 (35,4)	8 (16,7)	0,0006	16 (32,7)	8 (16)	0,0817
• Más de 3 veces por noche	9 (9,3)	–		8 (16,7)	0		1 (2)	0	
• Constantemente	1 (1)	–		1 (2,1)	0				
<i>Dificultad para realizar actividad física:</i>									
• Ninguna	54 (55,1)	91 (91,9)		33 (67,3)	47 (95,9)		21 (42,9)	44 (88)	
• Leve	41 (41,8)	8 (8,1)	<0,0001	15 (30,6)	2 (4,1)	0,0012	26 (53,1)	6 (12)	<0,0001
• Moderada	3 (3,1)	–		1 (2)	0		2 (4,1)	0	

DE: desviación estándar; EAV: escala analógica visual.

Todos los valores representan n (%), excepto la EAV.

Todos los valores se han calculado sobre la muestra total (n= 99), excepto las siguientes variables: grado de congestión nasal, en día 0 (n= 84), grado de congestión nasal, en día 7 (n= 87); necesidad de sonarse la nariz/aspiración de mocos, en día 0 (n= 93), necesidad de sonarse la nariz/aspiración de mocos, en día 7 (n= 88); normalmente respira por la boca, en día 0 (n= 98); necesita abrir la boca al comer/masticar, en día 0 (n= 98); duerme con la boca abierta, en día 7 (n= 98); cuando se levanta tiene la boca seca, en día 7 (n= 98); dificultad para comer por la congestión nasal, en los días 0 y 7 (n= 98); sueño inquieto, en día 0 (n= 98); se despierta por la noche, en día 0 (n= 97), se despierta por la noche, en día 7 (n= 98); dificultad para realizar actividad física, en día 0 (n= 98).

Evolución clínica

No hubo pérdidas de seguimiento y todos los pacientes acudieron al control al cabo de 1 semana. La mediana del número de aplicaciones diarias del inhalador fue de 3 en los días 1, 2 y 3, y de 2 aplicaciones en los días 4, 5 y 6. El grado de congestión nasal disminuyó significativamente entre la visita inicial y la final (6,39 frente a 2,44; $p < 0,0001$). El resto de los síntomas asociados a la congestión nasal también disminuyó significativamente ($p < 0,01$) (tabla 1). Respecto a los síntomas ORL, la mayoría de los pacientes afectados refirió una mejoría de los síntomas de otitis serosa (73,3%), taponamiento de oídos (91,7%), tos (96,5%), estornudos (94,8%), anosmia (87,5%) y dolor de garganta (91,7%). Al final del estudio, la valoración global del médico sobre la sintomatología congestiva en la ICG fue de mejoría en el 92,9%, sin cambios en el 4% y con empeoramiento en el 3% (figura 1). El análisis por grupos de edad (2-6 y 7-11 años) no mostró diferencias entre ellos, y los resultados en ambos grupos fueron similares a los obtenidos en la muestra total (tabla 1).

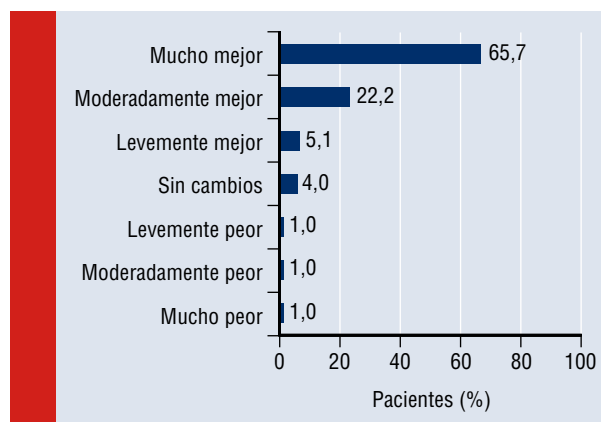


Figura 1. Valoración de la congestión nasal en la visita final en comparación con el estado inicial (valoración del médico). ICG: impresión clínica global

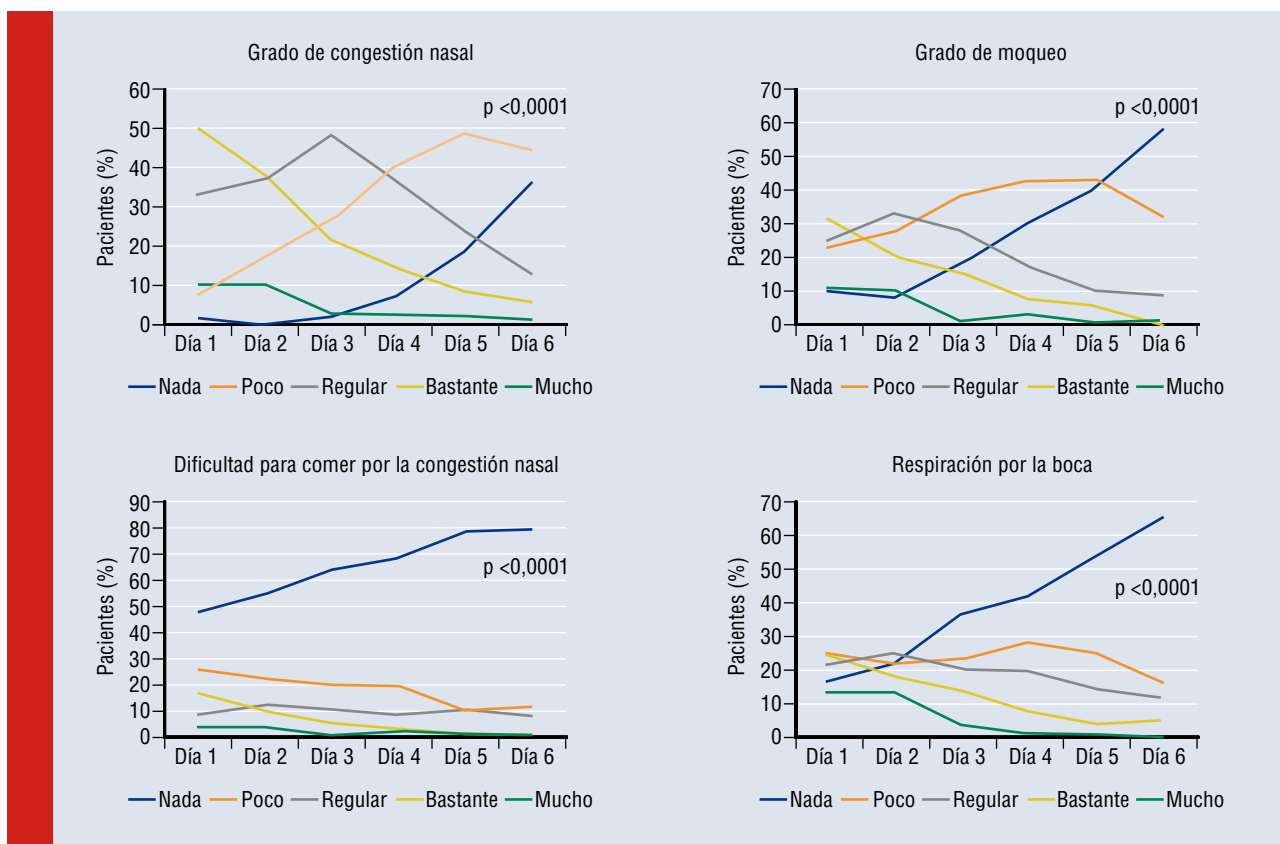


Figura 2. Evolución diaria de los síntomas de congestión nasal durante los días de tratamiento con el inhalador del estudio (valoración de los padres)

La evolución diaria de los síntomas a lo largo del tratamiento reportada por los padres en el cuaderno del paciente se muestra en la figura 2. El porcentaje de sujetos que valoraron como «bastante o mucha» la intensidad de los síntomas disminuyó significativamente ($p < 0,05$) al tercer día en todos los síntomas evaluados. Esta mejora significativa de los síntomas al tercer y sexto días se observó tanto en los pacientes con sintomatología de poco tiempo de evolución (3 días o menos) como en los pacientes con más de 4 días de síntomas congestivos (tabla 2). Al sexto día, el 27,1% de los niños ya no presentaba congestión nasal ni ninguno de los síntomas evaluados. El número de veces que los niños se despertaban por la noche también disminuyó significativamente, del 54,2 a sólo un 18,5%. El porcentaje de pacientes que, además del inhalador del estudio, usaron otro tratamiento para aliviar la congestión nasal pasó de un 10,2% en el día 1 a un 8,3% en el día 6.

Tolerabilidad y valoración global del producto

La tasa de pacientes que refirieron molestias o efectos secundarios relacionados con el inhalador fue del 11,1%. En los ni-

ños más pequeños (2 niños de 2 y 4 años) las molestias estaban relacionadas con la sensación de desagradado por la aplicación del spray, que cedieron a los pocos días de uso. En los demás pacientes las molestias consistieron principalmente en sensación de mal olor o mal sabor ($n = 4$), rinorrea después de la aplicación ($n = 2$) y picor con la administración ($n = 2$). En 1 caso el paciente presentó un sangrado leve el primer y segundo día de la aplicación. Ningún caso requirió tratamiento ni suspensión del uso del inhalador. No hubo reacciones adversas graves. Las valoraciones globales de tolerabilidad y efectividad del inhalador por parte del médico fueron buenas o muy buenas en el 99 y el 75,7%, respectivamente (figura 3). Los padres valoraron la eficacia como buena o muy buena en el 73,8% de los casos, la tolerabilidad como buena o muy buena en el 95% y la facilidad de uso como muy fácil o fácil en el 99%. Los médicos se mostraron satisfechos con el inhalador en el 88,2% de los casos; por su parte, el 90% de los padres y el 82,5% (33/40) de los pacientes mayores de 8 años también se mostraron satisfechos con el inhalador (figura 4), con una media (DE) de puntuación del producto de 7,42 (1,42) por parte de los pediatras, de 7,77 (1,57) por parte de los padres y de 7,60 (2) por parte de los pacientes mayores de 8 años.

TABLA 2

Evolución del porcentaje de pacientes con «mucha o bastante» sintomatología, en función del tiempo de evolución de la congestión nasal

	Toda la muestra (n= 99)		≤3 días evolución (n= 49)		≥4 días evolución (n= 50)		p
	n (%)	% decremento	n (%)	% decremento	n (%)	% decremento	
<i>Grado de congestión/obstrucción nasal:</i>							
• Inicial	58 (59,2%)		32 (66,7%)		26 (52%)		
• Día 3	24 (24,2)	↓59,1	10 (20,4)	↓69,4	14 (28)	↓46,2	0,0823
• Día 6	7 (7,1)	↓88	1 (2,1)	↓96,9	5 (10)	↓80,8	0,0452
<i>¿Le cuesta respirar por la nariz?</i>							
• Inicial	58 (59,2)		33 (68,75)		25 (50)		
• Día 3	20 (20,2)	↓65,9	7 (14,2)	↓79,3	13 (26)	↓48	0,0146
• Día 6	5 (5,1)	↓91,4	1 (2,1)	↓96,9	3 (6)	↓88	0,1819
<i>¿Maquea constantemente?</i>							
• Inicial	41 (42,3)		19 (40,5)		22 (44)		
• Día 3	16 (16,5)	↓61	7 (14,9)	↓63,2	9 (18)	↓59,1	0,7901
• Día 6	1 (1)	↓97,6	0 (0)	↓100	1 (2)	↓95,5	0,3468
<i>¿Tiene sensación de dolor o presión?</i>							
• Inicial	6 (6,3)		2 (4,2)		4 (8)		
• Día 3	2 (2,1)	↓66,7	0 (0)	↓100	2 (4,2)	↓50	0,2207
• Día 6	2 (2,1)	↓66,7	0 (0)	↓100	2 (4,2)	↓50	0,2207
<i>¿Le cuesta comer por la congestión?</i>							
• Inicial	18 (18,4)		10 (20,9)		8 (16)		
• Día 3	6 (6,1)	↓66,8	2 (4,1)	↓80,4	4 (8)	↓50	0,1797
• Día 6	2 (2)	↓89,1	0 (0)	↓100	2 (4)	↓75	0,0935
<i>¿Tiene que respirar por la boca?</i>							
• Inicial	36 (37,1)		20 (42,6)		16 (32)		
• Día 3	18 (18,2)	↓50,9	8 (16,3)	↓61,7	10 (20)	↓37,5	0,1797
• Día 6	6 (6,1)	↓83,6	1 (2,1)	↓95,1	5 (10)	↓68,8	0,0357

Discusión

Los resultados obtenidos muestran una mejora estadísticamente significativa de los síntomas de congestión nasal durante los 7 días de estudio, ya desde los primeros días de uso y con independencia del grupo de edad. Todas las variables mejoraron significativamente, tanto en la valoración del médico como en las valoraciones diarias de los padres, y sólo un 8-10% de pacientes requirió utilizar algún tratamiento adicional para la congestión nasal.

Este estudio piloto es el primer estudio clínico en el que se ha ensayado el spray con ácido hialurónico al 0,2% en niños con síntomas de congestión nasal en la práctica clínica habitual de atención primaria. Aunque el ácido hialurónico se viene usando en varias aplicaciones clínicas^{7,8}, sólo recientemente se ha empezado a probar en algunas alteraciones clínicas del área ORL. En una de las publicaciones al respecto se señala que la administración intranasal de ácido hialurónico disminuye el recuento de neutrófilos en las citologías de pacientes con rinitis, tanto alérgica como no alérgica¹¹. La eficacia del ácido

hialurónico por vía inhalatoria se ha estudiado en pacientes con rinosinusitis crónica, para comprobar si su administración puede prevenir las exacerbaciones durante 3 meses¹². Se observó una reducción significativa del edema osteomeatal y de las secreciones, así como una mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida de los pacientes en comparación con el grupo tratado con suero fisiológico. También se ha probado el ácido hialurónico en solución tras la cirugía endoscópica paranasal, y se ha comprobado que este tratamiento mejora la calidad de vida a corto plazo de los pacientes de forma significativa, en comparación con los tratados con suero fisiológico¹³, y que reduce la frecuencia de rinorrea y obstrucción nasal^{14,15}, con una buena tolerabilidad¹³⁻¹⁵.

En los pacientes pediátricos con infecciones recurrentes de la vía respiratoria superior se ha observado que el tratamiento con lavados intranasales con hialuronato sódico, de manera intermitente durante 3 meses, se asocia a mejoras significativas de la motilidad ciliar y de los parámetros microbiológicos y endoscópicos, así como de los resultados clínicos analizados¹⁶. También se ha investigado el efecto del ácido hialurónico inha-

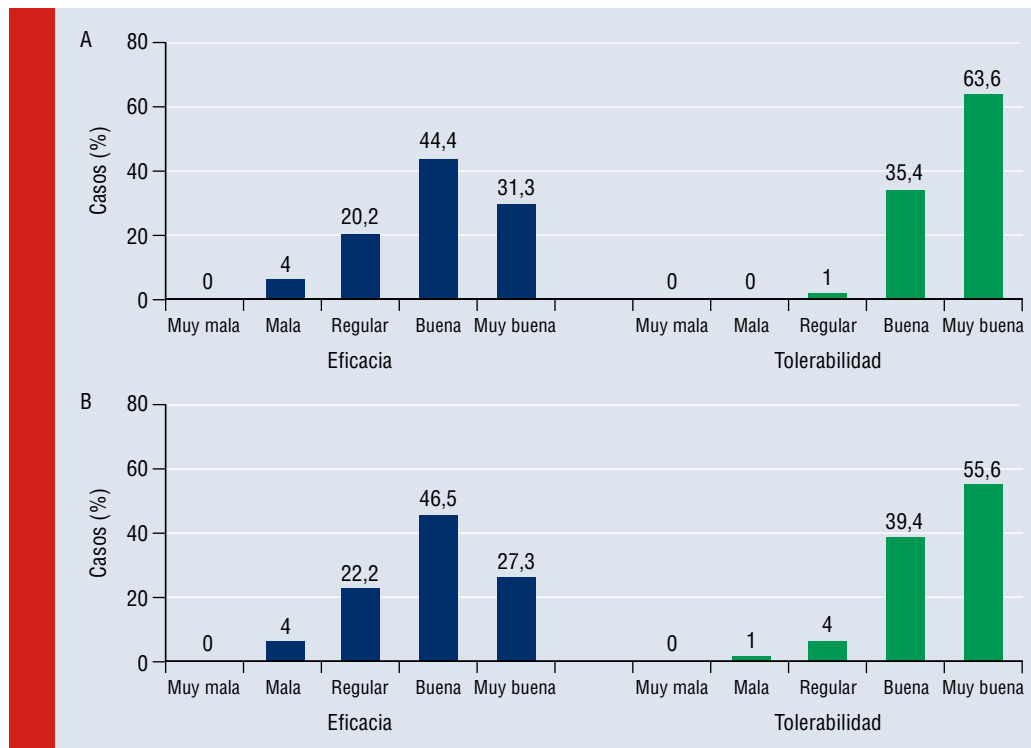


Figura 3. Valoración de la eficacia y la tolerabilidad del inhalador por parte del médico (A) y de los padres (B)

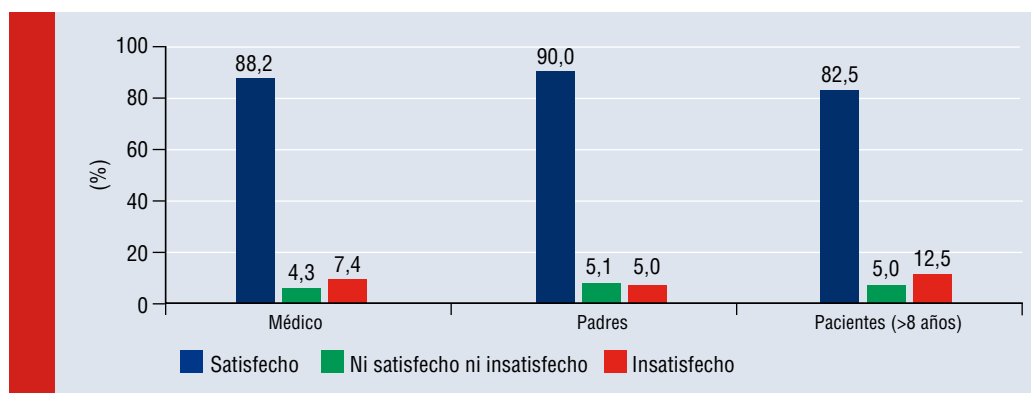


Figura 4. Grado de satisfacción con el inhalador por parte de los médicos, los padres/tutores y los pacientes mayores de 8 años

lado en niños con rinoфарингитis bacterianas agudas. Se obtuvieron mejores resultados, estadísticamente significativos, respecto a la eficacia del tratamiento en el grupo que recibió tianfenicol y solución de ácido hialurónico intranasal que en el grupo de tianfenicol y solución fisiológica intranasal⁹.

Este estudio también muestra una buena tolerabilidad del inhalador, al igual que en los estudios publicados hasta el momento sobre el uso del ácido hialurónico intranasal¹³⁻¹⁵. Sólo 5 de los 99 niños refirieron efectos adversos, todos leves, y en ninguno de ellos fue necesaria la suspensión del tratamiento. La opinión tanto de los investigadores como de los niños mayores de 8 años o los padres también fue muy favorable. Por otra parte, casi todos los padres y los niños mayores de 8 años consideraron que el inhalador es fácil de usar (para el

99% fue fácil o muy fácil). La mayoría de los padres (90%), de los niños mayores de 8 años (82,2%) y de los investigadores (88,2%) indicaron que estaban satisfechos con el inhalador. Por último, la valoración global del inhalador por parte de los investigadores, los padres y los niños mayores de 8 años fue alta, superior a 7 en una escala de 0 a 10.

La principal limitación de este trabajo es que no se incluyó un grupo control. Sin embargo, el objetivo de este estudio piloto era obtener los primeros datos clínicos que sirvan de punto de partida para poder diseñar nuevos estudios aleatorizados y controlados que aporten evidencias científicas más consistentes.

Aunque no existe un grupo comparativo que muestre cómo hubiera evolucionado la sintomatología sin el tratamiento, la

información registrada desde el primer día sugiere que probablemente la rápida evolución de los síntomas podría estar relacionada con el uso del inhalador. Así, el hecho de que los síntomas mejoraran, tanto en los pacientes con sintomatología reciente (3 días o menos) como en los pacientes con sintomatología de más de 4 días, indica que esta mejora es independiente de la evolución espontánea del cuadro congestivo. Por otra parte, los tratamientos sintomáticos y los lavados nasales con suero fisiológico y productos descongestionantes, recomendados en las guías de práctica clínica¹⁷ para la rinosinusitis aguda infantil en atención primaria, están basados en estudios no controlados, informes de expertos y opiniones de autoridades reconocidas en la materia.

Conclusiones

Este estudio muestra que el inhalador nasal con ácido hialurónico al 0,2% mejoró la sintomatología de la congestión nasal en niños de 2-11 años de edad durante los 7 días de tratamiento, con un alto grado de tolerabilidad. Además, resultó fácil de usar, produjo un alto grado de satisfacción y tuvo una buena valoración global por parte de los investigadores, los padres y los niños mayores de 8 años. ■

Bibliografía

1. Van Spronsen E, Ingels KJ, Jansen AH, Graamans K, Fokkens WJ. Evidence-based recommendations regarding the differential diagnosis and assessment of nasal congestion: using the new GRADE system. *Allergy*. 2008; 63(7): 820-833.
2. Stewart M, Ferguson B, Fromer L. Epidemiology and burden of nasal congestion. *Int J Gen Med*. 2010; 3: 37-45.
3. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med*. 2002; 112 Supl 6A: 4-12.
4. Parkin P, Taylor C, Petric M, Schuh S, Goldbach M, Ipp M. Controlled study of respiratory viruses and wheezing. *Arch Dis Child*. 2002; 87(3): 221-222.
5. Passali D, Bellussi LM, Gregori D, Lauriello M, Passali FM, Passali GC, et al. Nasal obstruction as a key symptom in allergic rhinitis: efficacy and safety of a medical device in children. *Otolaryngol Pol*. 2012; 66(4): 249-253.
6. Lunn M, Craig T. Rhinitis and sleep. *Sleep Med Rev*. 2011; 15(5): 293-299.
7. Casale M, Moffa A, Sabatino L, Pace A, Oliveto G, Vitali M, et al. Hyaluronic acid: perspectives in upper aero-digestive tract. A systematic review. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130637.
8. Goa KL, Benfield P. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. *Drugs*. 1994; 47(3): 536-566.
9. Varricchio A, Capasso M, Avvisati F, Varricchio AM, De Lucia A, Brunese FP, et al. Inhaled hyaluronic acid as ancillary treatment in children with bacterial acute rhinopharyngitis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014; 28(3): 537-543.
10. Yamaguchi H, Tada S, Nakanishi Y, Kawaminami S, Shin T, Tabata R, et al. Association between mouth breathing and atopic dermatitis in Japanese children 2-6 years old: a population-based cross-sectional study. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0125916.
11. Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N. Intranasal sodium hyaluronate on the nasal cytology of patients with allergic and nonallergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013; 3(10): 807-813.
12. Casale M, Sabatino L, Frari V, Mazzola F, Dell'Aquila R, Baptista P, et al. The potential role of hyaluronan in minimizing symptoms and preventing exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014; 28(4): 345-348.
13. Cantone E, Castagna G, Sicignano S, Ferranti I, Rega F, Di Rubbo V, et al. Impact of intranasal sodium hyaluronate on the short-term quality of life of patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014; 4(6): 484-487.
14. Gelardi M, Guglielmi AV, De Candia N, Maffezzoni E, Berardi P, Quaranta N. Effect of sodium hyaluronate on mucociliary clearance after functional endoscopic sinus surgery. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013; 45(3): 103-108.
15. Macchi A, Terranova P, Digilio E, Castelnuovo P. Hyaluronan plus saline nasal washes in the treatment of rhino-sinus symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for rhino-sinus remodeling. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013; 26(1): 137-145.
16. Macchi A, Castelnuovo P, Terranova P, Digilio E. Effects of sodium hyaluronate in children with recurrent upper respiratory tract infections: results of a randomised controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013; 26(1): 127-135.
17. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*. 2012; 50 Supl 23: 1-298.