

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VIII

Novembre 2005

numero 9

IL PUNTO SU

La bronchiolite

di Marzia Lazzerini

Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Indirizzo per corrispondenza: marzia_lazzerini@libero.it

TUTTE LE EVIDENZE ED I COMMENTI SULL'USO DI:

- ADRENALINA - nella prima parte - Medico e Bambino, pagine elettroniche; Apr. 2004, 8(4)

Nella seconda parte

- STEROIDI - - nella seconda parte - Medico e Bambino, pagine elettroniche; Sett. 2004, 8(9)

Nella terza parte

- BETA -2 STIMOLANTI
- SOLUZIONE IPERTONICA
- FISIOTERAPIA TORACICA

Nella quarta parte-disponibile prossimamente

- RIBAVIRINA
- IMMUNOGLOBULINE

BETA-2 STIMOLANTI

Quattro metanalisi/revisioni importanti. Tutte concludono per un'efficacia modesta o irrilevante. Ma esistono molte eterogeneità, e le evidenze non appaiono conclusive.

Metanalisi 1

Flores G, Horwitz RI Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics*. 1997 Aug;100(2 Pt 1):233-9.

Include 3 studi inpatient (su pazienti ricoverati in ospedale) e 5 studi outpatient (ambulatoriali).

• Risultati per gli studi inpatient

- Gli studi sono caratterizzati da ampia variabilità di regimi terapeutici, misure di outcome e tempo di misurazione degli outcome, e non risultano quindi valutabili in un'unica metanalisi. I risultati degli studi sono contraddittori, uno studio osserva riduzione significativa degli score clinici e della ospedalizzazione, altri due studi osservano un peggioramento della saturazione di ossigeno nei trattati con beta-stimolanti.

• Risultati per gli studi outpatient

- Gli studi hanno osservato la variazione della saturazione di ossigeno e dello Score Clinico dopo **due somministrazioni** di beta-agonisti. Non sono stati valutati regimi terapeutici con somministrazioni ripetute, comuni nella pratica clinica. Dalla metanalisi la saturazione di ossigeno appare statisticamente migliore nei bambini trattati, ma il miglioramento non è rilevante dal punto di vista clinico. Non c'è variazione della frequenza respiratoria. Gli Score clinici sono troppo eterogenei per essere valutati in una metanalisi. Il trattamento breve con beta-agonisti (2 somministrazioni) non ha impatto sulla ospedalizzazione.

Conclusioni degli autori: i risultati degli otto studi randomizzati controllati non portano ad evidenze conclusive.

Metanalisi 2

Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Bronchodilators for bronchiolitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; (2): CD001266.

Include 20 studi, relativi all'uso di salbutamolo (15 studi), fenoterolo (1 studio), ipratropio bromuro (2 studi), adrenalina (2 studi). Vie di somministrazione per aerosol, orale e sottocutanea.

• Risultati: Score clinici e Ossigenazione

- - Variazione dello Score clinico individuale e medio: i bambini trattati con broncodilatatore dimostrano un miglioramento statisticamente significativo sia dello Score Clinico Individuale che medio (rispettivamente OR 0.29 IC 0.19-0.45; OR -0.2 IC 0.37 a -0.1). Solo in una minoranza di studi è definito quale variazione di Score Clinico deve essere considerata clinicamente rilevante.
- - Misure di Ossigenazione: della metanalisi le misure favoriscono il gruppo controllo (OR 0.7 IC 0.36 -1.35). L'ossigenazione è misurata in tempi diversi, ovvero a 30, 60 minuti, od ad intervalli più lunghi di 1-3 giorni.

• Risultati: Tasso di ospedalizzazione e Durata dell'ospedalizzazione

- - Nessuna differenza significativa tra bambini che ricevono broncodilatatori e bambini che non ricevono broncodilatatori (per il Tasso di ospedalizzazione OR 0.7 IC 0.36-1.35; per la Durata ospedalizzazione OR 0.19 IC -0.3 a 0.5) (Nota: il tasso di ospedalizzazione non è significativo; l'intervallo di confidenza con un valore di meno 0,3 ci dice che non è significativo). Nella maggior parte degli studi la decisione di ospedalizzare è stata presa indipendente dallo studio, ovvero senza criteri univoci e predefiniti dallo studio, al termine di esso, ovvero anche dopo eventuali altre terapie/trattamenti che possono aver influenzato i risultati. Non sappiamo inoltre se i criteri di dimissione erano definiti a priori, né i trattamenti concomitanti sono definiti come standardizzati.

• Risultati: Effetti Collaterali

- Gli effetti collaterali sono osservati più frequentemente nei bambini trattati con broncodilatatori: tachicardia ($p < 0.05$, 2 studi); aumento della pressione arteriosa ($p < 0.01$, 1 studio); diminuzione della saturazione di ossigeno ($p > 0.05$, 2 studi); flushing (2 studi, 1 e 4 pz rispettivamente (2 studi); iperattività (3 pazienti, 1 studio); tachicardia e tosse prolungata (2 pazienti, 1 studio), tremori (1pz ed 1 pz, studi).

Commenti: delle revisioni sulla bronchiolite edite dalla Cochrane questa è certamente la più “povera” in termini di sottoanalisi e di commento finale. Non viene fatta nessun analisi per sottogruppo. Si conclude per efficacia modesta con costi elevati, e quindi con un indicazione al NON uso dei broncodilatatori nella bronchiolite. Di fatto nella metanalisi esistono molti elementi di eterogeneità non presi in considerazione.

- Esiste eterogeneità d'intervento: vengono raggruppati studi su farmaci di diverse classi, ovvero beta-agonisti, ipratropio, adrenalina (sulla quale esiste una revisione a parte), utilizzati a dosi, intervalli, vie di somministrazione diverse.

- C'è, almeno su base fisio-patologica, eterogeneità di popolazione: tutti gli studi raggruppano indifferente bambini di qualsiasi età sotto i 2 anni, e sono 7 gli studi (su 20 totali) che coinvolgono solo bambini sotto l'anno e 2 gli studi solo su bambini sotto i 6 mesi. E tuttavia in questo parametro dell'età è contenuto un elemento anatomico-funzionale fondamentale, il diametro delle vie respiratorie. Nel bambino piccolo questo infatti è così ristretto che basta assai poco a produrre una sindrome bronco-ostruttiva (l'edema della mucosa, il secreto endoluminale) anche senza la necessità di una componente broncospastica. Da qui la necessità di valutare come popolazione separata il bambino piccolo (minore di 6 mesi). Vedi anche Il punto su La Bronchiolite (1° parte)

- Riguardo al tipo di studi ed alle misure di outcome, la valutazione della qualità non è ben definita per ogni studio, inoltre alcune misure di outcome sembrano riportate a posteriori, ovvero raccolte non in ambito dello studio stesso. In particolare i risultati relativi al tasso di ospedalizzazione e alla durata dell'ospedalizzazione, in mancanza di criteri standard e predefiniti, sono viziati da numerosi bias e non possono essere considerati come affidabili. In queste condizioni le misure di ospedalizzazione e di dimissione, pur se fondamentali da un punto di vista di utilizzazione dei servizi, sono da considerarsi misure non adeguatamente sensibili di miglioramento clinico relativo al trattamento.

In conclusione ci sembra che in luogo di trarre conclusioni definitive questa revisione serva più a sottolineare le necessità della ricerca.

Metanalisi 3

King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:127-37.

Inclusi 13 studi (due studi recenti non inclusi nella revisione Cochrane), solo su beta-agonisti (salbutamolo, albuterolo,

ipratropio). Non si tratta di una vera metanalisi ma piuttosto di una revisione della letteratura.

• Risultati: Tasso di ospedalizzazione e Durata ospedalizzazione

- Nessuna differenza tra i due gruppi (7 studi).

• Risultati: Score Clinici

- Tre studi su beta-agonisti in aerosol dimostrano un miglioramento dello Score clinico misurato a breve termine (30-60 minuti dopo il trattamento), uno studio dimostra peggioramento (12 studi).

• Risultati: effetti collaterali

- Tachicardia e temporanea desaturazione sono osservati occasionalmente (7 studi).

Valutazione dell'associazione ipratropio bromuro+salbutamolo vs salbutamolo:

Non differenza nei valori ossigenazione (1 studio), Score clinico (2 studi), Ospedalizzazione (2 studi).

Valutazione dell'associazione ipratropio bromuro+albuterolo vs albuterolo:

Non differenza nella frequenza respiratoria (1 studio).

Figura 1

METANALISI 4

Lozano JM, Bronchiolitis. Clin Evid. 2004;(12):370-84

Incluse le metanalisi di Flores e Kellner, e 3 nuovi RCT (Patel 2002, Patel 2003, Menon 95). Non si tratta di una vera metanalisi ma piuttosto di una revisione della letteratura.

• Risultati

- - Non differenza nella durata dell'ospedalizzazione, tempo per raggiungere saturazione normale, assunzione di liquidi, Score clinico (RDAI) < 4 . Non effetti collaterali. (Patel 2002);
- - Non differenza nel tempo di risoluzione della malattia o nelle riammissioni in ospedale. Transitori (durata < 1 ora) tachicardia, ipertensione lieve e tremori in alcuni casi (non specificato) (Patel 2003);
- - Minore incidenza di pallore nei trattati con salbutamolo rispetto ai trattati con adrenalina, 14% vs 50% (Menon 1995)

IL NOSTRO COMMENTO

Anche se ad una prima visione della letteratura può sembrare che gli studi sui beta agonisti nella bronchiolite siano numerosi, una osservazione più attenta rivela grosse differenze tra uno studio e l'altro (specifico farmaco usato, dosi e tempi di somministrazione, altri interventi utilizzati come parte della routine, tipo di popolazione, misure di outcome e tempo di rilevazione delle misure d outcome), che rendono una metanalisi formale inappropriata o fuorviante. Infatti non è metodologicamente corretto accorpare tra loro studi diversi, né le differenze presenti all'interno di un singolo studio possono essere eliminate dall'accorpamento in una metanalisi.

Valutati singolarmente pochi studi sono a favore dei beta-agonisti nella bronchiolite. In alcuni RCT (ed anche per la verità nella metanalisi della Cochrane) si osserva un beneficio in relazione agli Score Clinici. Tuttavia gli studi sono in maggior parte piccoli (quindi potrebbero non mettere in evidenza differenze tra i gruppi di trattamento) ed eterogenei (bambini di qualsiasi età tra 0-24 mesi). Non è noto per gli Score Clinici la rilevanza clinica del miglioramento, né l'affidabilità e la riproducibilità dello Score stesso, mentre altri outcome importanti come l'ospedalizzazione e la dimissione se non chiaramente predefiniti sono viziati da numerosi bias e quindi poco attendibili. Vedi al proposito commenti già riportati su Il punto su La Bronchiolite (Parte prima)

Al momento attuale quindi le evidenze sull'efficacia dei beta bloccanti nella bronchiolite non appaiono sufficientemente valide per essere considerate conclusive.

Il problema è metodologico con importati implicazioni pratiche: la vera bronchiolite da virus respiratorio sinciziale (VRS) riguarda, in una corretta definizione epidemiologica e fisiopatologica, il bambino piccolo, al di sotto dei sei-otto mesi di vita. Per questi bambini l'utilizzo del Beta 2 stimolante è sicuramente inutile. Nel bambino più grande con un quadro definito impropriamente come di bronchiolite (ma che assomiglia alla bronchite asmatiforme) è probabile che il beta 2 agonista possa avere una sua funzione, sul broncospasmo appunto, e non sull'edema che è il meccanismo patogenetico della "vera" bronchiolite da VRS. Ma in questo caso parliamo di una patologia completamente diversa, anche se esiste un "confine" tra le due situazioni (tra i 6 ed i 12 mesi di vita) dove può esistere un margine di incertezza e di "prova" con Beta 2 agonista accorgendosi da subito se il farmaco funziona.

SOLUZIONE IPERTONICA: due soli RCT dello stesso gruppo

Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Houri S, Cohen HA, Mandelberg A. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. Chest. 2002;122(6):2015-20.

- Intervento: aerosol con soluzione ipertonica (salina al 3%) + terbutalina vs soluzione isotonica (salina 0.9%) + terbutalina 3 volte al dì per 5 gg

- Pazienti: 65 bambini con bronchiolite (età media 12.5 +/- 6 mesi), in ambulatorio

- Risultati: miglioramento Score Clinico nel 1° e 2° giorno.

Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houri S, Balin A, Priel IE. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. Chest. 2003;123(2):481-7.

- Intervento: aerosol con soluzione ipertonica (salina al 3%) + adrenalina 1.5mg vs soluzione isotonica (salina 0.9%) + adrenalina 1.5 mg 3 volte al dì per 5 gg

- Pazienti: 52 bambini con bronchiolite (età media 2.9 +/- 2.1 mesi), in ospedale

- Risultati: miglioramento percentuale dello Score Clinico nel gruppo trattato con soluzione ipertonica al 1, 2, 3° giorno (7.3%, 8.9%, and 10%, rispettivamente), rispetto all'altro

gruppo (3.5%, 2%, and 4%, rispettivamente). Diminuzione della durata dell'ospedalizzazione (4 +/- 1.9 giorni in gruppo isotonica vs 3 +/- 1.2 giorni nel gruppo ipertonica).

FISIOTERAPIA TORACICA : Non sembra aiutare

Perrotta C, Ortiz Z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 (2): CD004873. pub2.

Razionale: la fisioterapia toracica è ritenuta da alcuni autori utile nei bambini con bronchiolite per diminuire le secrezioni ed il fabbisogno di ossigeno.

Inclusi 3 RCT, tutti basati su tecniche percussori e vibratorie su bambini ospedalizzati (non in ventilazione meccanica). Uno studio ha coinvolto solo bambini che necessitavano alimentazione tramite sondino nasogastrico o fluidi EV.

- **Risultati:** Nessuna differenza nello score clinico durante ogni giorno di trattamento, al 5° giorno, e sino alla dimissione; non differenza nella durata dell'ospedalizzazione, nè nel fabbisogno di ossigeno durante l'ospedalizzazione. La fisioterapia respiratoria con le tecniche di espirazione forzata necessita ancora di essere valutata.