

### L'utilizzo diffuso degli anticolinergici nel trattamento del broncospasmo dei bambini < 2 anni non è supportato da una buona evidenza

**DANIELE RADZIK**

UO di Pediatria Ospedale San Giacomo Castelfranco Veneto (TV)

Indirizzo per corrispondenza: [dradzik@tiscali.it](mailto:dradzik@tiscali.it)

#### INTRODUZIONE

Il broncospasmo è un sintomo comune nel bambino dei primi anni di vita e la sua frequenza è in aumento; le cause sono molteplici ed esistono diversi sottogruppi di pazienti affetti da questa condizione, non facilmente distinguibili fra di loro, anche perché non esiste un'esame clinico o laboratoristico dirimente: esiste il wheezing associato ad infezioni virali, spesso destinato a scomparire dopo i 5 anni di età, quello legato all'asma atopico, che ha invece tendenza a proseguire nel tempo, quello dovuto alla bronchiolite acuta o alla malattia cronica polmonare della prematurità. In tutti i casi i farmaci più largamente utilizzati sono i beta2 agonisti broncodilatatori, che efficaci nell'asma acuto del bambino più grande, presentano un'effetto variabile nel wheezing dei primi anni di vita: a contribuire a questa risposta non ottimale era stato inizialmente ipotizzata la difficoltà nel far arrivare il medicinale inalato nella zona interessata, la presenza di recettori nelle vie aeree inferiori ancora immaturi e l'incompleto sviluppo della muscolatura bronchiale.

Studi successivi, che hanno esaminato la funzionalità polmonare prima e dopo la terapia con broncodilatatori e la modalità di deposizione nelle vie aeree inferiori attraverso aerosol radio marcati, hanno però dimostrato come in realtà i farmaci inalatori giungano nel sito d'azione posto nelle vie aeree inferiori, per lo meno quando i bambini stanno relativamente bene e che i recettori e la muscolatura liscia delle vie aeree sono in grado di rispondere alla terapia inalatoria. Altri fattori più importanti probabilmente sono responsabili di questa situazione, come la presenza di secrezioni eccessive nelle vie respiratorie, l'edema della mucosa e la geometria anatomica stessa delle vie aeree. Inoltre, si aggiunge come già ricordato, l'esistenza di differenti fenotipi di wheezing, che sono diversamente responsivi ai broncodilatatori. Anche gli anticolinergici sono farmaci che vengono abitualmente somministrati nel broncospasmo della prima infanzia, da soli o in associazione ai beta 2 agonisti: scopo di questa RS<sup>1</sup> è stato proprio quello di indagare se esista un'evidenza "robusta" della letteratura per supportarne il loro uso.

**Titolo originale:** [Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years.](#)

**Autori:** Everard ML, Bara A, Kurian M, N'Diaye TM, Ducharme F, Mayowe V.

**Rivista:** *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3) CD001279. Ultimo aggiornamento 1 aprile 2005.

**Keymessage:** non esiste sufficiente evidenza per supportare l'uso diffuso e acritico della terapia con anticolinergici nel wheezing della prima infanzia, anche se i genitori a casa sono in grado di rivelarne un certo beneficio.

**Tipo di studio:** Revisione Sistemática

#### COMMENTO

##### Domanda

Qual è l'efficacia degli anticolinergici somministrati per via inalatoria nei bambini dei primi 24 mesi di vita, affetti da broncospasmo episodico, ricorrente o persistente dovuto a ostruzione reversibile delle vie aeree?

##### Metodi

**Fonte dei dati:** *MedLine* (dal 1966 a..data non riportata), *Embase* (dal 1980 a..data non riportata), il Registro Centrale *Cochrane* degli Studi Controllati, che contiene il registro dei trial del Gruppo *Cochrane delle Infezioni Respiratorie Acute*, gli abstract e i report dei principali congressi, esperti nel campo e compagnie farmaceutiche per eventuali studi in corso o non ancora pubblicati.

**Selezione degli studi e valutazione:** Studi Randomizzati (SR) che confrontano l'effetto degli anticolinergici (da soli o in combinazione con i beta2-agonisti) con il placebo o (visto il ridotto numero di trial a disposizione) anche senza il placebo, in bambini < 2 anni di età trattati per wheezing (a casa, in Pronto Soccorso e in ospedale). Sono stati esclusi pazienti affetti da malattia polmonare cronica della prematurità, displasia broncopolmonare, fibrosi cistica o con un quadro clinico di bronchiolite acuta con rantoli crepitanti diffusi con o senza broncospasmo). Ogni studio è stato valutato con lo score di Jadad che prevede un punteggio da 0 a 5 ottenuto, ottenuto rispondendo alle seguenti domande:

- lo studio viene descritto come randomizzato ? (1=si;0=no)
- lo studio viene descritto come doppio cieco ? (1=si;0=no)
- esiste una descrizione di coloro che si sono ritirati o che hanno abbandonato lo studio? (1=si;0=no)
- Il metodo della randomizzazione è stato ben descritto ed è appropriato ? (1=si;0=no)
- Il metodo del doppio cieco è stato ben descritto ed è appropriato ? (1=si;0=no)

Viene dedotto un punto ciascuno se la randomizzazione o il mascheramento sono risultati inappropriati.

**Eventi considerati:** a casa: effetti sullo score dei sintomi e percezione dell'efficacia da parte dei genitori; in PS: necessità di terapia aggiuntiva, effetti sulla frequenza respiratoria, sull'ossigenazione, risposta clinica osservata; in ospedale: effetti sullo score dei sintomi, sull'ossigenazione, sulla durata del ricovero.

## PRINCIPALI RISULTATI

Sono stati inclusi nella Revisione Sistemica 6 studi [2 eseguiti in PS (130 pazienti in totale), 3 in ospedale (168 pazienti in totale), 1 in ambulatorio (23 pazienti)]. 1 trial ha reclutato 79 bambini esclusivamente di età < 1 anno. 1 studio ha incluso pazienti esterni trattati regolarmente con ipatropium per 2 mesi. Complessivamente la loro qualità metodologica è risultata varia (due studi hanno ottenuto un punteggio di Jadad di 5, due uno score di 2, uno di 3 e uno è risultato non valutabile).

### I dosaggi e le modalità di somministrazione impiegati

In 1 studio eseguito a domicilio<sup>2</sup> (23 pazienti) sono stati confrontati 20 mg di DSCG, 250 µgr di ipatropium, 2 ml di acqua per 3/die tramite nebulizzatore per 2 mesi; nel II<sup>3</sup> (28 pazienti ospedalizzati) sono stati confrontati ipatropium 60 µgr, fenoterolo o placebo somministrati ogni ora per 4 ore mediante spacer; nel III<sup>4</sup> (79 bambini ricoverati, età 1-11 mesi) sono stati confrontati 5 diversi tipi di trattamento: fenoterolo nebulizzato + ipatropium; fenoterolo nebulizzato, fenoterolo orale + prednisolone orale o desametasone im/ev; fenoterolo orale + aminofillina orale o ev + steroidi ev o orali; soluzione fisiologica per aerosol per 24 ore; nel IV<sup>5</sup>, (61 bambini in PS) fenoterolo X aerosol, fenoterolo + ipatropium tramite nebulizzatore a ultrasuoni per 1 singola volta; nel V<sup>6</sup>, (69 bambini in PS) salbutamolo 0.15 mg/kg + ipatropium 250 µgr, salbutamolo 0.15 mg/kg + placebo di soluz fisiol per 2 volte tramite nebulizzatore, a distanza di un'ora l'una dall'altra; nel VI<sup>7</sup> (62 bambini ricoverati) salbutamolo 0.15 mg/kg + placebo, placebo + ipatropium 125 o 250 µgr, placebo ogni 4 ore X 3 gg.

### A casa

Nell'unico studio eseguito a domicilio<sup>2</sup> il trattamento con ipatropium nebulizzato per 2 mesi in pazienti con wheezing ricorrente è stato considerato dai genitori dei bambini trattati più efficace dell'acqua nebulizzata, ma non ha determinato rispetto a questa un significativo miglioramento dei sintomi, come riportato dagli stessi genitori sul diario clinico (*Tabella 1*).

### In PS

I due studi non includevano il placebo<sup>5,6</sup>: nel primo, l'utilizzo dell'ipatropium in aggiunta ai beta2 agonisti ha indotto una significativa riduzione del numero di pazienti che richiedevano una terapia aggiuntiva dopo 45' rispetto a coloro che assumevano solo beta 2. Nel secondo non venne trovata invece alcuna differenza fra il gruppo salbutamolo + ipatropium e quello salbutamolo per quanto riguarda la percentuale di risposta "eccellente" al trattamento, le modifiche della frequenza respiratoria o del miglioramento della saturazione di ossigeno (*Tabella 1*).

### In ospedale

Un singolo studio<sup>7</sup> ha confrontato l'ipatropium da solo vs placebo, non riscontrando nessuna significativa riduzione nella durata del ricovero. In Mallol b et al.<sup>4</sup> il tempo di degenza non si è abbreviato neppure quando l'ipatropium veniva aggiunto ai beta2 agonisti, rispetto ai beta 2 agonisti usati da soli: gli autori in questo caso hanno però documentato una diminuzione significativa del numero di pazienti che non presentavano un miglioramento del loro score clinico a 24 ore. Questo trial è l'unico ad aver arruolato pazienti di età esclusivamente < 1 anno, ma è però di scarsa qualità metodologica per considerare robuste le sue conclusioni (*Tabella 1*).

**Tabella 1.** Confronto ipatropium vs placebo\* o ipatropium + beta agonista vs beta agonista\*\*

Evento	n. studi	Genere	Odds Ratio (IC95%)
<b>A casa</b>			
Valutazione favorevole dei genitori	1* Henry 1984	crossover	0.15 (0.04 a 0.64)
Miglioramento dei sintomi	1* Henry 1984	crossover	0.60 (da 0.19 a 1.88)
<b>In PS</b>			
Necessità di terapia aggiuntiva dopo 45'	1** Naspitz 1992	parallelo	0.22 (da 0.08 a 0.61)

			<b>Differenza media ponderata</b>
Frequenza respiratoria	1** Schuh 1992	parallelo	-2.00 (da -6.77 a 2.77)
Saturazione di ossigeno	1** Schuh 1992	parallelo	0.08 (da -0.84 a 1.00)
<b>OR (IC95%)</b>			
Risposta eccellente	1** Schuh 1992	parallelo	0.96 (da 0.32 a 2.47)
<b>In ospedale</b>			
			<b>Differenza media ponderata</b>
Durata del ricovero in gg	1* Wang 1992	parallelo	-0.40 (da -1.41 a 0.61)
Durata del ricovero in gg	2 Wang 1992** Mallol 1987b	parallelo	0.29 (da -0.38 a 0.95)
OR (IC95)			
Mancato miglioramento dello score clinico a 24h	1 Mallol 1987b	parallelo	0.06 (da 0.01 a 0.023)

## CONCLUSIONI

Non esiste sufficiente evidenza per supportare l'uso acritico della terapia anticolinergica inalatoria nel bambino con wheezing ricorrente, anche se i genitori che la somministrano a casa sembrano in grado di identificare qualche beneficio.

## COMMENTO

Gli anticolinergici sono una classe di farmaci che viene utilizzata per trattare gli episodi di broncospasmo anche nel bambino dei primi anni vita, ma questa RS ha documentato come a sostegno di questa condotta ci siano in verità pochi studi e poca evidenza di una loro reale efficacia clinica: in fase acuta, in ospedale l'ipatropium da solo o con i beta 2 non accorcia la durata del ricovero, anche se l'associazione rispetto ai beta 2 da soli diminuisce il numero di coloro che non migliorano i sintomi dopo 24 ore; anche in PS l'aggiunta dell'anticolinergico al salbutamolo non sembra portare vantaggi particolari. A domicilio quando l'anticolinergico è stato usato come terapia regolare per 2 mesi non si è avuto, rispetto all'acqua distillata, alcun miglioramento dello score dei sintomi anche se i genitori avvertivano dei benefici<sup>2</sup>.

Gli **studi esaminati** presentano comunque diversi limiti per poter giungere ad una conclusione definitiva:

1) molti dei piccoli pazienti con wheezing erano affetti da bronchiolite acuta, la cui presenza ha rappresentato un fattore confondente; 2) la numerosità campionaria della maggior parte dei trial era troppo scarsa per poter identificare una differenza clinicamente rilevante; 3) pochi sono gli studi che prevedevano il confronto con il placebo; 4) solo la metà degli studi inclusi erano di buona qualità metodologica; 5) altri fattori che possono aver influenzato i risultati sono l'aver arruolato bambini con storia familiare di atopia o che erano stati sottoposti a fumo passivo: sappiamo ormai da tempo che esistono differenti fenotipi di wheezing ricorrente, che rispondono in modo diverso al trattamento farmacologico; 6) non abbiamo a disposizione un'esito obiettivo adeguato per misurare con precisione la risposta alla broncodilatazione nei bambini piccoli: i sintomi clinici e i segni dipendono troppo dal giudizio individuale dell'investigatore per essere affidabili; 7) in un caso<sup>2</sup> il trattamento attivo è stato confrontato con l'acqua distillata somministrata per aerosol, che potrebbe aver provocato una broncoostruzione.

## Bibliografia

1. Everard ML, Bara A, Kurian M, N'Diaye TM, Duchrame F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3) CD001279.
2. Henry RL, Hiller EJ, Milner AD, Hodges IG, Stokes GM. Nebulised ipatropium bromide and sodium cromoglycate in the first two years of life. Arch Dis Child 1984;59(1):54-7.
3. Mallol J, Barrueto L, Girardi G, Toro O. Bronchodilator effect of fenoterol and ipatropium bromide in infants with acute wheezing: use of MDI with a spacer device. Pediatr Pulmonol 1987;3(5):352-6.
4. Mallol J, Barrueto L, Girardi G, Munoz R, Puppo H, Ulloa V. Use of nebulized bronchodilators in infants under 1 year of age: analysis of four forms of therapy. Pediatr Pulmonol 1987;3(5):298-303.
5. Naspitz CK, Sole D. Treatment of acute wheezing and dyspnea attacks in children under 2 years old: inhalation of fenoterol plus ipatropium bromide versus fenoterol. Journal of asthma 1992;29(4):253-8.
6. Schuh S, Johnson D, Canny G, Reisman J, Shields M, Kovesi T. Efficacy of adding nebulized ipatropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. Pediatrics 1992;90(6):920-3.
7. Wang EE, Milner R, Allen U, Mai H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. Arch Dis Child 1992;67(3):289-93.

