

Il Salbutamolo riduce alcuni eventi avversi respiratori in corso di anestesia per tonsillectomia

von Ungern-Sternberg BS, Sommerfield D, Slevin L, et al.

Effect of Albuterol Premedication vs Placebo on the Occurrence of Respiratory Adverse Events in Children Undergoing Tonsillectomies. The REACT Randomized Clinical Trial

JAMA Pediatr. 2019;173(6):527-533

Il rischio di effetti avversi respiratori perioperatori (PRAE) nei bambini è elevato, particolarmente per gli interventi di tonsillectomia e in presenza di apnee ostruttive nel sonno (OSA), con conseguenze pericolose. Questo studio australiano in triplo cieco ha valutato se la premedicazione con salbutamolo inalatorio in bambini sottoposti a tonsillectomia elettiva portasse a una riduzione dell'incidenza complessiva di PRAE. Il 47.9% dei bambini del gruppo controllo vs il 27.8% del gruppo salbutamolo ha presentato PRAE; le differenze più significative riguardavano laringospasmo, tosse e desaturazione. Lo studio è metodologicamente ben fatto; la scelta di un outcome composito porta a un più elevato numero di effetti avversi registrati rispetto ad altri studi, e l'inclusione di sintomi spesso lievi e consequenziali.

Salbutamol reduces some respiratory adverse events during anesthesia for tonsillectomy

The risk of perioperative adverse effects (PRAE) in children with obstructive sleep apnea (OSA) undergoing tonsillectomy is high, with dangerous consequences. This triple blind Australian study evaluates if premedication with inhaled salbutamol in children undergoing elective tonsillectomy reduces the total incidence of PRAE. 47.9% of children of the control group vs 27.8% of children of the salbutamol group had PRAE. The most statistically significant differences regarded laryngospasm, cough and desaturation. This study is methodologically well done; the choice of a composite outcome leads to a higher number of adverse effects than other studies, and the inclusion of often mild and consequential symptoms.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Determinare attraverso un RCT a triplo cieco se la premedicazione con salbutamolo per via inalatoria diminuisca il rischio di complicazioni respiratorie peri-operatorie in bambini sottoposti ad anestesia per tonsillectomia (REACT study: Reducing Anesthetic Complications in Children Undergoing Tonsillectomies).

Popolazione

Lo studio ha arruolato i bambini 0-8 anni, candidati a tonsillectomia elettiva con o senza adenoidectomia, drenaggio transtimpanico, cauterizzazione dei turbinati inferiori, o a esame dell'orecchio in anestesia generale, in un centro pediatrico ospedaliero di terzo livello australiano (Perth Children's Hospital). Criteri di esclusione erano: malattia cardiopolmonare nota (cardiopatia

congenita non corretta, ipertensione polmonare primaria o secondaria, tumori, malattie polmonari strutturali), uso in pre-anestesia di farmaci per la sedazione (midazolam, clonidina), presenza di vie aeree difficili o malformazione toracica. Durante la valutazione preoperatoria, i pazienti sono stati indagati per la presenza o assenza di apnee ostruttive del sonno (OSA), e dei comuni fattori di rischio per eventi avversi respiratori perioperatori (infezione recente delle vie respiratorie; respiro sibilante 3 o più volte negli ultimi 12 mesi; respiro sibilante durante l'esercizio fisico; precedente asma; tosse secca notturna persistente; febbre da fieno; eczema; esposizione al fumo passivo e storia familiare di asma, eczema o febbre da fieno).

Intervento

Somministrazione di due puff di salbutamolo (200 microgrammi) con distanziatore venti minuti prima dell'intervento chirurgico.

Controllo

Somministrazione di due puff di placebo (200 microgrammi di un propellente idrofluoroalcano, HFA-134a) con analoga tempistica.

Outcome / Esiti

L'outcome primario era l'incidenza complessiva di eventi avversi respiratori perioperatori: laringospasmo, broncospasmo, saturazione di ossigeno <95%, ostruzione delle vie respiratorie, tosse importante, stridore respiratorio. Outcome secondari sono stati considerati le incidenze dei singoli eventi avversi anche in rapporto al grado di severità delle apnee notturne.

Tempo

Lo studio è stato condotto in tre anni, da luglio 2014 a maggio 2017. Il follow-up è durato fino all'uscita dalla unità di osservazione anestesologica post-operatoria.

Risultati principali

Sono stati arruolati 484 bambini con età media di 5.6 anni. 5 partecipanti sono stati esclusi dallo studio per annullamento dell'intervento chirurgico (2 bambini) o per l'uso di sedazione (3 bambini): le misurazioni sono state effettuate sui rimanenti 479 bambini. Le complicazioni respiratorie post-operatorie si sono verificate in 67 dei 241 bambini cui era stato somministrato

il salbutamolo (27.8%), contro i 114 su 238 del gruppo placebo (47.9%). Il rischio di complicanze per i bambini sottoposti a placebo era maggiore di quasi tre volte (OR 2.8; IC 95% 1.9, 4.2; $p < 0.01$). La differenza resta significativa anche dopo l'aggiustamento secondo un modello di regressione logistica binaria. La diminuzione degli effetti avversi era maggiormente significativa nei casi di laringospasmo: 28 (11.8%) vs 12 (5.0%); $p = 0.009$, tosse: 79 (33.2%) vs 27 (11.2%); $p < 0.001$ e desaturazione di ossigeno: 54 (22,7%) vs 36 (14.9%); $p = 0.03$, mentre non risultava significativa nei casi di broncospasmo: 1 (0.4%) vs 2 (0.8 %); $p = 0.56$ ostruzione delle vie aeree: 21 (87.7%) vs 31 (13%); $p = 0.13$ e stridore: 11 (4.6%) vs 13 (5.5%); $p = 0.65$. La gravità delle OSA e l'impiego di tubo endotracheale erano significativamente associati a un rischio aumentato di effetti avversi.

Conclusioni

La premedicazione con salbutamolo prima dell'anestesia generale per tonsillectomia, ha determinato una riduzione clinicamente significativa del numero di eventi avversi respiratori perioperatori rispetto al numero degli eventi avversi occorsi nei bambini che hanno ricevuto placebo. La premedicazione con salbutamolo deve essere presa in considerazione per i bambini sottoposti a tonsillectomia in anestesia generale.

Altri studi sull'argomento

Gli effetti avversi perioperatori (laringospasmo, tosse, desaturazione di ossigeno $< 95\%$) riportati dagli autori sono molto elevati (fino quasi il 50%) e non sono confrontabili con altri studi in letteratura, dai quali emergono delle percentuali molto più basse, che al massimo arrivano al 20% [1-3]. Non esistono a nostra conoscenza delle revisioni sistematiche su questo tema, ma solo degli RCT, non specificamente rivolti alla chirurgia ORL, i cui risultati sono ad oggi contrastanti. Citiamo uno studio del 2009 che aveva evidenziato l'utilità di una premedicazione con salbutamolo per ridurre le complicanze respiratorie negli interventi chirurgici nei bambini, e un più recente studio randomizzato pubblicato nel 2017 su 462 bambini sottoposti ad interventi chirurgici che non aveva confermato questa utilità [4, 5].

Che cosa aggiunge questo studio

Questi risultati contrastano con quelli di studi precedenti che non avevano dimostrato benefici dell'utilizzo di salbutamolo per la prevenzione di eventi avversi respiratori perioperatori nei bambini.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: si tratta di un RCT di buona qualità metodologica (punteggio 5 nella scala di Jadad); la randomizzazione è stata generata in modo adeguato, la cecità ha riguardato tutti gli operatori coinvolti, i persi al follow-up sono limitati. L'analisi è stata effettuata per intention to treat. È stata effettuata un'analisi per fattori confondenti: età, peso, altezza, stato anestesilogico

(secondo American Society of Anesthesiologists), modalità di induzione dell'anestesia e numero di fattori di rischio. È stata inoltre eseguita un'analisi post-hoc su outcome secondari per esplorare le differenze nell'incidenza di ogni effetto avverso tra i gruppi di trattamento, e l'effetto della presenza e gravità di OSA sull'incidenza degli effetti avversi.

Esiti: gli esiti sono ben descritti, ma solo in parte importanti: la scelta di un outcome composito, che comprende gli effetti avversi respiratori perioperatori di variabile gravità, potrebbe aver sovrastimato l'effettivo tasso di incidenza. Inoltre come anche segnalato dagli autori, non si può escludere una variabilità operatore dipendente nella diagnosi degli effetti avversi respiratori. Lo stato di OSA è stato valutato da un anestesista sulla base della storia clinica e non sulla base della polisonnografia.

Conflitto di interesse: tre autori hanno dichiarato di aver ricevuto fondi da Perth Children's Hospital (PCH) Foundation e Australia and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA) che hanno anche finanziato lo studio, senza alcun ruolo nella sua realizzazione.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione sottoposta a tonsillectomia elettiva è verosimilmente simile in Italia; da verificare se anche da noi la percentuale di soggetti con fattori di rischio sia così elevata o non dipenda dalla selezione legata alla specificità del centro di reclutamento.

Tipo di intervento: l'intervento è tecnicamente realizzabile anche in Italia; mancano tuttavia evidenze di un beneficio.

Il tipo di outcome selezionato (cumulativo di tutte le complicanze possibili) e il riscontro di una significatività dell'intervento solo nei soggetti con OSA moderato o severo, e non nei soggetti con OSA lieve o assente, non permettono di sostenere le conclusioni degli autori sull'utilità dell'intervento proposto in tutti i bambini sottoposti ad anestesia per intervento di tonsillectomia

1. Orestes MI, Lander L, Verghese S, Shah RK. Incidence of laryngospasm and bronchospasm in pediatric adenotonsillectomy. *Laryngoscope*. 2012;122(2):425-8.
2. De Luca Canto G, Pachêco-Pereira C, Aydinov S et al. Adenotonsillectomy Complications: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(4):702-18.
3. Saur JS, Brietzke SE. Polysomnography results versus clinical factors to predict post-operative respiratory complications following pediatric adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;98:136-142.
4. von Ungern-Sternberg BS, Habre W, Erb TO, Heaney M. Salbutamol premedication in children with a recent respiratory tract infection. *Paediatr Anaesth*. 2009;19(11):1064-9.
5. Ramgolam A, Hall GL, Sommerfield D et al. Premedication with salbutamol prior to surgery does not decrease the risk of perioperative respiratory adverse events in school-aged children. *Br J Anaesth*. 2017;119(1):150-157

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Vicenza:

Angela Pasinato, Roberto Gallo, Eleonora Benetti, Bruno Ruffato, Walter Spanevello, Daniela Sambugaro, Fabrizio Fusco, Nicoletta Faggian, Massimo Ronconi.