Desametasone diminuisce vomito ma aumenta sanguinamento dopo tonsillectomia

Data 01 ottobre 2009
Categoria pediatria

In bambini sottoposti a tonsillectomia, il desametasone diminuisce in modo statisticamente significativo e dose-dipendente l'incidenza di nausea e vomito ma si associa un significativo aumento del rischio di sanguinamento post-operatorio.

La tonsillectomia è una delle procedure chirurgiche più frequentemente eseguite nei bambini. Le complicazioni comuni sono la nausea ed il vomito postoperatorio (PostOperative Nausea and Vomiting: PONV), il dolore ed il sanguinamento. Gli antinfiammatori non steroidei (FANS) sono farmaci largamente utilizzati per la loro efficacia antidolorifica e l'assenza di effetti emetici, presenti invece in caso di uso di oppioidi. Tuttavia, i FANS, a causa dell'effetto antiaggregante piastrinico, possono aumentare il rischio di sanguinamento.
Il desametasone viene comunemente utilizzato come antiemetico in ambito chirurgico. A questo proposito, un gruppo di esperti ha raccomandato l'uso di desametasone, da solo o in associazione, nella prevenzione del PONV in bambini ed adulti (Gan TJ et al; Society for Ambulatory Anesthesia. Anesth Analg 2007; 105: 1615-1628). È stato suggerito che, soprattutto nei bambini sottoposti a tonsillectomia, l'uso di desametasone è utile per il suo effetto antiemetico ma anche analgesico, unitamente a scarsi effetti collaterali ed a un basso costo.
Alla luce di queste osservazioni, l'uso di desametasone dopo tonsillectomia è diventato una pratica routinaria in molte strutture ospedaliere. Tuttavia, nella prevenzione dei sintomi da PONV da tonsillectomia nei bambini, il profilo dose-risposta e di tossicità nei bambini non sono stati ancora chiariti.
Al fine di valutare questi aspetti è stato condotto questo studio clinico randomizzato, controllato versus placebo, dose-finding che, tuttavia, è stato precocemente interrotto per ragioni di sicurezza.

I partecipanti allo studio sono stati reclutati presso la Clinica Universitaria di Ginevra. Sono stati considerati arruolabili pazienti fra i 2 ed i 17 anni, con l'indicazione alla tonsillectomia per tonsilliti ricorrenti o per apnea notturna. Criteri di esclusione sono stati: allergia o ipersensibilità al desametasone, recente (<1 mese) terapia con steroidi o immunoterapia, ritardo mentale, terapia antiemetica 24 ore prima l'intervento, presenza di diabete, vaccinazioni o varicella nel mese precedente. In accordo con le linee guida, non sono stati eseguiti test per valutare l'eventuale presenza di disordini della coagulazione. Non sono stati considerati eleggibili pazienti con un anamnesi familiare positiva per coagulopatie o in trattamento con aspirina, FANS o altri farmaci che interferiscono con la coagulazione.

L'end point primario era definire la relazione dose-effetto del desametasone nel prevenire il PONV a 24 ore. L'end point secondario era la valutazione della potenziale efficacia analgesica del desametasone. Le scale di valutazione del dolore utilizzate (in accordo con la capacità di comprensione e con l'età del bambino) erano: la VAS (Visual Analogic Scale: da 0 a 10 punti), la rFP (revised Faces Pain scale: da 0 a 10) e la CHEOPS (Children of Eastern Ontario Pain Scale: da 4 a 13).
Gli episodi di sanguinamento sono stati suddivisi in 3 categorie: 1) sanguinamento che provocava un nuovo ricovero, ma senza segni di sanguinamento in atto al momento della visita medica; 2) nuovo ricovero, con evidenza di sanguinamento alla visita medica, ma senza bisogno di un nuovo intervento chirurgico; 3) intervento chirurgico di emergenza dovuto al sanguinamento.

I bambini sono stati randomizzati in 4 gruppi: placebo, 0.05, 0.15, 0.5 mg/kg di desametasone endovena, dopo induzione dell'anestesia. Dopo l'intervento chirurgico, tutti i bambini hanno ricevuto come analgesico 0.03 mg/kg di morfina; nel periodo post-operatorio, l'analgesia è stata mantenuta con l'associazione paracetamolo (dose massima giornaliera 50 mg/kg)-codeina per via orale o rettale. In caso di analgesia inadeguata, poteva essere somministrato ibuprofene (dose massima giornaliera 30 mg/kg). I pazienti sono stati dimessi il giorno successivo all'intervento con una terapia analgesica domiciliare uguale a quella effettuata durante il ricovero ospedaliero.

In seguito all'arruolamento di 200 pazienti, è stata condotta un analisi ad interim i cui risultati hanno rilevato un sorprendente aumento del numero di emorragie postoperatorie, con conseguente trasferimento dei pazienti dall'Unità di otorinolaringoiatria a quella di chirurgia testa-collo.
L'analisi ha dimostrato un effetto antiemetico del desametasone, dose-dipendente e statisticamente significativo a 24 ore. In seguito a queste osservazioni, lo studio è stato terminato anticipatamente. La decisione è stata presa basandosi su diversi aspetti: l'età dei partecipanti, il fatto che l'emorragia post-tonsillectomia è un potenziale evento avverso grave, l'analisi ad interim ha permesso di osservare dei risultati già statisticamente significativi e che sono disponibili farmaci alternativi al desametasone, che non è quindi classificabile come farmaco fondamentale.

Nel periodo febbraio 2005-dicembre 2007 sono stati arruolati e randomizzati 215 bambini a placebo (n=54) o desametasone, rispettivamente 0.05 mg/kg (n=54), 0.15 mg/kg (n=54) e 0.5 mg/kg (n=53). Due bambini sono usciti dallo studio per problemi relativi all'intervento chirurgico, mentre 6 sono stati persi al follow-up. Nelle 24 ore successive all'intervento chirurgico, 24 bambini dei 54 del gruppo placebo hanno avuto almeno un episodio di PONV (44; CI 95%% 31-59%), così come 20 bambini dei 53 del gruppo desametasone 0.05 mg/kg (38%; 25-52%), 13 bambini dei 54 del gruppo desametasone 0.15 mg/kg (24%; 13-38%) e 6 bambini dei 52 del gruppo desametasone 0.5 mg/kg (12%; 4-23%).

La riduzione dell'incidenza di PONV è stata statisticamente significativa nei gruppi di pazienti che hanno ricevuto desametasone, in modo dose-dipendente ($p < 0.001$). Per quanto riguarda l'analgesia, nelle prime 24 ore post-operatorie, i pazienti dei gruppi che hanno ricevuto desametasone hanno richiesto meno ibuprofene rispetto al gruppo placebo, in modo statisticamente significativo e non dipendente dal dosaggio di desametasone, mentre non si sono osservate differenze per quanto riguarda la somministrazione di morfina.
Altri parametri clinici, quali la glicemia al termine dell'intervento chirurgico, la qualità del sonno nella prima notte post-intervento, la richiesta assistenziale nel decorso post-operatorio, il tempo necessario prima di riprendere ad alimentarsi e il numero dei bambini che ha richiesto terapia antibiotica sono stati sovrapponibili nei diversi gruppi. Gli episodi di sanguinamento sono stati monitorati per i 10 giorni successivi alla tonsillectomia ed è stato osservato almeno un episodio di sanguinamento post-operatorio in 2 bambini del gruppo placebo (4%), in 6 bambini del gruppo desametasone 0.05 mg/kg (11%), in 2 bambini del gruppo desametasone 0.15 mg/kg (4%) e 6 bambini del gruppo desametasone 0.5 mg/kg (24%). L'analisi statistica ha dimostrato che la dose più elevata di desametasone era associata ad un più elevato rischio di sanguinamento post-operatorio in modo statisticamente significativo. Gli otto bambini che hanno richiesto un nuovo intervento chirurgico a causa dell'emorragia erano stati tutti trattati con desametasone (3 con la dose da 0.05 mg/kg, 1 con 0.15 mg/kg, 4 con 0.5 mg/kg).

Contrariamente alle linee guida dell'Associazione degli Anestesisti Pediatrici inglesi, che indicano che il desametasone 0.15 mg/kg induce una buona riduzione del PONV senza effetti collaterali, le conclusioni degli autori sono che, a fronte della riduzione dose-dipendente di episodi di PONV dopo tonsillectomia e dell'uso di ibuprofene nell'analgesia post-operatoria, l'uso di desametasone è associato ad un significativo aumento del rischio di sanguinamento post-operatorio.

Questa osservazione è stata inaspettata, anche se altri studi avevano suggerito un'associazione tra esposizione a steroidi e aumento del rischio di sanguinamento dopo tonsillectomia. Altri studi avevano tuttavia dimostrato che l'uso di desametasone dopo tonsillectomia non aumentava il rischio di sanguinamento, limitando pero il follow-up alle 24 ore successive all'intervento e non per 10 giorni come nello studio qui presentato.
Pur prendendo in considerazione fattori confondenti quali, per esempio, le condizioni basali (peraltro sovrapponibili nei diversi gruppi), le diverse tecniche chirurgiche utilizzate, gli autori hanno confermato i risultati ottenuti. Infine, non si può escludere che i bambini che hanno avuto sanguinamento avessero delle coagulopatie non diagnosticate, poichè non sono stati eseguiti test ematochimici di questo genere.
Gli autori ipotizzano diverse spiegazioni sulla causa dell'aumento di sanguinamento, la più convincente delle quali prende in considerazione il fatto che i glucocorticoidi rallentano i processi di riparazione delle ferite. L'escissione delle tonsille crea una ferita che si ripara spontaneamente; il desametasone potrebbe quindi provocare sanguinamento, rallentando proprio questo processo di riparazione, favorito anche dalla notevole vascolarizzazione dell'area in oggetto.

In conclusione, in bambini sottoposti a tonsillectomia, il desametasone diminuisce in modo statisticamente significativo e dose-dipendente l'incidenza di PONV. Il desametasone riduce anche l'uso di ibuprofene nell'analgesia post-operatoria, tuttavia i dati presentati in questo studio dimostrano che questo steroide è associato ad un significativo aumento del rischio di sanguinamento post-operatorio.

Conflitto di interesse

Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche.

Dottoresse Laura Franceschini e Francesca Parini

Riferimento bibliografico

Czarnetzki C et al. Dexametasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children. JAMA 2008; 300: 2621-30.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]