

Newsletter pediatrica. La sorveglianza della letteratura per il pediatra.

Bollettino bimestrale
Newsletter pediatrica 2006; n° 13 (Volume 3): pag. 31-46

Su questo numero

Presentazione	pag. 32
Letteratura primaria	
Efficacia e sicurezza del trattamento antifebbrile realizzato con due farmaci alternati	pag. 33
È davvero utile la profilassi antibiotica dopo pielonefrite nei bambini con RVU?	pag. 34
Screening per il ritardo del linguaggio in età prescolare nell'ambito delle cure primarie	pag. 36
Segni precoci di malattia meningococcica	pag. 37
Esposizione al sole in età pediatrica e rischio di melanoma	pag. 38
Performance di criteri clinici per la valutazione dei pazienti con trauma cranico chiuso	pag. 39
Rischio di condizioni patologiche intracraniche dopo convulsione febbrile complessa	pag. 40
Infezione non primaria da citomegalovirus e deficit uditivo	pag. 40
Utilizzo del tabacco negli adolescenti	pag. 41
Diagnosi ritardata nella palatoschisi senza labioschisi	pag. 42
In breve	pag. 44
Cochrane Database of Systematic Review. Il 2° aggiornamento del 2006	pag. 46

La distribuzione della newsletter è limitata ai soci ACP e al personale dell'IRCCS Burlo Garofolo ed avviene per posta elettronica. Per riceverla è necessario iscriversi al servizio inviando una e-mail all'indirizzo newsletter@csbonlus.org con oggetto "Conferma newsletter" e specificando:

- 1) Nome, cognome, città e professione (pediatra di famiglia, ospedaliero, ecc)
- 2) Il numero/i della newsletter ricevuto/i e se interessano gli eventuali arretrati.

Tale e-mail va inviata **una volta sola** in occasione della prima iscrizione al servizio. La newsletter sarà successivamente inviata in automatico agli iscritti.

Gli arretrati sono disponibili sul sito www.csbonlus.org, nella sezione Risorse (**vedi**).

Per corrispondenza:

Luca Ronfani, e-mail: ronfani@burlo.trieste.it, tel. e fax 040 3785401

Anna Macaluso, e-mail: newsletter@csbonlus.org, tel: 040 3220447, fax : 040 3224842

Allegato.

Nello studio NEXUS II, descritto all'interno della newsletter alle pagine 39-40, 138 pazienti/1666 studiati presentavano alla TAC (gold standard) una lesione intracranica importante (ICI). Lo strumento NEXUS II ha consentito di identificare correttamente 136 di questi pazienti (veri positivi). Lo strumento ha consentito di classificare correttamente 230 bambini come a basso rischio (veri negativi).

Grazie a questi numeri possiamo costruire la tabella 2x2 che ci consente di calcolare sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP) e valore predittivo negativo (VPN).

In questa prima tabella sono riportati i dati conosciuti:

	ICI		
	SI	NO	
NEXUS II positivo*	136		
NEXUS II negativo		230	
	138		1666

* Il NEXUS II è stato considerato positivo in presenza di almeno 1 dei 7 criteri clinici descritti nella newsletter.

Dai dati a disposizione possiamo ricavarci i valori mancanti:

	ICI		
	SI	NO	
NEXUS II positivo	136	1298	1434
NEXUS II negativo	2	230	232
	138	1528	1666

La tabella sottostante ricorda il significato dei numeri riportati nelle diverse caselle:

	ICI		
	SI	NO	
NEXUS II positivo	VP	FP	Tot test positivo
NEXUS II negativo	FN	VN	Tot test negativo
	Tot malati	Totale non malati	Tot popolazione

VP = veri positivi;

FN = falsi negativi;

FP = falsi positivi;

VN = veri negativi

La **sensibilità** è la probabilità che il test sia **POSITIVO** in caso di effettiva **MALATTIA** (definita dal gold standard, in questo caso dalla positività alla TAC) e quindi sarà uguale a

Sensibilità = $VP / \text{tot malati} = 136 / 138 = 98,6\%$

Sensibilità alta = pochi falsi negativi

La **specificità** è la probabilità che il test sia **NEGATIVO** in caso di effettiva **NON MALATTIA** (definita dalla negatività della TAC) e quindi sarà uguale a

Specificità = $VN / \text{tot non malati} = 230 / 1528 = 15\%$

Specificità alta = pochi falsi positivi

	ICI		
	SI	NO	
NEXUS II positivo	VP	FP	Tot test positivo
NEXUS II negativo	FN	VN	Tot test negativo
	Tot malati	Totale non malati	Tot popolazione

Il **valore predittivo positivo** è la probabilità di **ESSERE MALATI** in caso di test (NEXUS II) **POSITIVO** e sarà quindi uguale a

$$VPP = VP/\text{tot test positivo} = 136/1434 = 9\%$$

Il VPP è influenzato dai FP

Il **valore predittivo negativo** è la probabilità di **NON ESSERE MALATI** in caso di test (NEXUS II) **NEGATIVO** e sarà quindi uguale a

$$VPN = VN/\text{tot test negativo} = 230/232 = 99,1\%$$

Il VPN è influenzato dai FN

NB: la predittività è valida per il CAMPIONE RECLUTATO dallo studio NEXUS II, mentre può variare al variare della prevalenza di trauma nel MIO CAMPIONE.

I dati in nostro possesso ci consentono di concludere sullo strumento proposto (NEXUS II) che:

- in caso di test **NEGATIVO** abbiamo una probabilità elevatissima (99%) che il paziente non presenti ICI; i falsi negativi sono solo 2/232.
- in caso di test **POSITIVO** abbiamo invece una probabilità piuttosto bassa (9%) che il paziente presenti ICI. I falsi positivi sono infatti moltissimi (1298/1434).

Questo significa che se da un lato la negatività del test ci tranquillizza, dall'altra realizzeremo molte TAC inutili. Vista comunque la potenziale gravità della situazione che si vuole screenare sembra giusto mirare soprattutto ad un elevato VPN.

Allegato 1.

Risultati della Revisione sistematica su screening e interventi per il ritardo del linguaggio.

A cura del gruppo di lettura di Verona.

I risultati della revisione vengono presentati dagli autori seguendo una lista di domande chiave e presentando per ciascuna di esse l'analisi dei lavori selezionati.

Domanda 1. Gli screening per il ritardo del linguaggio portano ad un miglioramento del linguaggio stesso come pure di altri indici di salute valutati?

Non sono stati identificati studi che consentano di rispondere a questa domanda.

Domanda 2. Gli screening realizzati nell'ambito delle cure primarie sono in grado di identificare accuratamente i bambini da sottoporre a valutazione diagnostica e ad intervento?

Questa domanda è stata articolata in quattro sottodomande:

1) L'identificazione di fattori di rischio migliora lo screening? Non si sa. Sono stati identificati 9 studi su bambini di lingua inglese e 7 su bambini di lingua non inglese. Si tratta di studi di coorte, caso-controllo o trasversali. I fattori di rischio che con maggiore consistenza sono risultati essere associati con il ritardo di linguaggio sono l'anamnesi familiare positiva, il sesso maschile, alcuni fattori di rischio perinatali (prematùrità, parto distocico, basso peso alla nascita), il basso livello culturale dei genitori.

Il ruolo di questi fattori di rischio non è comunque chiaro. In particolare non è stata sviluppata o testata alcuna lista di specifici fattori di rischio utile a guidare il medico di base nella realizzazione di uno screening selettivo.

2) Quali sono le tecniche di screening e come differiscono per età?

3) Qual è l'accuratezza degli screening e come varia con l'età?

Sono stati identificati per rispondere a questi due quesiti 22 articoli che descrivono 24 tipi di tecniche di valutazione. Gli studi utilizzano diversi strumenti, standardizzati e non, alcuni dei quali non disegnati specificamente per propositi di screening. I risultati degli strumenti sono stati confrontati con diversi standard di riferimento ma non esiste alcun "gold standard" riconosciuto; questo rende difficile anche la comparazione tra i diversi strumenti di screening utilizzati. Gli studi vengono analizzati in relazione all'età dei bambini:

a) Per l'età 0 a 2 anni sono stati identificati 11 studi, 10 dei quali di buona qualità. I dati forniti hanno permesso di calcolare sensibilità (da 22% a 97%) e specificità (da 66% a 97%).

Quattro studi hanno riportato una specificità e sensibilità maggiore dell'80% usando questi test: Early language milestone scale, Language Development Survey, Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale.

b) Per l'età 2-3 anni sono stati usati test che hanno testato l'area espressiva e recettiva del linguaggio. 3 studi hanno anche studiato l'articolazione del linguaggio e 1 ha esplorato la sintassi e la fonologia. Sono stati identificati 10 studi, 8 dei quali di buona qualità.

Complessivamente la sensibilità dei test utilizzati variava dal 17 al 100% e la specificità dal 45 al 100%. Due studi hanno riportato una sensibilità e specificità superiore all'80% utilizzando il Levett-Muir Language Screening test e lo Screening Kit of Language Development.

Quest'ultimo ha in particolare riportato analoghi valori di specificità e sensibilità nelle varie fasce di età testate.

c) Per l'età 3-5 anni sono stati identificati 3 studi, di cui 2 di buona qualità, che riportavano valori di sensibilità dal 57 al 62% e specificità dall'80 al 95%.

Una revisione sistematica Cochrane sull'argomento (45 studi inclusi) ha ottenuto risultati simili mettendo in evidenza che gli studi di maggiore qualità tendono ad avere una più alta sensibilità e specificità anche se spesso vengono riportate alte frequenze di test falso-positivi e falso-negativi.

4) Quale è l'età migliore per uno screening e quale deve essere la frequenza? Non sono stati identificati studi che consentano di rispondere a questa domanda.

Domanda 3. Quali sono gli effetti avversi dello screening?

Non sono stati identificati studi che consentano di rispondere a questa domanda. Effetti potenzialmente avversi potrebbero derivare da risultati falso-positivi e falso-negativi, che sono frequenti, come abbiamo visto nel paragrafo precedente. La diagnosi di disturbo del linguaggio in un bambino altrimenti sano potrebbe etichettarlo e creare ansietà nella famiglia, mentre non identificare un bambino veramente disturbato potrebbe portare a un ritardo del linguaggio vero e proprio nonché a problemi di inserimento sociale.

Domanda 4. Che ruolo ha una maggiore sorveglianza dei medici di primo livello?

Non sono stati identificati studi che consentano di rispondere a questa domanda.

Domanda 5. Gli interventi per ritardo del linguaggio sono efficaci nel migliorarlo?

Sono stati analizzati 25 studi, 11 dei quali considerati di non buona qualità metodologica. In generale gli studi identificati reclutano un piccolo numero di pazienti (sono solo 4 gli studi con più di 50 pazienti), non considerano possibili fattori confondenti, utilizzano differenti metodi di valutazione e di intervento e misurano outcome diversi. Di conseguenza le conclusioni sull'efficacia sono limitate. Gli studi valutano l'effetto di terapie individuali o di gruppo somministrate dai genitori e/o dai medici. Le misure di esito vengono valutate in base a quanto riferito dai genitori e con l'utilizzo di scale standardizzate. Anche in questo caso i risultati sono presentati per età:

a) 0-2 anni: nessuno studio esamina in maniera esclusiva questa fascia di età. 1 lavoro, considerato di buona qualità, valuta 12 mesi di intervento su diverse aree linguistiche riportando un certo miglioramento per quanto riguarda la sfera recettiva, ma non osservando nessuna differenza per quanto riguarda gli outcome espressivi e la fonologia.

b) 2-3 anni: sono stati identificati 7 studi, di buona qualità, che hanno dimostrato un miglioramento nelle varie sfere del linguaggio grazie agli interventi realizzati.

c) 3-5 anni: sono stati identificati 7 studi di cui 5 hanno riportato buoni risultati, mentre 2 non hanno rilevato nessuna differenza tra il gruppo di intervento e il controllo.

Una revisione Cochrane sull'argomento (25 studi inclusi) ha concluso per l'efficacia degli interventi sulla fonologia e sul vocabolario, mentre minori sembrano gli effetti sull'aspetto recettivo. Per interventi di durata e intensità paragonabili non è stata osservata differenza tra quelli effettuati dai genitori e quelli effettuati da medici; l'interazione con coetanei senza problemi sembra avere un ruolo positivo.

Domanda 6. Gli interventi per ritardo del linguaggio sono efficaci per migliorare altri indici di salute?

Sono stati identificati 4 studi di cui 3 hanno evidenziato un miglioramento nella autostima e una migliore capacità di socializzazione e di gioco.

Domanda 7. Il miglioramento del linguaggio porta ad un miglioramento di altri esiti?

Non sono stati identificati studi che consentano di rispondere a questa domanda.

Domanda 8. Quali sono gli effetti avversi dell'intervento?

Non sono stati identificati studi che consentano di rispondere a questa domanda.

Cos'è la newsletter

- La newsletter nasce nel febbraio 2004 come strumento di aggiornamento per il pediatra di famiglia o ospedaliero generalista all'interno di una convenzione stipulata tra l'Associazione Culturale Pediatri (ACP) e il Centro per la Salute del Bambino (CSB).
- Dal febbraio 2005 partecipa alla sua produzione anche il Servizio di Epidemiologia e Biostatistica dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste.
- Vengono sorvegliate in maniera sistematica da un gruppo di pediatri di famiglia e ospedalieri le seguenti riviste:
 - Lancet
 - British Medical Journal (BMJ)
 - Journal of American Medical Association (JAMA)
 - New England Journal of Medicine
 - Archives of Diseases in Childhood (ADC)
 - Paediatrics
 - Journal of Pediatrics
 - Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine
 - Paediatric Infectious Disease Journal.
- Viene analizzata periodicamente la Cochrane Library per identificare revisioni sistematiche di possibile interesse per il pediatra.
- Ogni 2 mesi viene prodotto un bollettino distribuito via e-mail agli iscritti al servizio.

Istruzioni per l'uso

La newsletter è stata pensata per un utilizzo elettronico (direttamente da PC). Gli articoli selezionati vengono presentati con un riassunto dei principali risultati e con un breve commento; è presente un collegamento ipertestuale all'abstract e, dove possibile, al testo completo dell'articolo citato (la cui referenza viene comunque riportata alla fine di ciascun paragrafo). Cliccando sulle parti blu (CTRL + click in caso di Windows XP) dopo essersi collegati ad Internet si può dunque visualizzare abstract o testo completo.

[Torna all'indice](#)

Letteratura primaria

Efficacia e sicurezza del trattamento antifebbrile realizzato con due farmaci alternati.

Un RCT pubblicato su APAM ([vedi abstract](#)) affronta il tema dell'efficacia e sicurezza di un trattamento antifebbrile realizzato con la somministrazione alternata di due farmaci (paracetamolo e ibuprofene). Riportiamo di seguito la scheda dello studio e il nostro commento.

Obiettivo	Lo studio ha l'obiettivo di confrontare in bambini febbrili di età compresa tra 6 e 36 mesi gli effetti sulla febbre di una monoterapia con paracetamolo o ibuprofene rispetto ad una terapia con entrambi i farmaci somministrati alternativamente ogni 4 ore.
Setting	Lo studio è stato realizzato in Israele presso 3 centri di cure primarie.
Disegno	Si tratta di un RCT. La metodologia dello studio sembra buona: la randomizzazione è stata realizzata con PC, il nascondimento della sequenza generata è stato adeguatamente garantito (i genitori ricevevano le istruzioni in buste sigillate) come pure la cecità (la dose di partenza era somministrata usando due bottiglie identiche contrassegnate dalla sigla A e B, i medicinali per il trattamento a casa venivano consegnati dal farmacista ed erano etichettati a seconda del gruppo, il follow up era garantito da un medico "cieco" per il trattamento). Non è indicato se l'analisi sia stata realizzata per intention to treat (ITT).
Pazienti/Patologia	Sono stati arruolati bambini di 6-36 mesi giunti all'osservazione con una temperatura uguale o superiore a 38,4° rettili. Sono stati esclusi i bambini che non frequentavano l'asilo nido, che nei 10 giorni precedenti avevano assunto antibiotici o farmaci che potessero alterare la temperatura, che presentavano problemi epatici o renali.
Intervento	I bambini sono stati randomizzati in 3 gruppi: 1) il gruppo A riceveva ogni 6 ore paracetamolo (12,5 mg/kg/dose, max 50 mg/kg/die); 2) il gruppo B riceveva ogni 8 ore ibuprofene (5 mg/kg/dose, max 20 mg/kg/die); 3) il gruppo C riceveva ogni 4 ore in maniera alternata paracetamolo e ibuprofene. In ciascun gruppo al momento dell'arruolamento metà dei bambini riceveva una dose iniziale di attacco di paracetamolo (25 mg/Kg) e metà di ibuprofene (10 mg/Kg) con l'obiettivo di ridurre il tempo necessario al raggiungimento di una concentrazione ematica efficace del farmaco e di migliorare il grado di riduzione della febbre. I trattamenti sono stati realizzati per 3 giorni.
Outcomes misurati	Sono stati misurati dagli autori temperatura, stress/dolore, quantità di farmaco utilizzata, giornate di lavoro perse dai genitori, ricadute della febbre a 5 e 10 giorni dopo l'inizio del trattamento, numero di accessi al Pronto Soccorso entro 10 giorni dall'arruolamento, funzionalità renale ed epatica, sanguinamento intestinale, sindrome di Reye.
Follow up	È stato realizzato un follow up di 12 settimane. Le informazioni sullo stato dei bambini arruolati (febbre, dolore, ecc) sono state raccolte dai genitori tramite un diario giornaliero e attraverso un'intervista telefonica realizzata a 24 e 48 ore dall'ingresso nello studio. Al 3° giorno dall'arruolamento i genitori ricevevano la visita di un incaricato che raccoglieva le bottiglie di farmaco. Ulteriori visite venivano realizzate al 5° e al 10° giorno. Test di funzionalità renale ed epatica e ricerca di sangue occulto nelle feci sono stati realizzati al 3° e 5° giorno di follow-up e poi ogni 2 settimane fino alla fine del follow up. La perdita al follow up è stata limitata: 16/480 bambini (3%).
Principali risultati	Sono stati randomizzati 480 bambini (160 per gruppo). L'analisi della tabella 1 mostra che i tre gruppi sono confrontabili, non essendoci sostanziali differenze per quanto riguarda l'età, il fumo nei genitori, la presenza o meno di fratelli o il tipo di infezione che ha causato la febbre (nella maggior parte dei casi infezioni delle alte vie respiratorie). Visto che il tipo di farmaco (paracetamolo o ibuprofene) somministrato in ospedale come dose iniziale di attacco non ha comportato alcun effetto statistico sul risultato finale, i pazienti sono stati raggruppati e analizzati in base al trattamento ricevuto a casa. Nel gruppo con i due farmaci alternati rispetto agli altri due gruppi si è avuta una più rapida riduzione della temperatura, si è usato meno farmaco, i genitori sono rimasti assenti dal lavoro per meno giorni, i bambini hanno avuto meno dolore e a cinque giorni si sono avute meno ricadute. In particolare i risultati mettono in evidenza che la riduzione media della febbre è stata più rapida nei pazienti in trattamento con i due farmaci alternati già a partire dal primo giorno e che al terzo giorno la temperatura era di un grado più bassa in questo gruppo rispetto agli altri due (38,5 vs 39,3 del gruppo paracetamolo e 39,6 del gruppo ibuprofene). Non c'erano invece differenze nella temperatura media di partenza (in tutti i 3 gruppi superiore a 40°). Non ci sono stati effetti collaterali importanti ed in particolare non è stata messa in evidenza tossicità epatica o renale.

Conclusioni degli autori	Gli autori concludono che un trattamento alternato con paracetamolo e ibuprofene della durata di 3 giorni sembra essere più efficace ed altrettanto sicuro della monoterapia con i due farmaci.
---------------------------------	---

Abbiamo deciso di segnalare lo studio in quanto nel nostro lavoro quotidiano ci è capitato, in casi particolarmente difficili, di dover utilizzare un'associazione tra i due farmaci antipiretici descritti ed è confortante che ne venga confermata l'efficacia e soprattutto la sicurezza. Rispetto a questa vanno messi in evidenza due punti critici:

- 1) lo studio dimostra la sicurezza dell'associazione tra i due farmaci solo nel **breve periodo** (3 giorni di trattamento).
- 2) se la numerosità del campione studiato sembra adeguata per valutare le differenze tra i gruppi rispetto agli outcomes principali dello studio (ad esempio riduzione della febbre), non lo è altrettanto per identificare effetti collaterali rari. Questo è un problema comune alla gran parte dei RCT sui farmaci. Disegnare un RCT per studiare effetti collaterali rari (ad esempio con frequenza 1/1000) significherebbe reclutare alcune migliaia di pazienti e la cosa non è realizzabile. Questo tipo di valutazione è lasciata alle cosiddette sorveglianze post-marketing, studi di coorte su grossi numeri che vengono fatti seguire alle sperimentazioni cliniche più rigorose.

L'assenza di effetti collaterali importanti nello studio non ci può quindi lasciare completamente tranquilli. Ne sono consci anche gli autori che si soffermano su questo aspetto in discussione sottolineando alcuni aspetti di farmacocinetica. Il paracetamolo è metabolizzato dal fegato ma è escreto nelle urine. Visto che l'ibuprofene blocca la produzione delle prostaglandine renali e inibisce la produzione di glutatione, che detossifica i metaboliti tossici del paracetamolo, è in teoria possibile che, in un regime combinato, vi possa essere un accumulo di paracetamolo a livello della midollare del rene con conseguente tossicità renale. Questo non è avvenuto per i 160 bambini dello studio trattati con il doppio farmaco, ma valgono le considerazioni fatte al punto 2 sulla numerosità del campione reclutato.

La nostra conclusione è che, nella pratica, esistono delle situazioni cliniche in cui l'utilizzo in seconda istanza dell'ibuprofene trova un margine di possibile beneficio: ci riferiamo in particolare a quelle rare situazioni in cui dopo l'uso del paracetamolo (a dosaggio adeguato), a distanza di 1-2 ore persiste una sintomatologia dolorosa importante (modello otite) oppure una febbre particolarmente elevata che disturba il bambino. Riteniamo che questo utilizzo "al bisogno" sia diverso e molto più ragionevole rispetto ad un uso che contempli l'alternanza come regola (per approfondire il trattamento del dolore e della febbre nella pratica ambulatoriale vedi Medico e Bambino 2005;24(1):47-54). In caso di somministrazione alternata va comunque ben sottolineato ai genitori che l'utilizzo dell'associazione tra i due farmaci non è una cosa da fare di routine (ad ogni febbre) e per periodi superiori ai 3 giorni.

Referenze

Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic Treatment in Young Children With Fever: Acetaminophen, Ibuprofen, or Both Alternating in a Randomized, Double-blind Study. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:197-202.

[Torna all'indice](#)

È davvero utile la profilassi antibiotica dopo pielonefrite nei bambini con RVU?

Pediatrics pubblica un importante lavoro sul ruolo della profilassi antibiotica nella prevenzione delle recidive di infezione delle vie urinarie ([vedi abstract](#)).

Obiettivo	Lo studio si pone l'obiettivo di 1) valutare il ruolo del reflusso vescico-ureterale (VUR) nell'aumentare frequenza e gravità delle infezioni delle vie urinarie (IVU) e del danno parenchimale renale tra i pazienti con pielonefrite acuta e 2) determinare se la profilassi antibiotica riduce la frequenza e/o la gravità delle IVU e/o previene il danno parenchimale renale tra i pazienti con VUR lieve o moderato.
------------------	--

Setting	Si tratta di uno studio multicentrico che ha coinvolto 4 centri in 3 diverse nazioni (USA, Cile, Spagna).
Disegno	Lo studio è un RCT, senza cecità. I metodi riportano poche informazioni utili a valutare la qualità metodologica dello studio che comunque non è soddisfacente. Viene riportato un accenno alla randomizzazione che è avvenuta a livello centralizzato. L'assegnazione dei pazienti ai gruppi avveniva dopo la realizzazione della cistouretrografia minzionale che determinava la presenza o meno del RVU. Non è chiaro però se siano stati attuati dei meccanismi di nascondimento della sequenza generata. Anche le informazioni sui persi al follow up sono scarse.
Pazienti/Patologia	Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra 3 mesi e 18 anni con un episodio documentato di pielonefrite. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con RVU di IV e V grado, vescica neurologica, valvole uretrali posteriori, ureterocele, insufficienza renale, gravidanza. Uscivano dallo studio i pazienti con 2 episodi di pielonefrite durante l'anno di studio e con mancata aderenza alla terapia.
Intervento	I pazienti arruolabili sono stati suddivisi in 2 gruppi in base alla presenza o assenza del RVU e successivamente randomizzati a ricevere profilassi antibiotica (trimetoprim-sulfametossazolo o nitrofurantoina una volta al giorno) oppure a non ricevere alcun farmaco. Lo studio presenta quindi 4 gruppi: un gruppo "profilassi" e uno "non profilassi" tra i pazienti con VUR; un gruppo "profilassi" e uno "non profilassi" tra i pazienti senza VUR.
Outcomes misurati	Gli outcomes di interesse erano la frequenza e tipologia delle IVU e lo sviluppo di scars renali.
Follow up	I pazienti sono stati seguiti per 12 mesi. All'ingresso nello studio venivano realizzati esami urine, urinocoltura, cistouretrografia minzionale, ecografia renale e scintigrafia con DMSA. Dopo 6 mesi dall'arruolamento veniva realizzata una scintigrafia e tale esame veniva ripetuto 6 mesi dopo eventuali recidive di pielonefrite. Nel corso del follow up i pazienti venivano visitati ogni 3 mesi e comunque ogni qualvolta presentassero sintomi di IVU. Ad ogni visita veniva realizzato esame urine e urinocoltura. Al termine del follow up venivano eseguite cistouretrografia e scintigrafia. 18 pazienti (8%) sono stati persi al follow up con frequenza maggiore nei 2 gruppi in profilassi a causa della scarsa compliance alla terapia.
Principali risultati	Sono stati arruolati 236 pazienti e analizzati 218. L'analisi della tabella 1 mostra che i 4 gruppi in studio sono sovrapponibili per tipologia di pazienti (sesso, età e grado di reflusso). L'età media era di 2-3 anni (range da 3 mesi a 17 anni). I risultati mostrano che il 20% dei pazienti ha presentato una recidiva, più frequentemente cistite. Solo 12 pazienti (5,5%) hanno presentato una recidiva di pielonefrite di cui 7 (58%) allocati al gruppo con VUR in profilassi, 1 (8%) al gruppo con VUR senza profilassi, 4 ai due gruppi senza VUR. Gli episodi infettivi nei gruppi in profilassi erano dovuti a batteri che avevano acquisito resistenza agli antibiotici utilizzati. Solo 13 pazienti (5,9% del totale) presentavano scars renali: 7 nel gruppo con VUR (di cui 5 in profilassi) e 6 nel gruppo senza VUR (di cui 2 in profilassi).
Conclusioni degli autori	Sulla base dei loro dati gli autori concludono che nei portatori di VUR non c'è nessun vantaggio clinico nell'uso della profilassi per prevenire la pielonefrite acuta. Non vi sono nemmeno evidenze significative che il VUR lieve/moderato aumenti la possibilità di sviluppare scars renali dopo pielonefrite. I dati raccolti quindi non supportano la necessità della profilassi per prevenire ricorrenza di infezioni e sviluppo di scars renali.

Lo studio è importante perché suggerisce la possibilità di un comportamento diverso da quello attuato al momento nei bambini con VUR che presentano una pielonefrite (profilassi antibiotica). La nefrologia pediatrica sta in questi anni mettendo in discussione molte di quelle che fino a poco tempo fa venivano considerate certezze e si sta muovendo nella direzione di un sempre minore interventismo. Ne è un esempio la messa in crisi della relazione tra VUR, ricorrenza di pielonefrite e presenza/comparsa di nuove scars renali. La displasia renale associata a VUR di alto grado, tipica dei maschi, sembra avere una sua progressione naturale che è indipendente dalle ricadute di infezione. Ne avevamo accennato nella sezione "In breve" della newsletter 2. Rispetto alla profilassi antibiotica nella prevenzione delle pielonefriti nei bambini con VUR dopo il primo episodio infettivo, una revisione Cochrane ([vedi abstract](#)) metteva in evidenza un possibile beneficio. In realtà nella revisione erano inclusi solo 3 piccoli RCT (complessivamente circa 150 pazienti), di non buona qualità metodologica, realizzati negli anni '70. Tali studi erano molto

eterogenei, comprendendo pazienti di età compresa tra 6 mesi e 14 anni, quindi con un'ampia varietà di condizioni, e solo in piccola percentuale con VUR. Gli stessi revisori Cochrane concludevano per la necessità di nuovi studi di migliore qualità metodologica e di più ampia numerosità. Lo studio di Pediatrics risponde solo parzialmente a tali requisiti: la sua qualità metodologica non è adeguata e la popolazione arruolata è eterogenea, essendo costituita da pazienti di età variabile (da 3 mesi a 17 anni). I risultati del lavoro mettono comunque in evidenza che anche nel gruppo di bambini con VUR la profilassi antibiotica non sembra apportare alcun vantaggio clinico rispetto alla non profilassi nella prevenzione delle recidive di pielonefrite. Un RCT realizzato presso alcune Pediatrie del Nord Italia e coordinato dall'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste, al momento in via di pubblicazione, giunge alle stesse conclusioni: in una popolazione più omogenea (bambini con VUR e con meno di 36 mesi) seguita per 2 anni, la profilassi non è stata utile rispetto alla non profilassi nel prevenire le recidive di pielonefrite. Chi ha eseguito la profilassi ha avuto più ricadute e con germi più resistenti. Se tali evidenze saranno confermate, in futuro non vi sarà più spazio per la profilassi antibiotica nella gestione dei bambini con VUR.

Per approfondire le problematiche (mediche e chirurgiche) nella gestione dei casi di VUR vedasi anche la revisione delle evidenze pubblicata nel gennaio 2005 sulle pagine elettroniche di Medico e Bambino ([vedi](#))

Referenze

Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic profilassi after acute pyelonefritis: a multicenter, randomized, controlled study. Pediatrics 2006;117:626-632
Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4.

[Torna all'indice](#)

Screening per il ritardo del linguaggio in età prescolare nell'ambito delle cure primarie.

Pediatrics pubblica nelle pagine elettroniche di febbraio una revisione sistematica sullo screening del ritardo di linguaggio in età prescolare ([vedi testo completo](#)) di cui riportiamo la scheda strutturata. Vista la loro complessità, i principali risultati sono descritti in **allegato 1**.

Obiettivo	La revisione intende focalizzare l'attenzione sulla forza e sui limiti delle evidenze disponibili circa l'efficacia 1) dello screening per il ritardo del linguaggio nei bambini di età inferiore a 5 anni, 2) degli strumenti formali utilizzabili per la sua realizzazione e 3) degli interventi che possono essere messi in atto dopo la diagnosi. L'obiettivo è quello di determinare il rapporto costo-beneficio dello screening nelle cure primarie e di fornire uno strumento alla US Preventive Services Task Force (USPSTF) per lo sviluppo di linee-guida.
Criteri di eleggibilità dei lavori	Sono stati inclusi studi in lingua inglese (RCT se riguardavano l'efficacia dell'intervento), applicabili alla realtà statunitense e che riguardassero bambini con meno di 5 anni senza condizioni cliniche note associate a ritardo del linguaggio (autismo, disturbi dell'udito o neurologici, ecc). Venivano inoltre inclusi solo lavori che testassero strumenti formali di screening utilizzabili nell'ambito delle cure primarie e con un tempo di somministrazione ≤ 10 minuti.
Materiali e metodi	La ricerca della letteratura è stata realizzata su Medline, PsycINFO e CINAHL e limitata ai lavori in lingua inglese; inoltre sono state consultate revisioni sistematiche, bibliografie di studi, rassegne, editoriali, siti WEB, esperti; la strategia di ricerca non è esplicitata ma gli autori segnalano che è descritta altrove; solo la valutazione della qualità metodologica degli studi è stata realizzata da due ricercatori indipendenti.
Principali risultati	Sono stati analizzati 5377 abstracts di cui 690 hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità. A questi vanno aggiunti 55 articoli identificati in bibliografie o grazie agli esperti. I principali risultati vengono presentati estesamente in allegato 1 .

Conclusioni degli autori	<p>I principali aspetti che emergono dalla revisione sono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - non vi sono studi che affrontino la principale domanda chiave e cioè se l'identificazione dei bambini attraverso lo screening porti ad un miglioramento del linguaggio; - non si può identificare uno strumento ottimale di screening, anche se alcuni più di altri raggiungono un elevato grado di specificità e sensibilità; - l'uso di fattori di rischio come elemento di selezione per lo screening non è stato valutato; in particolare non è stata sviluppata o testata alcuna lista di specifici fattori di rischio utile a guidare il medico di base nella realizzazione di uno screening selettivo; - i campioni arruolati e le sedi di studio spesso non appartengono all'area primaria; - gli RCT che valutano l'efficacia degli interventi sembrano promuovere tali metodiche, ma si tratta di studi troppo piccoli ed eterogenei. <p>Gli autori auspicano che la ricerca in futuro si occupi di definire un approccio ottimale volto all'identificazione precoce dei bambini problematici nell'ambito delle cure primarie. Questa modalità di approccio al problema dovrebbe essere integrata nella normale pratica clinica del pediatra che sorveglia lo sviluppo del bambino.</p>
---------------------------------	---

In seguito a questa revisione della letteratura la task force statunitense sui servizi di prevenzione (US Preventive Services Task Force, USPSTF) ha formulato una serie di raccomandazioni sullo screening dei disturbi di linguaggio in età prescolare che sono riportate sullo stesso numero di Pediatrics. La task force, di cui abbiamo già accennato nella newsletter 9, è costituita da un gruppo indipendente di esperti in prevenzione e cure primarie che rivede in maniera sistematica le evidenze di efficacia e sviluppa raccomandazioni per i servizi di prevenzione. In sintesi, la task force conclude che le evidenze disponibili non sono al momento sufficienti per pronunciarsi pro o contro l'utilizzo, nell'ambito delle cure primarie, di strumenti di screening rapidi per identificare il ritardo di linguaggio nei bambini con meno di 5 anni. Non è possibile stabilire se tali strumenti siano in grado di identificare in maniera accurata i bambini che necessitano di ulteriori approfondimenti e di eventuali trattamenti. Non ci sono studi che abbiano valutato i benefici addizionali derivanti dal trattamento di un difetto di linguaggio identificato attraverso lo screening piuttosto che attraverso la segnalazione e preoccupazione dei genitori o del pediatra. I trattamenti identificati sembrano essere efficaci nel breve termine, ma nessuno studio ha valutato outcomes a lungo termine. Non è quindi possibile per la task force realizzare un bilancio costo/benefici su questo tema. La revisione sistematica e le raccomandazioni sono disponibili in full text sul sito web della task force (www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspschdv.htm).

Referenze

Nelson HD, Nygren P, Walker M, et al. Screening for Speech and Language Delay in Preschool Children: Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force. Pediatrics 2006; 117: e298-e319.

US Preventive Services Task Force. Screening for Speech and Language Delay in Preschool Children: Recommendation Statement. Pediatrics 2006;117: 497-501.

[Torna all'indice](#)

Segni precoci di malattia meningococcica.

Obiettivo di questo lavoro realizzato in UK e pubblicato su Lancet ([vedi abstract](#)) è quello di stabilire in maniera sistematica quali siano i sintomi precoci (=prima del ricovero in ospedale) di malattia meningococcica. Si tratta di uno studio retrospettivo i cui dati sono stati ottenuti somministrando questionari ai genitori, realizzando interviste telefoniche ai medici curanti e analizzando le cartelle cliniche compilate dal medico di base prima del ricovero ospedaliero o dal medico accettante in ospedale. Sono stati arruolati pazienti tra 0 e 16 anni ricoverati in ospedale per malattia meningococcica (accertata microbiologicamente o altamente probabile per la presenza di rash purpurico, meningite o shock settico, con esclusione di altre diagnosi). Sono stati studiati 448 casi, di cui 103 (23%) andati incontro a morte. 296 bambini (66%) sono stati classificati come "setticemici", 99 (22%) "con meningite" e 53 (12%) "con entrambi i quadri". Nel 50% di 307 casi in cui era noto il sierogruppo era presente quello B, nel 47% il C e nel 3% il W e l'Y. La probabilità di morte è stata maggiore nei bambini con setticemia ($p < 0,01$) e con infezione da gruppo C ($p < 0,01$). 324 bambini erano stati visti dal medico di base e il 51% inviati in ospedale dopo la prima

consultazione. I sintomi sono progrediti in modo molto rapido: in media il ricovero è avvenuto 22 ore dopo l'inizio dei sintomi nei ragazzi di 15-16 anni, e dopo sole 13 ore in quelli sotto l'anno di età. I sintomi di esordio sono stati simili a quelli di una banale virosi (irritabilità, febbre, nausea, vomito). Nei bambini con meno di 5 anni il primo sintomo è stato la febbre, in quelli più grandi il mal di testa. I primi segni specifici sono stati quelli di sepsi: dolore alle gambe (presente dal 30 al 53% dei casi), colorito cutaneo anomalo (pallore o marezzeria, nel 17-21% dei casi), piedi e mani freddi (35-47%). Tali segni sono comparsi in media già dopo 4 ore nei lattanti al di sotto dell'anno e dopo 8 ore negli adolescenti. Il primo classico segno di malattia meningococcica, spesso coincidente con il ricovero, è stato il rash emorragico (presente nel 42-70% dei casi) che è comparso in media dopo 8 ore nel piccolo lattante e più tardi nelle età successive; i segni specifici di meningite (rigidità nucale, fotofobia, fontanella tesa) sono stati più tardivi, essendo comparsi a 12-15 ore dall'esordio e comunque più frequenti nei bambini con più di 5 anni. Perdita di coscienza, delirio e convulsioni sono comparsi in media dopo 15 ore nei lattanti e dopo 24 ore nei bambini più grandi. La progressione dei sintomi in tutte le età è stata: febbre, seguita dai segni di sepsi e successivamente dal tipico rash emorragico, da alterazione dello stato di coscienza e da meningismo. Questi ultimi, classici segni di malattia meningococcica, sono insorti tra le 13 e le 22 ore dall'esordio, mentre i segni precoci non specifici (dolore alle gambe, alterazione del colorito cutaneo, mani e piedi freddi) sono insorti tra le 7 e le 12 ore. Gli autori concludono che dolore alle gambe, alterazione del colorito cutaneo, mani e piedi freddi sono sintomi precoci di malattia meningococcica, intervenendo già nelle prime 12 ore, al momento in cui avviene di solito la consultazione del medico. I sintomi delle prime 4-6 ore (febbre, irritabilità, difficoltà di alimentazione, nausea) sono invece aspecifici. Gli autori ritengono perciò opportuna una campagna informativa sia per i genitori che per i medici sull'importanza di questi sintomi, visto che appare confermato che i segni classici di malattia meningococcica appaiono tardivamente. Lo studio presenta diversi limiti, riconosciuti anche dagli autori: la raccolta di dati retrospettivi (in media 140 giorni dopo la comparsa della malattia) ma soprattutto l'impossibilità di calcolare il valore predittivo (positivo e negativo) dei sintomi individuati come precoci di malattia meningococcica in quanto non se ne conosce la frequenza nelle altre patologie. Questo ci sembra il problema principale di questo studio, che ne rende poco applicabili le conclusioni. I sintomi riconosciuti dagli autori come specifici di malattia meningococcica (dolore alle gambe, alterazione del colorito cutaneo, mani e piedi freddi) ci sembrano ancora troppo... aspecifici. Quanti bambini con una banale virosi febbrile si presentano con mani e piedi freddi o con dolore alle gambe, specie durante l'epidemia influenzale? I risultati del lavoro devono venire quindi confermati da uno studio con gruppo di controllo, in cui sia possibile calcolare sensibilità, specificità e valori predittivi dei segni, prima di poterli utilizzare come "test di screening" di malattia meningococcica e realizzare la proposta campagna informativa per medici e genitori.

Referenze

Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet 2006;367:397-403.

[Torna all'indice](#)

Esposizione al sole in età pediatrica e rischio di melanoma.

Obiettivo di questa revisione sistematica della letteratura pubblicata su ADC ([vedi abstract](#)) è quello di analizzare il rapporto tra esposizione solare durante l'età pediatrica e l'adolescenza e rischio di insorgenza di melanoma in età adulta, al fine di rendere più mirati ed efficaci gli attuali programmi di educazione sanitaria e prevenzione. La ricerca della letteratura è stata realizzata su Medline, in libri di testo e in abstract di congressi, e limitata ai lavori in lingua inglese. Non sono riportate indicazioni su come siano state realizzate la selezione e la valutazione dei lavori, e l'estrazione dei dati dai lavori stessi. Gli studi identificati erano di tipo caso-controllo, eccetto uno che viene definito di coorte retrospettivo. Gli studi sono stati classificati in tre gruppi in base agli indicatori di esposizione al sole presi in considerazione: 1) Migrazione e residenza geografica (10 studi): gli studi sui migranti mettono in evidenza un aumentato rischio di melanoma in individui che passano

la loro infanzia in regioni geografiche ad alto grado di esposizione solare (Australia, area del Mediterraneo, tropici e subtropici) e un rischio ridotto per chi si trasferisca in tali regioni ad età più avanzata. I pazienti che risiedono durante l'infanzia e/o l'adolescenza in regioni costiere o in aree vicine all'equatore hanno un rischio aumentato di melanoma rispetto a chi risiede a latitudini più alte o non ha mai vissuto in zone costiere. 2) Esposizione intermittente al sole (14 studi): il suo ruolo resta controverso: 9 studi indicano che i bambini o gli adolescenti che ricevono un'esposizione solare intermittente (periodi di vacanza o di lavoro trascorsi in località soleggiate, tempo passato all'esterno per attività di divertimento) siano ad aumentato rischio di sviluppare melanoma nell'età adulta rispetto a chi non ha ricevuto esposizione intermittente o la ha ricevuta per meno tempo. Il basso livello di melanina presente nella pelle quando l'esposizione solare è breve e ripetuta nel tempo renderebbe meno efficiente il meccanismo di riparazione (in particolare la capacità dei melanociti di riparare i danni causati dai raggi UV al DNA). In realtà studi più recenti (n=5) suggeriscono che l'esposizione intermittente abbia un effetto protettivo. 3) Ustioni da sole (17 studi): la maggior parte degli studi considerati confermano il legame tra scottatura solare in età pediatrica e aumentato rischio di melanoma. La revisione non riesce a chiarire fino in fondo la relazione tra esposizione al sole e rischio di melanoma, anche per le caratteristiche dei lavori identificati (tutti caso-controllo). Gli autori stessi sottolineano la necessità di altri studi sull'argomento che dovrebbero essere prospettici, con una chiara definizione quantitativa di esposizione al sole, con informazioni precise sulle misure protettive adottate, che consentano di esaminare le relazioni tra fototipo, suscettibilità alle ustioni, ecc. I risultati sembrano comunque confermare la necessità di programmi di salute pubblica sull'argomento, visto che i casi di melanoma sembrano essere in aumento anche in età pediatrica e adolescenziale. La Società Americana di Oncologia Medica ha segnalato che, nel periodo 1973-2001, l'incidenza di melanoma nei minori di 20 anni è cresciuta del 46% (2,6% ogni anno). Il fenomeno è segnalato come preoccupante anche nel "Rapporto sulla salute del bambino in Italia", che potete scaricare dal sito del Centro per la Salute del Bambino ([vedi](#)).

Referenze

Oliveria SA, Saraiya M, Geller AC, et al. Sun exposure and risk of melanoma. Arch Dis Child 2006;91:131-8.

[Torna all'indice](#)

Performance di criteri clinici per la valutazione dei pazienti con trauma cranico chiuso.

Un lavoro pubblicato su Pediatrics ([vedi abstract](#)) si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia di uno strumento decisionale basato sulle caratteristiche cliniche dei pazienti con trauma cranico chiuso nell'identificare i soggetti con lesione intracranica clinicamente importante (ICI). Lo scopo finale è quello di razionalizzare negli Stati Uniti l'uso della TAC permettendo di identificare clinicamente i soggetti a basso rischio di ICI. I dati sono derivati da uno studio multicentrico che ha coinvolto 21 Dipartimenti di Emergenza negli USA. Sono stati studiati 1666 pazienti pediatrici (0-18 anni) con trauma cranico chiuso tutti sottoposti a TAC in base a decisione presa autonomamente dai medici. È stata valutata la capacità di identificare correttamente i pazienti con ICI rispetto alla TAC (gold standard) dello strumento "NEXUS II" che comprendeva 7 variabili: 1) evidenza di frattura cranica significativa (diastatica, depressa, aperta o basilare); 2) alterazioni del livello di attenzione; 3) deficit neurologico; 4) vomito persistente; 5) ematoma dello scalpo; 6) comportamento anomalo; 7) coagulopatia. La presenza di almeno una di queste 7 variabili definiva clinicamente la ICI. Dei 1666 bambini arruolati, 138 (8%) presentavano lesioni alla TAC classificabili come ICI. Di questi 138, il NEXUS II ne ha identificati correttamente 136 (veri positivi), perdendone solo 2 (falsi negativi). Lo strumento ha consentito di classificare correttamente come a basso rischio 230 bambini (veri negativi) mentre 1298 sono stati classificati come positivi ma non presentavano ICI (falsi positivi). La tabella 2x2 che descrive la popolazione è riportata in **allegato 2**. Lo strumento presenta in base a questi risultati una sensibilità del 98,6% e un valore predittivo negativo (VPN) del 99,1%. La specificità è invece piuttosto bassa (15,1%). Questo significa che se da un lato la negatività del test ci tranquillizza, dall'altro realizzeremo molte TAC inutili. Vista comunque la potenziale gravità della situazione che si vuole screenare sembra giusto mirare soprattutto ad un elevato VPN.

Maggiori dettagli e spiegazioni sono riportate in **allegato 2**. I risultati sono confermati anche nella sottopopolazione con età <3 anni, la cui numerosità risulta però insufficiente per validare pienamente lo strumento. Gli autori concludono che una ICI significativa è estremamente improbabile in bambini che non presentino almeno uno dei 7 criteri di alto rischio considerati dal NEXUS II.

Referenze

Oman JA, Cooper RJ, Holmes JF, et al and for the NEXUS II Investigators. Performance of a Decision Rule to Predict Need for Computed Tomography Among Children With Blunt Head Trauma. *Pediatrics* 2006;117;238-246.

[Torna all'indice](#)

Rischio di condizioni patologiche intracraniche dopo convulsione febbrile complessa.

Obiettivo di questo lavoro pubblicato su *Pediatrics* ([vedi abstract](#)) è quello di valutare quale sia la probabilità che un primo episodio di convulsione febbrile complessa in assenza di meningite o encefalite sia legato alla presenza di lesioni patologiche intracraniche sottostanti. Per lesioni patologiche intracraniche gli autori intendono condizioni che richiedano intervento medico o neurochirurgico di emergenza (masse, emorragia, idrocefalo, ascesso, edema cerebrale). Si tratta di una analisi retrospettiva di pazienti afferiti al Pronto Soccorso di un ospedale universitario di 3° livello negli USA. In un periodo di circa 3 anni sono stati visti 293 bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni con primo episodio di convulsione febbrile. Di questi, 79 presentavano un convulsione complessa (durata uguale o superiore ai 15 minuti, episodi multipli, presenza di segni focali). 4 casi sono stati esclusi per la presenza di ritardo dello sviluppo, 2 perché si trattava di convulsioni non febbrili e 2 per mancanza di follow up. Sono stati di conseguenza studiati 71 casi, con un'età media al momento dell'episodio di 1,67 anni (DS 0,67). La presenza di lesioni intracraniche è stata valutata grazie alle immagini di neuroradiologia (TAC o risonanza magnetica) realizzate al momento dell'episodio (65% dei casi) e, nei pazienti non sottoposti a tali esami, tramite follow-up telefonico e valutazione delle cartelle cliniche. I risultati hanno messo in evidenza che nessuno dei pazienti studiati presentava condizioni patologiche intracraniche che richiedessero interventi medici o neurochirurgici di emergenza. Gli autori concludono che il basso rischio di patologia intracranica sottostante in pazienti con prima convulsione febbrile complessa è confermato anche da altri studi e di conseguenza in questi bambini non è necessaria la realizzazione routinaria e in emergenza di neuroimmagini. Nella discussione viene però sottolineato come raramente dietro una convulsione complessa si possa nascondere una patologia intracranica e viene citato il case report di bambino con ascesso cerebrale. In questo caso la convulsione era durata molto a lungo (più di 40 minuti) e al termine il bambino appariva letargico e irritabile. Nella casistica raccolta, il 79% dei bambini dopo la convulsione sembravano stare bene, il 3% sembravano stare male (letargia o inconsolabilità) e l'11% presentava un quadro non chiaro (sonnolenza o pianto). Ci sembra che le conclusioni degli autori siano tranquillizzanti: se dopo la prima convulsione febbrile complessa un bambino di età tra 6 mesi e 5 anni per il resto sano sembra stare bene, il rischio di avere una patologia intracranica sottostante è molto basso e probabilmente può non essere sottoposto a neuroimmagini. La decisione di realizzare accertamenti in questi pazienti va comunque decisa caso per caso e in accordo con il neuropsichiatra infantile.

Referenze

Teng D, Dayan P, Tyler S, et al. Risk of Intracranial Pathologic Conditions Requiring Emergency Intervention After a First Complex Febrile Seizure Episode Among Children. *Pediatrics* 2006;117;304-308.

[Torna all'indice](#)

Infezione non primaria da citomegalovirus e deficit uditivo.

Obiettivo di questo lavoro realizzato negli USA e pubblicato su *J Pediatr* ([vedi abstract](#)) era quello di definire gli esiti uditivi nei bambini con infezione congenita da citomegalovirus (CMV) e nati da madri sieropositive per CMV già prima dell'inizio della gravidanza. La protezione fornita dalla sierimmunità preconcezionale al CMV non è infatti completa, visto che è stata dimostrata la possibilità di trasmissione intrauterina di CMV in donne con preesistente sierimmunità andate incontro a nuova infezione (definita infezione non primaria) durante la gravidanza. Inoltre

un'infezione da CMV congenita sintomatica è stata documentata in bambini nati da donne con infezione non primaria. Lo studio è stato realizzato su una coorte di 300 bambini che presentavano infezione congenita da CMV individuata allo screening neonatale (su urine e saliva). Le madri dei bambini arruolati venivano classificate come infezione primaria e non primaria in base al quadro sierologico. I bambini sono stati sottoposti a valutazione audiologica a 3 e 8 settimane, a 6-12-18-24-30-36 mesi e poi con cadenza annuale. Dei 300 bambini arruolati, 176 erano figli di madri con infezione primaria, 124 (41%) di madri con infezione non primaria. I risultati del follow up non hanno messo in evidenza differenze tra i due gruppi nella frequenza del deficit uditivo che era presente nell'11% dei bambini nati da donne con infezione primaria (il 42% dei quali con interessamento bilaterale) e nel 10% di quelli nati da donne con infezione non primaria (23% con danno bilaterale). I deficit uditivi derivanti da infezioni primarie sono risultati essere ad andamento evolutivo nel 63% dei casi (12/19), contro il 15% (2/13) delle forme non primarie. Una perdita di udito severa era più probabile nelle forme primarie (63% vs 23%). Gli autori concludono che la sieropositività conferita dalla prima infezione materna da CMV non protegge completamente dai possibili danni acustici di una infezione successiva anche se conferisce una certa protezione, diminuendo la frequenza di perdita d'udito progressiva o bilaterale. Lo studio ci è sembrato interessante perché descrive la possibilità di danno uditivo anche in neonati di madri già positive per CMV prima della gravidanza. La frequenza di malattia non sembra differire tra infezioni primarie e non primarie (anche se le infezioni non primarie determinano un danno uditivo meno severo ed evolutivo). Questo sovverte in parte le nostre conoscenze, secondo le quali la malattia e le conseguenti sequele erano di gran lunga più comuni nei figli esposti all'infezione materna primaria.

Referenze

Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr* 2006;148:332-6

[Torna all'indice](#)

Utilizzo del tabacco negli adolescenti.

Questo lavoro pubblicato su *Lancet* ([vedi abstract](#)) riporta i risultati di una grossa survey denominata GYTS (Global Youth Tobacco Survey). Si tratta di un progetto promosso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, dal CDC statunitense e dal corrispondente organo canadese, che si è posto l'obiettivo di valutare nei ragazzi tra i 13 e i 15 anni il consumo di sigarette e di altri prodotti a base di tabacco, la propensione al fumo tra i non fumatori e l'esposizione al fumo passivo domestico e nei luoghi pubblici. Lo survey è stata realizzata in 395 sedi di 131 paesi (di cui 26 in Europa, quasi tutti paesi dell'area Balcanica e Caucasia) grazie ad un questionario anonimo somministrato a scuola. Tra il 1999 e il 2005 circa 750.000 studenti provenienti da 10.000 scuole hanno completato il GYTS. Il 17,3% degli studenti ha dichiarato di fumare o usare altri prodotti a base di tabacco (chewing gum, sigari e sigarilli, pipe, tabacco da naso, ecc). I maschi sono risultati essere maggiori consumatori rispetto alle femmine nelle regioni del mediterraneo orientale, del sud est asiatico e del pacifico orientale. Il 9% degli studenti è risultato essere fumatore abituale (soprattutto in America ed Europa); l'11% usa abitualmente prodotti a base di tabacco diversi dalle sigarette. Tra i non fumatori, il 18% ha dichiarato di essere propenso a cominciare a fumare nell'anno successivo alla compilazione del questionario. Il 44% degli studenti ha dichiarato di essere stato esposto a fumo passivo nella propria abitazione nella settimana precedente la compilazione del questionario (78% in Europa). Il 54% era stato esposto al fumo passivo nei luoghi pubblici (84% in Europa). I non fumatori risultavano meno esposti al fumo passivo, anche se circa il 30% segnalava l'esposizione in ambiente domestico e il 40% in luoghi pubblici. Nelle loro conclusioni gli autori sottolineano che l'uso del tabacco è il maggior responsabile nel mondo di morte per malattia cronica. I dati di questa survey suggeriscono che le previsioni di 10 milioni di morti per anno dal 2020 legate al tabacco sono ottimistiche. I dati su cui riflettere sono il grande utilizzo di prodotti a base di tabacco diversi dalle sigarette, la piccola differenza fra maschi e femmine nel consumo di tabacco (a differenza di quello che avviene nelle età successive), l'enorme esposizione al fumo passivo e la propensione al fumo anche tra i non fumatori. Vengono perciò

invocati sforzi urgenti per sviluppare campagne nazionali di prevenzione e controllo del consumo di tabacco. Lo studio presenta alcuni limiti: sono stati arruolati solo ragazzi che frequentavano la scuola; il questionario era autosomministrato; la generalizzabilità dei risultati alla nostra realtà è limitata dal fatto che per la Regione Europea hanno partecipato alla survey solo paesi dell'area Balcanica e Caucasia (ad esempio l'Italia non risulta tra i partecipanti). Si tratta comunque di un lavoro molto importante, che conferma come il consumo del tabacco fra i giovanissimi sia un problema di rilevanza mondiale e con un impatto notevolissimo sulla salute. Alcuni dati italiani sul fenomeno sono stati riportati nell'edizione 2005 del Rapporto sulla salute del bambino in Italia, che potete scaricare dal sito del Centro per la Salute del Bambino ([vedi](#)). Nel nostro paese si è assistito negli ultimi anni ad un anticipo dell'età di iniziazione al fumo di tabacco dai 18-20 ai 14-17 anni e, con inizio dalla metà degli anni '90, si è registrato un aumento dell'abitudine al fumo tra i ragazzi: nel 1999 circa il 25% degli studenti di scuola superiore ammette di essere fumatore abituale mentre solo il 36% riferisce di non fumare. Quindi una situazione preoccupante anche nel nostro paese. Le limitazioni date dalla legislazione italiana appena introdotta vanno nella direzione giusta per la riduzione del fumo passivo nei locali pubblici, mentre le campagne di educazione sanitaria non sembrano essere altrettanto efficaci, nonostante gli sforzi profusi.

Referenze

Warren CW, Jones NR, Eriksen MP, et al. Patterns of global tobacco use in young people and implications for future chronic disease burden in adults. *Lancet* 2006;367:749-53.

[Torna all'indice](#)

Diagnosi ritardata nella palatoschisi senza labioschisi.

Obiettivo di questo lavoro realizzato in Gran Bretagna e pubblicato su *ADC* ([vedi abstract](#)) è quello di valutare la prevalenza del ritardo di diagnosi di palatoschisi isolata e di identificare i fattori che potrebbero facilitare il riconoscimento della condizione al momento dell'esame clinico del neonato. Si tratta di uno studio retrospettivo: è stata realizzata la revisione delle cartelle ospedaliere di tutti i pazienti con palatoschisi senza labioschisi inviati a due Centri specialistici dal 1988 al 2001. Inoltre sono stati somministrati questionari ai genitori e, telefonicamente, a medici specializzandi e tirocinanti degli ospedali inviati. Sono stati identificati 344 pazienti; per 316 era registrato il giorno di diagnosi. Nel 28% dei casi era presente un ritardo nella diagnosi dopo il primo giorno di vita (37% nella palatoschisi isolata, 23% in quella sindromica). Il ritardo di diagnosi era più probabile in caso di palatoschisi a V stretta rispetto a palatoschisi a U ampia, come pure in caso di schisi del palato molle rispetto a quella del palato duro. 5 bambini con palatoschisi isolata hanno ricevuto la diagnosi dopo l'anno di vita. I sintomi correlati alla diagnosi tardiva sono disturbi dell'alimentazione e rigurgiti nasali. Le interviste telefoniche agli specializzandi hanno rivelato che l'ispezione digitale è più comunemente praticata dell'ispezione visiva e pochi avevano ricevuto istruzioni precise sull'esame del palato dei neonati. Gli autori concludono che la tecnica più appropriata per valutare il palato nei neonati è l'ispezione visiva con illuminazione adeguata e usando l'abbassalingua, seguita da ispezione digitale se si sospetta palatoschisi sottomucosa. Abbiamo chiesto al dott. Francesco Casseler, docente di Chirurgia della Labiopalatoschisi presso la Scuola di Specializzazione in Chirurgia Maxillo Facciale di Padova, un commento al lavoro che riportiamo di seguito:

“L'incidenza della palatoschisi isolata è di circa 1/1200 nati; il rapporto M/F è 2/1. Per quanto riguarda il rischio di porre diagnosi in ritardo, evento raro ma possibile in caso di schisi strette o sottomucose, la rilevanza terapeutica è generalmente scarsa in quanto nella maggior parte dei protocolli terapeutici il timing di intervento si colloca intorno agli 8-12 mesi e in questo lasso di tempo ben difficilmente non si identifica il problema (rigurgiti nasali, osservazione casuale da parte del pediatra o dei genitori). Più complesso è il discorso per quello che riguarda la schisi sottomucosa che si associa con frequenza a paresi centrale o periferica della muscolatura velare. In questo caso la diagnosi risulta difficile e si basa su una triade di segni 1) ugola bifida 2) rafe mediano palatino sottile e trasparente 3) **spina nasale posteriore bifida** (patognomonica). I primi due segni sono ispettivi, il terzo è palpatorio. Il pediatra deve far scorrere il dito sul palato duro fino

al confine del palato molle: nel palato normale apprezzerà una unica "puntina" mediana, nella schisi sottomucosa ne apprezzerà due, divise da una piccola rientranza a V. Il riscontro di uno di questi segni consiglierà l'effettuazione di una visita specialistica. Non è peraltro infrequente che nella schisi sottomucosa la diagnosi venga posta tardivamente in seguito a disturbi fonetici (rinolalia aperta, impossibilità a produrre le occlusive palatali) e pertanto vi sia anche un ritardo nella correzione chirurgica del problema che generalmente viene compensato con un maggior impegno della terapia logopedica. In questo tipo di schisi, come premesso, si associano con frequenza problemi di deficit di innervazione del palato che, anche a fronte di una corretta ricostruzione anatomica, non consentono una buona funzione velare. Questa situazione viene risolta con interventi di completamento (principalmente la sinechia chirurgica velo-faringea o faringoplastica) che non possono essere eseguiti per motivi di ordine chirurgico prima dei 5-6 anni di età. Questo elemento, nei casi di paresi associata alla schisi, minimizza o annulla l'ipotetico svantaggio conseguente all'eventuale ritardo diagnostico in quanto i tempi di correzione definitiva si collocano in tempi sempre successivi al riconoscimento del problema.”

Referenze

Habel A, Elhadi N, Sommerlad B, et al. Delayed detection of cleft palate: an audit of newborn examination. Arch Dis Child 2006;91:238-240.

[Torna all'indice](#)

Hanno collaborato alla newsletter un gruppo di pediatri di famiglia, ospedalieri di primo livello, in formazione e con interesse in sanità pubblica ed epidemiologia clinica:

Redazione: T. Burmaz, S. Di Mario, M. Lorenzon, A. Macaluso, F. Marchetti, M. G. Pizzul, L. Ronfani, D. Rosenwirth, R. Servello, M. Spaccini, M. Stradi.

Milano: E. Casiraghi, R. Cazzaniga, G. Del Bono, P. Elli, G. Lietti, G. Meregalli, M. Narducci, A. Pirola, M.T. Tartero, F. Zanetto.

Vicenza: F. Andreotti, E. Benetti, F. Fusco, R. Gallo, V. Murgia, A. Pasinato, A. Penzo, B. Ruffato, D. Sambugaro, W. Spanevello, G. Ziglio.

Verona: M. Agostini, F. Antoniazzi, M. Baldissera, M. Bolognani, P. Brutti, C. Chiamenti, M. Cipolli, M. Fornaro, M. Gaffuri, M. Gangemi, M. S. Lonardi, M. Maselli, M. Nardi, M. Previdi, F. Raimo, P. Santuz, M. Tommasi, F. Valletta, S. Zanini.

[Torna all'indice](#)

In breve

- Segnaliamo una serie di lavori usciti su obesità e sovrappeso:
 - Uno studio pubblicato su *J Pediatr* dimostra come, anche nei bambini, la circonferenza addominale risulti associata significativamente al grasso totale addominale ed alla sensibilità insulinica. Si tratta di un lavoro realizzato negli Stati Uniti su 56 soggetti di razza nera e 89 di razza bianca di età compresa tra 8 e 17 anni. Gli autori suggeriscono di inserire la misurazione della circonferenza addominale nell'inquadramento del giovane obeso per identificare i pazienti a maggior rischio metabolico. Sono comunque necessari ulteriori studi che indichino i cut-off in età pediatrica. [Lee S. J Pediatr 2006;148:188-94.](#)
 - ADC pubblica un approfondimento sul Body Mass Index (BMI) e sul suo utilizzo. L'argomento era già stato affrontato nella Newsletter 2 a pagina 4, dove si possono trovare anche riferimenti a siti web utili. Hall DMB. *Arch Dis Child* 2006;91;283-286
 - Sempre ADC pubblica i risultati dello studio TRENDS che si è posto l'obiettivo di sviluppare una metodologia riproducibile per monitorare l'epidemia di obesità in età pediatrica. Gli autori a questo proposito raccomandano l'utilizzo degli score della deviazione standard del BMI. [Rudolf MC. Arch Dis Child 2006;91;309-911.](#)
- Un lavoro pubblicato su *Pediatrics* e realizzato negli Stati Uniti conferma l'effetto protettivo dell'allattamento al seno (AS) sulle infezioni respiratorie (polmonite, wheezing, otite media, infezioni ricorrenti delle alte vie). Gli autori hanno studiato il cosiddetto AS pieno (esclusivo + predominante). I risultati mettono in evidenza anche un effetto della durata dell'AS: i bambini che vengono allattati per almeno 6 mesi hanno benefici maggiori in termini di riduzione delle infezioni rispetto a quelli allattati per 4-6 mesi. Tali risultati supportano le attuali raccomandazioni relative alla durata dell'AS esclusivo/pieno. [Chantry CJ. Pediatrics 2006;117;425-432.](#)
- Uno studio di coorte longitudinale pubblicato su *Pediatrics* e realizzato in Francia mette in evidenza come nei bambini prematuri (nati tra le 22 e le 32 settimane di età gestazionale) la prevalenza di paralisi cerebrale sia ancora molto elevata (8% di 1954 bambini con follow up a 2 anni). Nel 72% dei casi si tratta di paralisi cerebrale spastica bilaterale, nel 9% di emiplegia e nel 10% di monoplegia. Chiaramente la prevalenza è maggiore nei bambini con età gestazionale alla nascita più bassa (20% se 24-26 settimane vs 4% se 32 settimane). [Ancel PY. Pediatrics 2006; 117: 828-835.](#)
- *J Pediatr* pubblica un case study su 7 bambini con Sindrome di Down ed anelli tracheali completi. [Bravo MN. J Pediatr 2006;148:392-5.](#)
- Sempre su *J Pediatr* viene pubblicato un lavoro che descrive la presenza di mastite in adolescenti non allattanti e senza gravidanza in corso. Si tratta di uno studio retrospettivo che ha identificato 22 casi; in 3 è stato isolato lo streptococco; la maggior parte delle pazienti sono state trattate con successo con amoxicillina-clavulanico. 3 pazienti con cisti bilaterale della mammella hanno presentato ricorrenza. [Stricker T. J Pediatr 2006;148:278-81.](#)
- Segnaliamo una serie di lavori sulle vaccinazioni:
 - una revisione sistematica pubblicata sul *BMJ* ha valutato l'effetto della vaccinazione anti-epatite e della somministrazione di immunoglobuline (Ig) nei neonati di madri positive per antigene di superficie per l'epatite B. I risultati mettono in evidenza una riduzione del rischio di epatite B rispetto a placebo/nessun intervento per la vaccinazione (RR 0.28, IC 95% 0.20-0.40; 4 RCT), per la somministrazione di Ig per epatite B (RR: 0.50, 0.41-0.60, 1 RCT) e per la combinazione di vaccino derivato da plasma e Ig per epatite B (0.08, 0.03-0.17, 3 RCT). L'associazione tra Ig specifiche e vaccino riduce il rischio di epatite rispetto al solo vaccino (RR 0.54, 0.41-0.73; 10 RCT). [Lee C. BMJ 2006; 332: 328-336.](#)
 - *Pediatrics* pubblica uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco che mette a confronto l'efficacia di un richiamo a 4-6 anni di vita realizzato con un nuovo vaccino tetravalente contro morbillo, rosolia, parotite e varicella (ProQuad) con il richiamo

realizzato con i vaccini somministrati a 12 mesi di vita (MMR2 o MMR2 + Varivax). Gli autori concludono per la sostanziale non inferiorità del nuovo vaccino nella risposta anticorpale dopo la vaccinazione. Studio sponsorizzato dalla casa produttrice. [Reisinger KS. Pediatrics 2006; 117:265-272.](#)

- Sono stati pubblicati sul NEJM due trial randomizzati che mettono in evidenza efficacia e sicurezza di due nuovi vaccini contro il rotavirus (vaccino pentavalente umano-bovino e vaccino attenuato umano). Gli studi sono accompagnati da un editoriale. Nei paesi industrializzati questi vaccini dovrebbero servire a diminuire i ricoveri per diarrea, ma le loro maggiori potenzialità riguardano i paesi in via di sviluppo, dove è altissima la mortalità legata a tale condizione (500.000 morti all'anno). Il rischio è che l'utilizzo di questi vaccini venga limitato ai paesi industrializzati, dove l'effettiva necessità è modesta. [Vesikari T. N Engl J Med 2006;354:23-33](#) e [Ruiz-Palacios GM. N Engl J Med 2006;354:11-22.](#)
- Lancet pubblica un lavoro che studia l'efficacia sull'otite media acuta (OMA) di un nuovo vaccino antipneumococcico (11 ceppi) coniugato alla proteina D dell'emofilo non tipizzabile, somministrato in 4 dosi a 3-4-5-12 mesi, con follow-up fino a 2 anni compiuti. Si tratta di uno studio randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto 4968 bambini della Repubblica Ceca. I risultati indicano una incidenza di episodi di OMA del 13,6% nei vaccinati (333/2455) e di 20,5% nei non vaccinati (499/2452) con una conseguente riduzione relativa del rischio del 33,6% (IC 95% 20,8-44,3) nei vaccinati vs non vaccinati. L'efficacia vaccinale viene dimostrata sia sugli episodi causati dai sierotipi di pneumococco contenuti nel vaccino che sugli episodi dovuti a emofilo non tipizzabile. Gli autori concludono che lo studio dimostra una riduzione statisticamente significativa e clinicamente rilevante degli episodi di OMA. Ci sembra però importante sottolineare che, visti i risultati, bisogna vaccinare 14 soggetti (con 4 dosi di vaccino ciascuno) per prevenire 1 OMA. Questo sembra un costo eccessivo anche considerando che è stato dimostrato che la maggior parte delle OMA guariscono da sole e che l'antibiotico può essere "risparmiato" in quasi il 70% dei bambini con un atteggiamento di vigile attesa (si veda anche la newsletter n° 9 a pag. 32). Gli autori avrebbero dovuto studiare l'effetto del vaccino su una popolazione che ne aveva effettivo bisogno (ad esempio bambini con OMA ricorrente, in cui il carico di malattia è molto pesante). Visto che lo studio non valuta l'effetto nei confronti delle malattie batteriche gravi, non è possibile capire se il vaccino può rappresentare un'alternativa alla vaccinazione anti-pneumococcica attuale. 7 autori sono dipendenti della ditta farmaceutica produttrice del vaccino. [Prymula R. Lancet 2006;367:740-48.](#)

Novità e materiali sulle vaccinazioni sono come sempre disponibili sul sito dell'ACP ([vedi](#)) e sulla rubrica VaccinAcipì di Quaderni acp ([vedi](#)).

[Torna all'indice](#)

Cochrane Database of Systematic Review (CDSR). Il 2° aggiornamento del 2006.

Il CDSR è il database della Cochrane Library che contiene le revisioni sistematiche (RS) originali prodotte dalla Cochrane Collaboration. L'accesso a questa banca dati è a pagamento per il full text, gratuito per gli abstracts (www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME, con motore di ricerca). Il CDSR viene aggiornato ogni 3 mesi, con l'inserimento di nuove RS e con l'aggiornamento di altre. L'elenco completo delle nuove RS e di quelle aggiornate è disponibile su internet (vedi nella pagina web già segnalata).

L'ultimo aggiornamento del CDSR disponibile è il 2° del 2006, contenente 66 RS nuove, di cui 13 di possibile interesse per il pediatra, e 58 aggiornate, di cui 14 di interesse per il pediatra. Di seguito è riportato l'elenco delle revisioni di area pediatrica. La selezione è stata realizzata dalla redazione della newsletter. Cliccando sulla revisione (o CTRL+click se Windows XP) dopo essersi collegati ad Internet si può visualizzare l'abstract.

1. Nuove revisioni sistematiche di area pediatrica

- Acupuncture for epilepsy
- Calcium supplementation for improving bone mineral density in children
- Chinese medicinal herbs for measles
- Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers
- Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma
- Interventions for cutaneous molluscum contagiosum
- Interventions for ear discharge associated with grommets (ventilation tubes)
- Intravenous in-line filters for preventing morbidity and mortality in neonates
- Iodine supplementation for the prevention of mortality and adverse neurodevelopmental outcomes in preterm infants
- Leukotriene receptor antagonist for prolonged non-specific cough in children
- Music therapy for autistic spectrum disorder
- Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children
- Recombinant human activated protein C for severe sepsis in neonates

2. Revisioni sistematiche di area pediatrica aggiornate

- Anti-IgE for chronic asthma in adults and children
- Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis
- Behavioural and cognitive interventions with or without other treatments for the management of faecal incontinence in children
- Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome
- Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus
- Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants
- Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia
- Fluticasone versus HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children
- Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma
- Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children
- Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose
- Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee
- Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis
- Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus

[Torna all'indice](#)