

Newsletter pediatrica. La sorveglianza della letteratura per il pediatra.

Bollettino bimestrale
Newsletter pediatrica 2007; n° 19 (Volume 4): pag. 33-50

Su questo numero

Presentazione	pag. 34
Letteratura primaria	
Timpanostomia precoce vs tardiva in caso di effusione persistente dell'orecchio medio	pag. 35
Effetto dell'esposizione al traffico autostradale sullo sviluppo del polmone	pag. 36
Paracetamolo, ibuprofene e codeina nel dolore da trauma muscolo-scheletrico	pag. 37
Utilizzo di una bottiglia di plastica come distanziatore nel trattamento con broncodilatatore	pag. 38
Efficacia del metoprololo a lento rilascio nel trattamento dell'ipertensione essenziale	pag. 39
Utilità dei corticosteroidi nel trattamento iniziale della malattia di Kawasaki	pag. 41
Caratteristiche dei bambini che vomitano dopo trauma cranico	pag. 43
Acido folico periconcezionale e rischio di labiopalatoschisi	pag. 44
Fattori di rischio della plagiocefalia	pag. 44
Associazione tra "cattivo sonno", obesità e problemi nello sviluppo cognitivo	pag. 45
Efficacia e costi del trattamento dell'asma con Fluticasone e Montelukast	pag. 46
In breve	pag. 48
Cochrane Database of Systematic Review	
Il 2° aggiornamento del 2007	pag. 50

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

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.
- 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

Timpanostomia precoce vs tardiva in caso di effusione persistente dell'orecchio medio.

Un lavoro pubblicato sul NEJM ([vedi abstract](#)) completa il follow up di un gruppo di bambini seguiti per diversi anni con l'obiettivo di valutare possibili ritardi nello sviluppo legati ad effusione persistente dell'orecchio medio. In un precedente lavoro gli autori avevano messo in evidenza come la timpanostomia precoce rispetto a quella tardiva realizzata in bambini con meno di 3 anni con effusione persistente dell'orecchio medio non risultava in un miglioramento degli esiti cognitivo-linguistici all'età di 3, 4 e 6 anni.

Obiettivo	Stabilire se l'inserzione precoce rispetto a quella tardiva di tubi timpanostomici nei bambini con effusione persistente dell'orecchio medio comporta un migliore sviluppo cognitivo, fonologico, del linguaggio o psicosociale all'età di 9-11 anni.
Setting	Pittsburgh (USA)
Disegno	Lo studio è stato realizzato su una coorte di 6350 bambini reclutati subito dopo la nascita e valutati regolarmente rispetto allo sviluppo di effusione dell'orecchio medio. Presenta 2 componenti: <ul style="list-style-type: none"> • un RCT realizzato in un sottogruppo di bambini che hanno sviluppato otite media effusiva (OME) persistente. Il trial aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia della timpanostomia precoce rispetto a quella tardiva; • uno studio osservazionale realizzato in un sottogruppo di bambini che non presentavano i criteri di persistenza dell'effusione per entrare nel trial randomizzato. Tale studio aveva l'obiettivo di valutare la relazione tra durata cumulativa dell'effusione e successivo sviluppo e di fornire un terzo gruppo di soggetti da confrontare con i due del trial randomizzato. I due studi sono stati descritti in precedenti pubblicazioni e non è possibile dare una valutazione della qualità metodologica dai pochi dettagli riportati nei metodi. L'analisi dell'RCT è stata realizzata per intention-to-treat.
Pazienti/Patologia	<ul style="list-style-type: none"> • RCT: erano arruolabili i bambini della coorte che in età compresa tra 2 mesi e 3 anni presentavano OME persistente per più di 90 giorni se bilaterale o per più di 135 giorni se monolaterale. Rispondevano a questi criteri 588 soggetti di cui 429 sono stati inclusi, mentre per 159 non è stato ottenuto il consenso dei genitori. • Studio osservazionale: dalla restante popolazione della coorte (5762 bambini) è stato selezionato in maniera randomizzata un sottogruppo di 241 bambini rappresentativi delle caratteristiche demografiche dell'intera popolazione e che presentavano un ampio range di durata dell'effusione (dall'assenza fino al limite considerato per entrare nel trial randomizzato) Per effusione dell'orecchio medio gli autori intendevano tutti i tipi di otite media, da quella acuta a quella effusiva. Entrambi gli studi erano limitati alle famiglie di lingua inglese esclusiva.
Intervento	RCT: i soggetti eleggibili sono stati randomizzati in due gruppi: 1) gruppo di trattamento precoce, che prevedeva l'inserzione di tubi timpanostomici immediata; 2) gruppo di trattamento tardivo, che prevedeva un'inserzione ritardata di 6 mesi in caso di effusione bilaterale o di 9 mesi in caso di effusione monolaterale.
Outcomes misurati	Sviluppo delle competenze di letto-scrittura, attenzione, comportamenti sociali e competenze scolastiche tra 9 e 11 anni sono stati valutati grazie a scale, test e check list validate. È stato realizzato un confronto tra i due gruppi del trial randomizzato e un ulteriore confronto con il sottogruppo dei bambini dello studio osservazionale. Sono stati inoltre valutati gli esiti finali anche per il sottogruppo di soggetti eleggibili nell'RCT ma per cui non era stato dato il consenso dei genitori.
Follow up	I soggetti sono stati reclutati nei primi due mesi dopo la nascita e seguiti fino all'età di 9 anni. La perdita al follow up nell'RCT è stata del 9%. Gli autori riportano una dettagliata descrizione delle caratteristiche iniziali dei pazienti arruolati e specificano che i persi al follow up non erano diversi per tali caratteristiche da quelli rimasti nello studio. Non ci sono quindi motivi per pensare che la perdita non sia legata al caso.
Principali risultati	Non sono state messe in evidenza differenze significative tra i 2 gruppi del trial randomizzato per gli outcomes di sviluppo considerati. Per il sottogruppo dello studio osservazionale è stata messa invece in evidenza una possibile correlazione tra la durata della persistenza dell'effusione e alcuni outcomes, anche se la maggior parte delle correlazioni sono risultate

	deboli e non significative, specie dopo aggiustamento per le variabili demografiche.
Conclusioni degli autori	In bambini, per altri aspetti sani, che hanno un'effusione persistente nell'orecchio medio l'inserzione precoce di tubi timpanostomici non migliora gli esiti dello sviluppo tra i 9 e gli 11 anni di età rispetto all'inserzione tardiva.

Abbiamo deciso di presentare questo studio complesso dal punto di vista metodologico perché affronta un problema frequentissimo nella nostra pratica clinica; sappiamo che molti dei bambini con effusione dell'orecchio medio vanno incontro a risoluzione spontanea del problema con l'età. Di questo abbiamo già parlato nella newsletter 1, dove mettevamo in evidenza le incertezze ancora esistenti rispetto al trattare o non trattare i bambini con essudazione persistente e a come trattare. Per approfondire questo aspetto può essere utile consultare l'articolo pubblicato sull'argomento nel 2003 da Medico e Bambino oltre alle linee guida prodotte nel 2004 dall'American Academy of Pediatrics (AAP) che avevamo già segnalato nel numero 2 della newsletter ([vedi testo completo](#)). Il dato più interessante che ci sembra emergere dallo studio è la conferma che una vigile attesa senza intervento è lecita (almeno per 6/9 mesi, a seconda che l'effusione sia mono o bilaterale), senza pregiudicare lo sviluppo successivo del bambino. Va comunque sottolineato che i risultati possono essere generalizzati per una popolazione di bambini per il resto sani, in assenza di altre disabilità (ad esempio una perdita di udito neurosensoriale o la sindrome di Down), con durata dell'effusione non superiore a quella considerata nello studio e in cui l'essudazione non si accompagna a gradi estremi di perdita dell'udito.

Referenze

Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, et al. Tympanostomy Tubes and Developmental Outcomes at 9 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* 2007;356:248-61.

Marchetti F, Zocconi E. La terapia dell'otite media essudativa. *Medico e Bambino* 2003;22:47-51

[Torna all'indice](#)

Effetto dell'esposizione al traffico autostradale sullo sviluppo del polmone.

Obiettivo di questo studio di coorte prospettico pubblicato su *Lancet* ([vedi abstract](#)) è quello di verificare l'associazione tra esposizione al traffico di strade a grande percorrenza (autostrade) ed effetti sfavorevoli sulla crescita della funzione polmonare durante gli 8 anni di sviluppo rapido del polmone (tra 10 e 18 anni). Lo studio è parte del Children's Health Study, condotto in California su due coorti, reclutate nel 1993 e nel 1996 tra i bambini che frequentavano la 4^a elementare (età media al reclutamento 10 anni). 3677 soggetti sono stati seguiti per 8 anni con misurazione annuale della funzione polmonare tramite spirometria. Per ciascun bambino sono stati identificati diversi indicatori di esposizione residenziale al traffico di strade a grande percorrenza. Con l'analisi multivariata gli autori hanno valutato se lo sviluppo polmonare tra i 10 e i 18 anni era associato all'esposizione al traffico locale e se gli effetti locali del traffico erano indipendenti dalla qualità dell'aria nella zona di studio. I risultati hanno messo in evidenza che, anche dopo aver controllato per molti fattori confondenti, i bambini residenti entro un raggio di 500 metri da una strada a grande percorrenza presentano negli 8 anni di sviluppo rapido del polmone un sostanziale deficit di FEV1 rispetto a quelli residenti ad almeno 1500 metri di distanza (-81 ml, IC 95% da -143 a -18, p=0.01). L'esposizione locale al traffico e l'entità di polveri sottili nell'aria regionale hanno effetti dannosi e indipendenti sulla crescita del polmone. Il danno che ne deriva potrebbe risultare in un importante deficit della funzionalità polmonare attesa nelle età successive. Questo lavoro conferma come l'inquinamento atmosferico abbia un effetto negativo cronico sullo sviluppo del polmone del bambino. Avevamo segnalato la cosa già nella newsletter 4, riportando i risultati di un altro lavoro, anch'esso parte del Children Health's Study ([vedi abstract](#)). La forza di questo studio è il follow up prospettico, a lungo termine, con dati di esposizione e outcome robusti e con aggiustamento per diversi fattori, inclusi lo stato socioeconomico e l'esposizione a polveri sottili. Andrebbero valutati altri parametri (e servirebbe un follow up ancora a più lungo termine) per capire se i dati ottenuti hanno anche una rilevanza clinica. Mancano inoltre informazioni sui persi al follow up. Lo studio (come pure il precedente) è comunque rilevante in quanto misura e quantifica il danno polmonare dei bambini esposti all'inquinamento e fornisce dati che possono supportare misure di salute

pubblica che affrontino efficacemente il problema. Ci preme sottolineare che i bambini reclutati nei due studi californiani non provenivano da aree di particolare rischio e che la concentrazione di inquinanti a cui erano esposti è quella che ritroviamo anche nelle nostre realtà. Si tratta quindi di un problema che ci tocca da vicino. Anche per questo motivo il tema della salute ambientale è diventato oggetto di studio e formazione all'interno dell'Associazione Culturale Pediatri. È stato infatti costituito il gruppo dei "Pediatri per un mondo possibile" che si è posto l'obiettivo di studiare le correlazioni fra inquinamento e patologia del bambino. Al seguente indirizzo internet <http://pumpacp.blogspot.com> è possibile trovare informazioni sulle attività del gruppo, che sta tra l'altro svolgendo un'opera di sorveglianza della letteratura scientifica sui temi dell'ambiente.

Per maggiori informazioni sull'esposizione dei bambini Italiani ad inquinanti ambientali è possibile consultare il paragrafo 2.8 del "Rapporto sulla salute del bambino in Italia: problemi e priorità" ([vedi versione on-line](#)) e le pagine web dedicate al problema da Epicentro ([vedi](#)), in particolare quelle relative agli studi MISA 1 e 2, realizzati in 8 città italiane ([vedi](#)). La relazione tra inquinanti ambientali e malattie respiratorie è stata affrontata dagli studi SIDRIA (www.sidria.net/index.htm) e da una rassegna pubblicata nel 2005 su Medico e Bambino (Battistini A. Medico e Bambino 2005;24:240-245).

Referenze

Gauderman WJ, Vora H, McConnell R, et al. Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a cohort study. Lancet 2007;369:571-77.

[Torna all'indice](#)

Paracetamolo, ibuprofene e codeina nel dolore da trauma muscolo-scheletrico.

Pediatrics pubblica un RCT che confronta 3 diversi farmaci antidolorifici per il controllo del dolore dopo trauma ([vedi abstract](#)).

Obiettivo	Determinare quale analgesico tra ibuprofene, codeina e acetaminophene (paracetamolo) fornisce la migliore analgesia in bambini con dolore acuto dovuto a trauma dell'apparato muscolo-scheletrico.
Setting	Pronto Soccorso (PS) di un Ospedale di terzo livello, Canada.
Disegno	Trial controllato randomizzato. La metodologia è adeguata: la randomizzazione, a blocchi di 9, è stata realizzata con computer; il nascondimento della sequenza era garantito dall'utilizzo di buste opache sigillate. I farmaci utilizzati presentavano lo stesso colore e sapore ed erano posti in siringhe identiche. Visto che i volumi del farmaco per chilo erano diversi, l'apertura delle buste e la somministrazione del farmaco veniva realizzata da un'infermiera non coinvolta nello studio. In questo modo è stata garantita la cecità dei valutatori, dei pazienti e dei loro genitori. L'analisi riportata nel testo è quella per protocollo. Gli autori dichiarano comunque anche un'analisi per intention to treat.
Pazienti/Patologia	Bambini di età compresa fra 6 e 17 anni che si presentavano in PS con dolore dovuto a trauma all'apparato muscolo scheletrico. Venivano esclusi i bambini che presentavano controindicazioni a uno dei farmaci in studio o che li avevano assunti nelle 4-6 ore precedenti e i bambini con necessità di rianimazione, frattura aperta, necessità di terapia endovenosa, deficit cognitivo.
Intervento	I soggetti arruolabili sono stati randomizzati in 3 gruppi a ricevere per bocca: 1) acetaminophene (15 mg/kg); 2) ibuprofene (10 mg/kg); 3) codeina (1 mg/kg)
Outcomes misurati	Outcome primario dello studio era la modificazione del dolore 60 minuti dopo la valutazione di partenza. Il dolore veniva valutato dal bambino con una scala visiva analogica (VAS) costituita da una linea tratteggiata di 100 mm che riportava ad una estremità la scritta "nessun dolore" e all'altra la scritta "peggior dolore". Gli outcomes secondari erano: 1) cambiamento nella scala VAS a 30, 90 e 120 minuti; 2) richiesta di ulteriore somministrazione di farmaci; 3) raggiungimento a 60 e a 120 minuti di un punteggio <30 mm alla scala VAS, definito come analgesia adeguata.
Follow up	I bambini venivano valutati al momento dell'inclusione nello studio e poi ogni 30 minuti fino a 120 minuti. È stato realizzato un contatto telefonico con la famiglia dopo 2 giorni.
Principali risultati	Di 780 bambini eleggibili, 336 sono stati arruolati e randomizzati (112 soggetti per ciascun gruppo). Nella maggior parte dei casi il motivo di non partecipazione allo studio era il rifiuto dei familiari a dare il consenso. Visto che la dimissione dal PS poteva avvenire in qualsiasi momento dopo l'arruolamento, la valutazione dell'outcome a 60 minuti era disponibile solo

	per 300/336 soggetti (100 per ciascun gruppo) e a 120 minuti per 237/336 soggetti. I 3 gruppi sono simili per le principali caratteristiche di base (tabella 1). Complessivamente tutti i bambini hanno mostrato un miglioramento dei sintomi durante lo studio. A 60 minuti i bambini trattati con ibuprofene hanno mostrato una maggiore riduzione nel dolore rispetto agli altri due gruppi (riduzione media nella VAS di 24 mm vs 11 mm nel gruppo codeina e 12 mm nel gruppo acetaminophene). Sempre a 60 minuti un numero maggiore di soggetti nel gruppo ibuprofene ha raggiunto un'algesia adeguata rispetto agli altri due gruppi (52% vs 40% e 36%, rispettivamente nel gruppo codeina e acetaminophene). Non sono state messe in evidenza differenze tra i gruppi acetaminophene e codeina. I risultati si confermano anche nei momenti di follow up successivi, nei soggetti con frattura e all'analisi per intention to treat realizzata a 60 e 120 minuti. Nei bambini con trauma dei tessuti molli non sono state evidenziate differenze significative tra i tre farmaci.
Conclusioni degli autori	Per il trattamento del dolore legato a trauma acuto muscolo-scheletrico l'ibuprofene sembra fornire una migliore analgesia rispetto a codeina e acetaminophene.

Lo studio ci è sembrato interessante in quanto fornisce un'indicazione pratica. Due sono i principali limiti metodologici segnalati anche dagli autori: 1) l'impossibilità di inclusione di molti bambini potenzialmente eleggibili, legata al rifiuto dei genitori di partecipare allo studio in quanto convinti che il dolore del bambino non fosse tale da giustificare una terapia analgesica; i soggetti non arruolati presentavano comunque caratteristiche simili a quelli arruolati; 2) gli autori hanno valutato il successo della cecità (cosa che quasi mai viene fatta nei RCT anche se raccomandata) domandando a genitori, bambini e ricercatori di provare a identificare la terapia somministrata. I ricercatori hanno correttamente identificato l'ibuprofene nel 42% e l'acetaminophene nel 52% dei casi, quindi con una frequenza superiore a quella attesa per caso. Questo ha fatto sorgere negli autori qualche dubbio rispetto alla reale efficacia della cecità. Secondo gli autori comunque questo dato non dovrebbe invalidare i risultati, visto che la cecità è risultata adeguata per bambini e genitori e che l'outcome primario era il dolore auto-riferito dal bambino. I 3 farmaci non hanno causato effetti collaterali severi e non è stata messa in evidenza una differenza tra i 3 gruppi rispetto agli effetti minori segnalati al follow up telefonico (nausea, stipsi, sonnolenza). Va comunque detto che lo studio non è stato disegnato per questo scopo e di conseguenza non ha la potenza necessaria per rilevare effetti collaterali rari. Gli autori in discussione mettono in evidenza come, pur funzionando meglio rispetto agli altri due farmaci, l'ibuprofene garantisca un controllo ottimale del dolore (discesa nella scala VAS sotto i 30 mm) solo nel 52% dei casi e quindi possa risultare inefficace da solo nella gestione del dolore da trauma muscolo-scheletrico. Bisogna tuttavia considerare che in Italia la codeina da sola non viene utilizzata, al contrario dell'associazione paracetamolo+codeina (non valutata nello studio) che in altre tipologie di dolore (come quello post-operatorio) sembra avere una maggiore efficacia analgesica rispetto al solo paracetamolo o alla sola codeina, sia negli adulti che nei bambini. Al momento quindi possiamo dire che nel dolore muscolo-scheletrico post-traumatico l'ibuprofene al dosaggio di 10 mg/kg/dose sembra avere una maggiore efficacia rispetto al paracetamolo (15 mg/kg/dose), ma non sappiamo se questa evidenza sia vera anche per l'associazione paracetamolo+codeina.

Referenze

Clark E, Plint AC, Correll R, et al. A Randomized, Controlled Trial of Acetaminophen, Ibuprofen, and Codeine for Acute Pain Relief in Children With Musculoskeletal Trauma. *Pediatrics* 2007; 119: 460-467

[Torna all'indice](#)

Utilizzo di una bottiglia di plastica come distanziatore nel trattamento con broncodilatatore.

Un trial clinico pubblicato su ADC ([vedi abstract](#)) ha studiato un sistema di distanziatore a basso costo per il trattamento con broncodilatatore.

Obiettivo	Comparare la risposta al trattamento broncodilatatore somministrato utilizzando un distanziatore convenzionale con quella ottenuta utilizzando un distanziatore ricavato da una bottiglia di plastica in bambini piccoli con ostruzione acuta delle basse vie respiratorie.
Setting	Ospedale pediatrico di Cape Town, Sud Africa

Disegno	Trial controllato randomizzato di buona qualità metodologica: randomizzazione e nascondimento della sequenza erano adeguate; è stata garantita la cecità dei valutatori degli esiti; i dati sono stati analizzati per intention to treat.
Pazienti/Patologia	Bambini da 2 mesi a 5 anni che si presentavano con ostruzione acuta delle basse vie aeree. Per maggiori dettagli su definizioni e criteri di inclusione/esclusione si vedano i metodi del trial.
Intervento	I bambini eleggibili sono stati randomizzati a ricevere trattamento broncodilatatore con salbutamolo (5 puffs) con: 1) distanziatore convenzionale (aerochamber); 2) distanziatore ottenuto da una bottiglia di plastica da 500 ml. Nei bambini con età inferiore ai tre anni è stata applicata anche una mascherina. Il trattamento veniva ripetuto fino a 3 volte se necessario.
Outcomes misurati	L'outcome primario era l'ospedalizzazione. Gli outcome secondari erano: la modificazione dello score clinico (Clinical Asthma Severity Scale) e della saturazione di ossigeno, il numero di trattamenti con broncodilatatore e l'utilizzo di corticosteroidi. Ossimetria e score clinico sono stati realizzati all'inizio e dopo 15 minuti dal trattamento.
Principali risultati	Sono stati arruolati 400 bambini con età media di 12 mesi (range 6-25). Il numero di bambini ospedalizzati era identico nei 2 gruppi (30 per ciascun gruppo). I cambiamenti nello score clinico, la saturazione di ossigeno e il numero di trattamenti con broncodilatatore sono stati simili nei due gruppi. Sono stati prescritti corticosteroidi per via orale a 78 bambini (19,5%), 37 nel gruppo trattato con distanziatore standard (18,5%) e 41 nel gruppo trattato con distanziatore/bottiglia (20,5%).
Conclusioni degli autori	Il distanziatore a basso costo ottenuto da una bottiglia di plastica da 500 ml è efficace quanto il distanziatore standard nel trattare i bambini piccoli con ostruzione acuta delle basse vie aeree.

Lo studio misura e conferma l'efficacia di un distanziatore casalingo ricavato da una bottiglia di plastica da 500 ml nei bambini piccoli, suggerendo un suo possibile utilizzo in situazioni a risorse limitate (familiari o di paese). Purtroppo non è presente nel lavoro la descrizione precisa di come sia stata preparata la bottiglia di plastica (che si può comunque vedere nella foto che riportiamo di fianco). Qualche dettaglio in più si può ricavare da un precedente lavoro degli stessi autori pubblicato su Lancet.



Referenze

Zar HJ, Streun S, Levin M, et al. Randomised controlled trial of the efficacy of a metered dose inhaler with bottle spacer for bronchodilator treatment in acute lower airway obstruction. Arch Dis Child 2007;92:142-6.

Zar HJ, Brown G, Donson H, et al. Home-made spacers for bronchodilator therapy in children with acute asthma: a randomised trial. Lancet 1999;354:979-82.

[Torna all'indice](#)

Efficacia del metoprololo a lento rilascio nel trattamento dell'ipertensione essenziale.

Nella sezione "In breve" del numero 18 della newsletter abbiamo segnalato una rassegna che affrontava il tema del trattamento farmacologico dell'ipertensione in età pediatrica. Presentiamo adesso un RCT sponsorizzato e di non buona qualità metodologica che studia l'efficacia del metoprololo succinato (un agente bloccante i recettori adrenergici beta₁ selettivo quindi cardioselettivo) a lento rilascio. Il lavoro è pubblicato su J Pediatr ([vedi abstract](#)).

Obiettivo	Valutare l'efficacia, la tollerabilità, e la capacità di abbassare la pressione arteriosa sistolica (PS) e diastolica (PD) del Metoprololo succinato a lento rilascio in bambini ipertesi di età compresa tra 6 e 16 anni.
Setting	Studio multicentrico. Non vengono forniti dettagli sui centri partecipanti (si deduce che siano 28 dai risultati).
Disegno	Lo studio era diviso in due fasi: 1) RCT prospettico multicentrico in doppio cieco per valutare efficacia e dosaggio ottimale del Metoprololo succinato. Nei metodi non sono riportati dettagli rispetto a randomizzazione, nascondimento della sequenza e cecità; non ci sono indicazioni su valutazioni a priori della numerosità campionaria richiesta. È stata realizzata un'analisi per intention to treat. 2) Successivo studio di coorte in aperto per la valutazione di sicurezza e tollerabilità del farmaco.

Pazienti/Patologia	<p>1) RCT: soggetti tra 6 e 16 anni con diagnosi di ipertensione essenziale (PS e/o PD da seduti >95° percentile ma che non eccedesse il 95 percentile di 20mmHg per la PS e di 10mmHg per PD). Il valore di pressione era calcolato sulla media di 3 misurazioni consecutive. Sono stati esclusi dallo studio i soggetti asmatici, diabetici o epatopatici, con intolleranza ai beta bloccanti, con ipertensione secondaria. Non ci sono dettagli nei metodi rispetto a come l'ipertensione sia stata definita essenziale o secondaria.</p> <p>2) Coorte: prevedeva principalmente il reclutamento dei soggetti che avevano completato il trial randomizzato e un numero limitato di soggetti che non vi avevano partecipato.</p>
Intervento	<p>1) RCT: dopo un periodo di "run in" di 1-2 settimane durante cui venivano sospesi eventuali trattamenti già avviati, i soggetti arruolabili sono stati randomizzati in 4 gruppi: 1). metoprololo succinato (0,2 mg/kg una volta al giorno); 2) metoprololo succinato (1 mg/kg una volta al giorno); 3) metoprololo succinato (2 mg/kg una volta al giorno); 4) placebo una volta al giorno. I soggetti del gruppo 1 e 2 mg/kg raggiungevano la dose piena dopo le prime 2 settimane in quanto la dose del farmaco veniva aumentata in maniera progressiva. Lo studio prevedeva di randomizzare un numero doppio di soggetti nel gruppo metoprololo 0,2 e 2 mg/kg, per avere una migliore stima della dose-risposta ai valori più alti e più bassi. Non era possibile l'associazione con altri farmaci antiipertensivi.</p> <p>2) Coorte: a discrezione degli operatori i soggetti ricevevano 12,5 mg o 25 mg die di metoprololo con possibilità di aumentare il dosaggio di 25 o 50 mg ogni due settimane compatibilmente con la pressione arteriosa e la tollerabilità fino ad un dosaggio massimo di 200 mg/die. Era possibile l'associazione con altri antiipertensivi non beta bloccanti.</p>
Outcomes misurati	<p>1) RCT: outcome principale era la diminuzione della PS da seduti tra l'inizio e la fine dello studio. Outcome secondari erano la modificazione della PD, la modificazione di PS e PD in piedi e la risposta antiipertensiva (definita come la discesa della PS e PD al di sotto del 95° percentile).</p> <p>2) Coorte: non definiti nei metodi</p>
Durata follow up	<p>1) RCT: 4 settimane</p> <p>2) Coorte: fino a 52 settimane. Mancano informazioni sui persi al follow up.</p>
Principali risultati	<p>1) RCT: di 204 eleggibili da 28 centri, sono stati randomizzati 144 soggetti, di cui 140 inclusi nell'analisi (4 sono stati esclusi per mancanza di dati pre o post randomizzazione). L'età media dei soggetti reclutati era di $12,5 \pm 2,8$ anni. 23 soggetti erano assegnati al gruppo placebo, 45, 23 e 49 rispettivamente ai gruppi metoprololo 0,2, 1 e 2 mg/kg. L'analisi della tabella 1 mostra qualche sbilanciamento tra i 4 gruppi (ad esempio rispetto all'età, al sesso, ai precedenti trattamenti realizzati, al tipo di ipertensione). Dopo 4 settimane di trattamento la riduzione media della PS da seduti era di 1,9 mmHg nel gruppo placebo, 5,2 nel gruppo metoprololo 0,2 mg/kg, 7,7 nel gruppo 1 mg/kg e 6,3 nel gruppo 2 mg/kg. Rispetto al gruppo placebo è risultata essere significativa la riduzione nei gruppi 1 mg/kg e 2 mg/kg. La PD veniva invece ridotta in maniera significativa rispetto a placebo solo con dosaggio di 2 mg/kg (-7,5 mmHg vs -2,1 mmHg). Le variazioni della PA si sono dimostrate indipendenti dalla razza, dal sesso e dall'età dei pazienti, mentre i soggetti con BMI >95° centile avevano una minor riduzione della pressione arteriosa a tutti i dosaggi. La risposta antiipertensiva era presente nel 46% dei soggetti trattati con metoprololo vs 26% dei soggetti che hanno ricevuto il placebo (differenza non statisticamente significativa).</p> <p>2) Coorte: era costruita da 100 soggetti, senza informazioni su come sia stata assemblata a partire dai 140 soggetti inclusi nell'RCT (che dovevano costituirli), i motivi per l'abbandono dello studio, eventuali nuovi ingressi. Il follow up prolungato a 52 settimane non ha rilevato reazioni avverse significative né alterazioni ECGrafiche o ematochimiche di rilievo. All'inizio di questa fase dello studio, il 41% dei soggetti presentava risposta antiipertensiva, a 16 settimane il 62% e alla fine dello studio il 64%.</p>
Conclusioni degli autori	Il metoprololo succinato risulta essere efficace nel ridurre l'ipertensione sia sistolica che diastolica nei pazienti pediatrici oltre ad essere priva di effetti collaterali di rilievo.

Si tratta del classico esempio, magari non molto legato alla nostra attività di pediatri di famiglia o ospedalieri di 1° livello, di studio sponsorizzato, di bassa qualità metodologica ma pubblicato su una rivista considerata importante, che può venire utilizzato dagli informatori per promuovere un prodotto o pubblicizzarlo su siti internet pseudoscientifici. Come già in passato, abbiamo deciso di recensirlo per sottolineare gli evidenti limiti metodologici:

- 1) mancanza completa di informazioni su randomizzazione e sua implementazione: come è stata realizzata, da chi, in che modo è stato garantito il nascondimento della sequenza generata

(particolare tanto più importante in quanto si tratta di uno studio multicentrico). Ancora, i metodi non riportano dettagli su come sia stata garantita la cecità di ricercatori e pazienti.

- 2) il campione reclutato risulta essere piccolo, specie per quanto riguarda il gruppo placebo e quello metoprololo 1 mg/kg (23 soggetti ciascuno). Gli autori non riportano nei metodi le assunzioni fatte a priori rispetto alla numerosità campionaria richiesta.
- 3) Non ci sono dettagli nei metodi rispetto a come l'ipertensione sia stata definita essenziale o secondaria. La generalizzabilità dei risultati è quindi limitata. Mancano informazioni su come sia stata assicurata la riduzione della variabilità operatore-dipendente nella misurazione della pressione (uso di sfigmomanometro manuale).
- 4) L'outcome scelto come principale (riduzione assoluta della pressione sistolica) non sembra sia quello più rilevante per la salute dei bambini studiati. Trattandosi di bambini con ipertensione, era più opportuno valutare in primo luogo l'efficacia antiipertensiva del farmaco, che era invece un outcome secondario. Una riduzione assoluta nella PS quale quella vista nel lavoro (5,8 mmHg tra gruppo trattato di maggiore efficacia e gruppo placebo) può infatti non avere alcuna rilevanza clinica se i pazienti restano comunque sopra il 95° percentile. Rispetto alla risposta antiipertensiva, gli autori mettono in evidenza un incremento assoluto del beneficio del 20% nel gruppo trattato rispetto a quello placebo (risposta antiipertensiva presente nel 46% vs 26% rispettivamente). Questo valore corrisponde ad un Number Needed to Treat (NNT) di 5, il che significa che per ottenere un beneficio (=successo in termini di efficacia antiipertensiva) devo trattare 5 soggetti con metoprololo.
- 5) Non vengono fornite sufficienti informazioni su come sia stata assemblata la coorte. Nei metodi gli autori riportano che la coorte prevedeva principalmente il reclutamento dei soggetti che avevano completato il trial randomizzato e di un numero limitato di soggetti che non vi avevano partecipato. Sappiamo dai risultati che 11 pazienti di 140 inclusi nell'analisi per ITT del trial non hanno completato la prima fase. Visto che la coorte era composta da 100 soggetti, ne mancano all'appello almeno 29 tra quelli inclusi nell'RCT, senza contare eventuali nuovi ingressi. Non ci sono inoltre informazioni su quanti pazienti siano stati persi al follow up nelle 52 settimane.
- 6) Ci siamo inoltre chiesti se fosse non etico sospendere la terapia anti-ipertensiva precedente nei pazienti oggetto dello studio e se fosse appropriato il controllo con il placebo.

Vorremmo sottolineare come, sia la presenza di un conflitto di interessi legato alla sponsorizzazione, sia molti dei limiti metodologici osservati suggeriscono una possibile sovrastima dell'efficacia del trattamento rispetto al placebo. Risultati e conclusioni degli autori vengono quindi molto indebolite dai limiti dello studio e della modalità in cui metodi e risultati sono descritti. Lo studio risulta quindi poco utile per prendere decisioni rispetto all'uso del metoprololo nella nostra pratica.

Referenza

Batisky DL, Sorof JM, Sugg J, et al. Toprol-XL Pediatric Hypertension Investigators. Efficacy and Safety of Extended Release Metoprolol Succinate in Hypertensive Children 6 to 16 Years of Age: A Clinical Trial Experience. *J Pediatr* 2007;150:134-9

[Torna all'indice](#)

Utilità dei corticosteroidi nel trattamento iniziale della malattia di Kawasaki.

Ritorniamo su un argomento che è stato affrontato nella newsletter 15-16 in quanto il NEJM pubblica un RCT ([vedi abstract](#)) che giunge a conclusioni apparentemente diverse rispetto a quello recensito in passato. A dimostrazione che si tratta di un argomento ancora molto dibattuto sulla letteratura scientifica.

Obiettivo	Stabilire se l'aggiunta di metilprednisolone per via endovenosa alla terapia convenzionale della malattia di Kawasaki si associ ad una riduzione del rischio di alterazioni coronariche.
Setting	Studio multicentrico condotto su un campione di pazienti reclutati dal dicembre 2002 al dicembre 2004 in 8 centri del nord america.
Disegno	Trial controllato randomizzato, in doppio cieco verso placebo. Nei metodi non sono riportati

	dettagli rispetto a randomizzazione, nascondimento della sequenza e cecità.
Pazienti/Patologia	Sono stati arruolati soggetti che presentavano febbre da 4 a 10 giorni e: 4 o più criteri clinici principali oppure aumento dello z score delle coronarie + 2 o 3 criteri clinici principali (a seconda dell'età < o > 6 mesi) oppure presenza di aneurisma delle coronarie e almeno 1 criterio clinico principale. Maggiori dettagli sui criteri di inclusione ed esclusione sono reperibili nel lavoro all'inizio dei metodi.
Intervento	I soggetti eleggibili sono stati randomizzati a ricevere: 1) trattamento con metilprednisolone per via endovenosa in bolo unico, 30 mg/kg; 2) placebo. Tutti i pazienti hanno ricevuto la terapia convenzionale con immunoglobuline per via endovenosa (2 g/kg in 10 ore) e con aspirina alla dose di 80-100 mg/kg/die fino a 48 ore dopo lo sfebbramento e poi alla dose di 3-5 mg/kg/die. Le immunoglobuline venivano ripetute alla stessa dose in caso di persistenza della febbre dopo 36 ore dal ciclo iniziale e una terza volta se la febbre persisteva o se era presente una ripresa della malattia a 36 ore di distanza dalla seconda somministrazione.
Outcomes misurati	Dimensione delle coronarie a 5 settimane dalla randomizzazione (outcome principale), andamento clinico, tempi di ospedalizzazione, variazione degli indici di flogosi
Durata follow up	5 settimane
Principali risultati	Di 313 soggetti eleggibili, 199 hanno avuto il consenso dei genitori e sono stati randomizzati, 101 al gruppo che ha ricevuto steroide, 98 al gruppo placebo. I due gruppi erano simili per le principali caratteristiche di base considerate. Dopo 1 e 5 settimane non sono state messe in evidenza differenze nelle dimensioni delle coronarie tra i due gruppi. È stata invece mostrata una tendenza ad un più breve periodo iniziale di ospedalizzazione, a una più bassa VES a 1 settimana e a valori più bassi di PCR nel gruppo trattato con steroide. L'analisi per sottogruppi ha mostrato un beneficio dello steroide rispetto al placebo sull'outcome coronarico nei bambini con febbre persistente che hanno ricevuto un ulteriore trattamento con immunoglobuline.
Conclusioni degli autori	I risultati ottenuti non supportano l'aggiunta del metilprednisolone in singola dose endovenosa alla terapia tradizionale con immunoglobuline per il trattamento di routine dei bambini con malattia di Kawasaki

Questo studio statunitense non sembra quindi supportare l'uso routinario dello steroide nella malattia di Kawasaki. Il trial clinico giapponese presentato nella newsletter 15-16 concludeva invece che il trattamento sperimentale (prednisone 2 mg/kg/die somministrato fino a normalizzazione della PCR) era associato ad una migliore outcome coronarico. I due trial sono di difficile confronto in quanto 1) sono stati realizzati su popolazioni differenti (statunitense vs giapponese); 2) utilizzano un differente steroide (metilprednisolone in bolo vs prednisone fino a normalizzazione della PCR); 3) utilizzano dosaggi e schemi diversi anche per le immunoglobuline (2 g/kg in unica dose vs 1 g/kg/die per 2 giorni). La qualità metodologica dello studio statunitense non può essere adeguatamente valutata per l'assenza nei metodi di qualsiasi informazione rispetto a randomizzazione e cecità. Un dato interessante che emerge da questo lavoro è la possibile utilità del metilprednisolone in bolo endovenoso in un sottogruppo di soggetti ad alto rischio per resistenza alle immunoglobuline. Questi soggetti possono essere identificati sulla base di alcuni criteri, definiti però per la popolazione giapponese. Riportiamo di seguito una breve sintesi dei criteri di rischio segnalati dalla letteratura (si tratta di solito di lavori retrospettivi che confrontano responders e non responders per caratteristiche cliniche e di laboratorio). Un lavoro ha identificato come possibili non responders i soggetti che presentano prima di ricevere le immunoglobuline almeno 2 tra i 3 seguenti: PCR ≥ 7.0 mg, bilirubina totale ≥ 0.9 mg, o AST ≥ 200 IU/L (Sano T, [vedi abstract](#)). Un secondo lavoro ha generato uno score di previsione in base all'assegnazione di 1 punto per: età <6 mesi; meno di 4 giorni di malattia; conta delle piastrine $\leq 300.000/\text{mmc}$; PCR ≥ 8 mg/dL; e di 2 punti per ALT ≥ 80 UI/L. Un punteggio di 3 o più identifica i soggetti resistenti alle immunoglobuline con una sensibilità del 78% e una specificità del 76% (Egami K, [vedi abstract](#)). Un altro lavoro ha generato uno score di previsione in base all'assegnazione di 2 punti per: sodio ≤ 133 mmol/L; meno di 4 giorni di malattia al momento del trattamento iniziale; AST ≥ 100 UI/L; neutrofili $\geq 80\%$; e di 1 punto per: PCR ≥ 10 ; età ≤ 12 mesi; conta piastrinica $\leq 300.000/\text{mmc}$. In questo caso uno score ≥ 4 identificava i soggetti ad alto rischio di resistenza (Kobayashi T, [vedi abstract](#)). Infine, un quarto lavoro ha identificato come fattori predittivi indipendenti di resistenza

alle immunoglobuline il sesso maschile, la ricorrenza, il dosaggio di immunoglobuline inferiore a 1 gr/die e la loro somministrazione nei primi 4 giorni di malattia (Muta H, [vedi abstract](#)).

Sicuramente il ruolo degli steroidi nella malattia di Kawasaki sarà oggetto in futuro di ulteriori studi. Al momento ci sembra di poter riproporre la conclusione del nostro precedente commento sulla questione e cioè che sono lontani i tempi in cui si diceva che il cortisone poteva determinare con maggiore frequenza la formazione di aneurismi coronarici. Inoltre, come implicazione pratica, sembra essere al momento ragionevole, come la stessa analisi per sottogruppi del trial del NEJM ed altri lavori sembrano dimostrare, prevedere l'uso dello steroide nei casi che non hanno risposto alla prima dose di immunoglobuline (in associazione con un ripetuto bolo delle stesse); resta da definire se i bambini con condizioni di rischio per la comparsa di aneurismi possono avere un beneficio aggiuntivo dall'uso dello steroide (somministrato da subito), sempre in associazione alle immunoglobuline. Al momento questa ipotesi sembra essere ragionevole, ma ancora da dimostrare in futuri studi clinici controllati.

Referenze

Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Pediatric Heart Network Investigators. Pulsed Corticosteroid Therapy for Primary Treatment of Kawasaki Disease. *N Engl J Med* 2007;356:663-75.

[Torna all'indice](#)

Caratteristiche dei bambini che vomitano dopo trauma cranico.

Questo studio caso-controllo pubblicato su *J Pediatr* ([vedi abstract](#)) ha l'obiettivo di valutare quali fattori siano associati alla presenza di vomito dopo un trauma cranico "minore". Lo studio è stato condotto nell'ospedale pediatrico di Padova durante un anno. 1248 bambini sono stati portati in Pronto Soccorso per trauma cranico, 151 sono stati ricoverati e 1097 (con trauma cranico minore) sono stati dimessi dal pronto soccorso. 162/1097 presentavano vomito: ciascuno di essi (caso) è stato appaiato a due controlli della stessa età che non avevano presentato vomito. L'analisi finale è stata condotta su 148 casi che sono stati appaiati con 296 controlli. Sono stati utilizzate interviste telefoniche standardizzate eseguite a 1 mese e a sei mesi dopo il trauma. Come si può vedere anche dalla tabella 3 del lavoro (che riportiamo di seguito), all'analisi multivariata i fattori predittivi più forti per la presenza di vomito sono stati la storia personale di vomito ricorrente o di chinetosi (mal d'auto/di mare/di aereo), il mal di testa al momento del trauma e la storia familiare per gli stessi problemi ricorrenti.

Variable	OR	95% CI
Personal history of recurrent vomiting	5.90	1.18-29.47
Headache at the time of injury	4.37	2.23-8.57
Personal history of motion sickness	2.34	1.32-4.10
Number of recurrent problems in the whole family	1.66	1.29-2.13

Gli autori concludono che il vomito postraumatico sembra correlato a un predisposizione personale/familiare a vomitare piuttosto che alla presenza di lesioni intracraniche. Il vomito è un sintomo frequente in età pediatrica dopo un trauma cranico (circa 1 su 6) e non è correlato alla severità del trauma. Anche una recente metaanalisi giunge alla conclusione che il vomito non è un fattore predittivo indipendente per lesione intracranica ([vedi abstract](#)) per cui la sua presenza non dovrebbe orientare il clinico a richiedere una TAC. Il mal di testa è il secondo sintomo più frequente dopo un trauma cranico minore, ma anch'esso non è un fattore predittivo di lesioni intracraniche. Gli autori sottolineano alcuni limiti metodologici, fra cui la mancanza di un controllo radiografico (la maggior parte dei bambini non è stata giustamente sottoposta a TAC cranica), la non cecità di chi realizzava l'intervista telefonica, la mancata distinzione fra episodio singolo di vomito e vomito ripetuto dopo il trauma.

Referenze

Da Dalt L, Andreola B, Facchin P, et al. Characteristics of Children with Vomiting after Minor Head Trauma: A Case-Control Study. *J Pediatr* 2007;150:274-8

Acido folico periconcezionale e rischio di labiopalatoschisi.

Uno studio pubblicato sul BMJ ([vedi abstract](#)) ha valutato il ruolo della supplementazione periconcezionale con acido folico nella prevenzione delle labiopalatoschisi. Si tratta di uno studio caso-controllo realizzato su tutto il territorio nazionale della Norvegia tra il 1996 e il 2001. I casi erano costituiti da tutti i neonati con labiopalatoschisi (377 bambini con labioschisi con o senza palatoschisi; 196 bambini con sola palatoschisi); i controlli sono stati selezionati in maniera randomizzata dal database delle nascite del paese con una media di 4 ogni 1000 nati vivi (in totale sono stati reclutati 763 controlli). Sono stati inviati per posta alle famiglie di questi neonati due questionari successivi: il primo raccoglieva dati riguardanti le caratteristiche demografiche, la storia riproduttiva e l'eventuale esposizione durante la prima parte della gravidanza a fumo, alcool, droghe, altre sostanze; il secondo, inviato dopo la restituzione del primo, raccoglieva informazioni sull'alimentazione nei primi tre mesi di gravidanza. Per quanto riguarda l'assunzione di supplementi contenenti acido folico si chiedevano a ciascuna donna informazioni sui sei mesi precedenti la gravidanza e sui primi tre mesi di gravidanza. In caso di assunzione, la donna veniva contattata per verificare il nome del prodotto e il dosaggio di acido folico. Venivano considerate esposte le donne che avevano assunto acido folico per almeno un mese in una finestra di tre mesi comprendente il mese precedente l'ultima mestruazione e i primi due mesi di gravidanza. Il dosaggio di riferimento era di almeno 400 microgrammi/die. I risultati mettono in evidenza che la supplementazione di acido folico ≥ 400 microgrammi/die è risultata associata con un rischio ridotto di labioschisi, con o senza palatoschisi, dopo aggiustamento per assunzione di multivitaminici, fumo ed altri potenziali fattori confondenti (OR 0.61, IC 95% 0.39-0.96). In maniera indipendente dalla supplementazione, anche la dieta ricca di folati portava ad una riduzione del rischio (OR 0.75 IC 95% 0.50-1.11) anche se in maniera statisticamente non significativa. Il massimo effetto si è avuto nelle donne che hanno assunto una supplementazione di acido folico, multivitaminici e una dieta ricca di folati (OR 0.36 IC 95% 0.17-0.77). L'acido folico non è risultato invece essere protettivo nei confronti della palatoschisi isolata (OR 1.07, IC 0.56-2.03). Gli autori concludono che la supplementazione con acido folico durante la prima parte della gravidanza sembra ridurre il rischio di labioschisi con o senza palatoschisi di circa un terzo. I dati riportati nel lavoro mettono in evidenza che, rispetto all'Italia, in Norvegia sembra esserci maggiore consapevolezza tra le donne sull'importanza di assumere acido folico nel periodo periconcezionale. Circa in 35-40% della popolazione studiata ha infatti assunto supplementi (il 15-20% a dosaggio adeguato) contro un dato italiano complessivo del 6-10%. Altri lavori in passato hanno evidenziato un effetto protettivo derivante dall'assunzione di acido folico periconcezionale sullo sviluppo di labiopalatoschisi. In particolare, tale riduzione è stata quantificata intorno al 20%. Della supplementazione con acido folico e dei suoi rapporti con alcune malformazioni congenite abbiamo già parlato nella newsletter 3.

Referenze

Wilcox JA, Lie RT, Solvoll K, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. BMJ 2007;334:464

Fattori di rischio della plagiocefalia.

Si tratta di uno studio di coorte prospettico condotto in un ospedale olandese e pubblicato sulle pagine elettroniche di Pediatrics ([vedi testo completo](#)) che ha l'obiettivo di identificare quali siano i fattori di rischio per plagiocefalia deformante alla nascita (48 ore di vita) e al follow up (7 settimane di vita). Sono stati valutati 380 bambini nati sani nel periodo dicembre 2004-settembre 2005, con età gestazionale superiore a 36 settimane. La plagiocefalia è stata classificata utilizzando un indice ottenuto dal rapporto fra il diametro obliquo più lungo e quello più corto del cranio espresso in

percentuale; si è utilizzato il cut off del 104% per definire una forma severa. Solo 9/23 bambini con plagiocefalia alla nascita avevano una plagiocefalia a sette settimane, mentre 75 bambini hanno sviluppato plagiocefalia dopo la nascita (entro le sette settimane). Alla nascita 3 fattori di rischio sono risultati associati con un plagiocefalia severa (analisi multivariata): 1) il sesso maschile; 2) la primogenitura; 3) la brachicefalia. Al follow up, 8 fattori di rischio sono risultati associati con un plagiocefalia severa (analisi multivariata): 1) il sesso maschile; 2) la primogenitura; 3) la posizione del capo durante il sonno sempre dallo stesso lato; 4) la posizione della testa sul fasciatolo sempre dallo stesso lato; 5) l'allattamento artificiale; 5) la posizione del bambino durante l'allattamento con biberon sempre nello stesso lato; 7) la posizione sulla pancia (prona) durante la veglia per meno di 3 volte al giorno; 8) un ritardo dello sviluppo motorio. Uno sviluppo motorio precoce è risultato invece essere protettivo. A differenza di altri studi, la plagiocefalia alla nascita non è risultata predittiva di plagiocefalia persistente e non è stata dimostrata una correlazione tra plagiocefalia e posizione supina durante il sonno. La plagiocefalia è una condizione frequente (20% a 4 mesi di età) e con prognosi favorevole (spesso regredisce entro i 3 anni di vita), ma può essere causa di preoccupazione nei genitori e di inestetismi. In passato è stata anche osservata una possibile associazione, ma mai dimostrata una causalità, con condizioni quali asimmetria mandibolare, strabismo e problemi uditivi. Lo studio supporta l'ipotesi che i principali fattori di rischio per plagiocefalia siano acquisiti dopo la nascita (abitudini di accudimento, sviluppo motorio e posture preferenziali) consentendo dunque di dare alcuni consigli anticipatori ai genitori per prevenire o attenuare tale condizione.

Referenze

van Vlimmeren LA, van der Graaf Y, Boere-Boonekamp MM, et al. Risk Factors for Deformational Plagiocephaly at Birth and at 7 Weeks of Age: A Prospective Cohort Study. *Pediatrics* 2007; 119: e408-e418.

[Torna all'indice](#)

Associazione tra “cattivo sonno”, obesità e problemi nello sviluppo cognitivo.

Uno studio pubblicato su *ADC* ([vedi abstract](#)) ha valutato la prevalenza di disturbi respiratori nel sonno in un campione di bambini e adolescenti sovrappeso e obesi. Sono stati reclutati presso una clinica pediatrica per obesità in Belgio bambini di età compresa fra 6 e 16 anni. Tutti sono stati sottosti a misurazioni antropometriche e a polisonnografia. Sono stati inclusi 27 bambini sovrappeso e 64 obesi (di cui 40 di sesso maschile), con età media di 11,2 anni. Il 53% dei bambini dormiva bene, l'11% presentava un russamento primario, l'11% una apnea ostruttiva (OSA) lieve, l'8% una OSA moderata-severa e il 17% una apnea centrale. La metà dei bambini con apnea centrale durante il sonno presentava desaturazioni <85%. Mentre l'ipertrofia tonsillare è risultata essere predittiva di OSA moderata/severa, più alti livelli di obesità addominale e di massa grassa sono risultati essere associati con l'apnea centrale durante il sonno. Gli autori concludono che, nel campione di bambini con obesità/soprappeso studiati, i disturbi respiratori del sonno sono risultati essere molto comuni. Le apnee ostruttive del sonno non sembrano associate a obesità addominale mentre lo sono le apnee centrali. Queste spesso causano desaturazioni importanti. Il sonno dei bambini obesi dovrebbe essere quindi adeguatamente studiato, viste anche le possibili implicazioni neurocognitive e cardiovascolari segnalate nella letteratura nei soggetti che respirano male durante il sonno.

A questo proposito segnaliamo un lavoro pubblicato su *Pediatrics* ([vedi abstract](#)) che si è posto l'obiettivo di stabilire se il minor tempo trascorso a letto e la severità dei disturbi respiratori ostruttivi nel sonno fossero predittivi di alterazioni della funzione cognitiva. Si tratta di uno studio osservazionale condotto in Virginia che ha reclutato 56 bambini di età compresa fra 6 e 12 anni con ipertrofia adenotonsillare e con sospetto disturbo respiratorio ostruttivo nel sonno. I bambini sono stati sottoposti a esame actigrafico per sei giorni (l'actigrafia registra il movimento grazie ad un apparecchio portato al polso). In questo periodo le caratteristiche del sonno e del respiro durante la notte sono state registrate grazie a diari. In settimana giornata i bambini sono stati sottoposti a test cognitivi e a polisonnografia. Il tempo trascorso a letto (cioè l'intervallo tra il momento in cui il bambino va per la prima volta a letto a quello in cui si alza) è stato valutato grazie all'actigrafo e ai

diari del sonno. L'indice di apnea-ipopnea è stato valutato dalla polisonnografia secondo criteri standard. I risultati sono stati controllati per una serie di possibili fattori di confondimento tra cui genere, età, razza, stato di salute, tipo di scuola. Il BMI non è stato però incluso. I risultati hanno messo in evidenza che i bambini con un tempo medio a letto più breve (521 minuti) e con russamento presentavano scores più bassi ai test del vocabolario e delle similitudini rispetto a quelli con un tempo medio a letto più lungo (557 minuti) e senza russamento. Le differenze erano superiore a 1 deviazione standard rispetto alla distribuzione normale degli scores per la popolazione generale. Anche una maggiore variabilità nel tempo trascorso a letto tra le diverse notti studiate e un più alto indice di apnea-ipopnea sono risultati associati a scores più bassi. Non sono state invece messe in evidenza correlazioni con gli altri test cognitivi o comportamentali realizzati. Secondo gli autori questi risultati sono clinicamente molto significativi e, considerando che il test del vocabolario è quello maggiormente correlato con il Quoziente Intellettivo e con il rendimento scolastico, le differenze viste potrebbero avere un impatto rilevante. Va comunque considerato lo studio non è in grado di stabilire un nesso di causalità. È ad esempio possibile che famiglie disorganizzate, solitamente con difficoltà socioeconomiche o psicologiche, non riescano ad assicurare ritmi adeguati di sonno ai propri bambini con conseguente cattivo sviluppo cognitivo. Oppure è possibile che un processo che causi una ridotta performance ai test cognitivi possa anche causare un modello di sonno alterato, con tempo trascorso a letto insufficiente o variabile. Inoltre studi di questo tipo sono molto difficili da interpretare perché è difficile controllare tutte le variabili sociali e culturali correlate ai test cognitivi.

Referenze

Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, et al. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescent: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child* 2007;92:205-8

Suratt PM, Barth JT, Diamond R, et al. Reduced Time in Bed and Obstructive Sleep-Disordered Breathing in Children Are Associated With Cognitive Impairment. *Pediatrics* 2007; 119: 320-329

[Torna all'indice](#)

Efficacia e costi del trattamento dell'asma con Fluticasone e Montelukast.

Obiettivo di lavoro pubblicato su *J Pediatr* ([vedi abstract](#)) era quello di valutare in maniera comparativa l'efficacia del fluticasone propionato (FP) e del montelukast (MON) nel trattamento dell'asma. Si tratta di uno studio retrospettivo realizzato su un database con i dati sanitari e farmaceutici di circa 36 milioni di statunitensi a partire da 75 assicurazioni sanitarie. Sono stati inclusi i soggetti di età compresa tra 4 e 17 anni, che avevano ricevuto prescrizione per FP o MON fra gennaio 2001 e dicembre 2003 e almeno una prescrizione di steroide orale nei 12 mesi precedenti, con diagnosi di asma documentata e basata sull'ICD-9. Sono state studiate 2 coorti: monoterapia con FP e monoterapia con MON. Per ridurre il rischio di bias di selezione è stato utilizzato il metodo detto "propensity matching" (in base a cui avviene un appaiamento delle coorti in studio sulla base di caratteristiche predefinite quali età e utilizzo dei servizi sanitari). Gli outcomes valutati anche con analisi multivariata erano: 1) il fallimento terapeutico (definito da: ospedalizzazione per asma o visite in pronto soccorso, uso di cortisonici orali, cambiamento della terapia o aumento del suo dosaggio); 2) l'ospedalizzazione per asma; 3) i costi correlati all'asma. I risultati hanno messo in evidenza che i pazienti trattati con MON hanno avuto una maggior probabilità di fallimento terapeutico (OR 2,55, IC 95% 2,19-2,96) e di essere ospedalizzati (OR 1,99, IC 95% 1,15-3,44). Inoltre, in caso di trattamento con montelukast, i costi asma-correlati risultavano aumentati in maniera significativa. Gli autori concludono che nei pazienti pediatrici con asma, il trattamento con FP è associato con un migliore outcome ed minori costi. Lo studio presenta chiaramente molti limiti: il disegno retrospettivo dello studio e l'assenza di informazioni sulla gravità dell'asma e sul controllo della malattia, rendono difficile una valutazione dei risultati. Anche la loro trasferibilità è dubbia, in quanto il sistema di assistenza sanitaria americano è molto diverso dal nostro. Si tratta inoltre di uno studio sponsorizzato. Gli Autori dichiarano comunque il loro conflitto di interessi, in quanto dipendenti o consulenti della Glaxo. Abbiamo deciso di segnalare lo studio in quanto ulteriore fonte di riflessione di fronte alla proposta di allargamento

dell'utilizzo degli antileucotrieni presente nella ultima edizione delle linee guida GINA 2006 e prontamente recepito dalla modifica del foglietto illustrativo italiano del MON. Ricordiamo che di questo argomento ci siamo già occupati nella newsletter 10 dove abbiamo presentato 2 RCT, che confrontavano l'efficacia del MON rispetto al FP nei bambini con asma lieve persistente: il primo studio ([vedi abstract](#)) era sponsorizzato dalla casa produttrice del MON, era un trial di non-inferiorità e concludeva che il MON non era inferiore al FP rispetto all'outcome principale dello studio; il secondo era viceversa sponsorizzato dalla casa produttrice del FP e concludeva per la superiorità del FP. Rimandiamo all'ampio commento a questi lavori presente nella newsletter 10 per maggiori informazioni sull'argomento.

Referenze

Stempel DA, Kruzikas DT, Manjunath R. Comparative Efficacy and Cost of Asthma Care in Children with Asthma Treated with Fluticasone Propionate and Montelukast. J Pediatr 2007;150:162-7

[Torna all'indice](#)

Collaborano 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.

Milano: E. Casiraghi, R. Cazzaniga, L. Crespi, G. Del Bono, G. Doro, P. Elli, G. Lietti, G. Meregalli, A. Pirola, P. Rogari, 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

- Un case report pubblicato sul NEJM segnala 3 casi di ginecomastia in ragazzi prepuberi, per il resto sani e con normale concentrazione sierica di steroidi endogeni. In tutti i 3 casi la ginecomastia era iniziata dopo applicazione topica di prodotti cosmetici (saponi, shampoo, ecc) contenenti oli essenziali di lavanda e di tea tree ed è scomparsa con la loro sospensione. I due oli avrebbero un'attività estrogenica e antiandrogenica. [Henley DV. N Engl J Med 2007; 356:479-85.](#)
- Un lavoro pubblicato su J Pediatr ha valutato con monitor l'incidenza di apnea, bradicardia, o desaturazioni durante la permanenza in un seggiolino o in una culla per il trasporto in auto di bambini nati con peso <1500 grammi al momento della loro dimissione. Il 15% dei soggetti analizzati ha presentato uno degli eventi in studio, senza differenze tra seggiolino e culla. Gli autori concludono che durante il trasporto in auto i bambini nati di peso molto basso dovrebbero essere tenuti sotto controllo e che comunque i viaggi dovrebbero avere una durata limitata. Il seggiolino o l'apposita navicella dovrebbero essere comunque usati, visto il loro ruolo ben documentato nel prevenire morti e lesioni. [Salhab WA. J Pediatr 2007;150:224-8.](#)
- Uno studio sponsorizzato pubblicato su J Pediatr mette in evidenza la sicurezza dell'utilizzo a lungo termine (almeno 9 mesi) dei farmaci inibitori della pompa protonica (soprattutto omeprazolo e lansoprazolo). La mediana di durata della somministrazione era di 3 anni (range da 0,75 a 11,25 anni). Sono state rilevate 6 reazioni avverse in 4 soggetti (nausea, diarrea, rash cutaneo, agitazione e irritabilità). Un precedente lavoro, segnalato nella newsletter 14, aveva invece evidenziato la possibilità di una aumentata frequenza di infezioni gastrointestinali e respiratorie legate all'utilizzo di questi farmaci. Le popolazioni reclutate dai due studi sono comunque molto diverse (l'età media alla prescrizione ad esempio è di 8 anni nel primo vs 4-36 mesi nel secondo). [Hassall E. J Pediatr 2007;150:262-7.](#)
- Un lavoro pubblicato su J Pediatr ha analizzato i fattori che determinano l'outcome evolutivo in 32 soggetti con sindrome di West criptogenetica valutati all'età di 8 anni. Un intervallo più breve tra l'inizio degli spasmi e l'avvio nel trattamento potrebbe essere associato ad outcome più favorevole. [Hamano S. J Pediatr 2007;150:295-9.](#)
- Una revisione sistematica della letteratura conferma la possibile associazione tra condivisione del letto e SIDS se i genitori sono fumatori. Le evidenze di tale associazione tra i non fumatori sono più deboli e non conclusive. Viene confermata anche l'associazione tra condivisione del letto e SIDS nei bambini più piccoli. L'argomento è stato affrontato ampiamente nella newsletter 11. Una associazione positiva è stata trovata tra condivisione del letto e allattamento al seno. [Horsley T. Arch Pediatr Adolesc Med;161:237-45.](#)
- Uno studio di coorte retrospettivo realizzato negli stati Uniti ha messo in evidenza che le convulsioni rappresentano la più comune complicazione neurologica dei bambini ospedalizzati per influenza. L'encefalopatia è invece rara. Non sono state registrate morti legate a complicanze neurologiche. I bambini più piccoli (tra 6 mesi e 4 anni) e quelli con malattia neurologica o neuromuscolare sarebbero a maggior rischio. [Newland JG. J Pediatr 2007;150:306-10.](#)

[Torna all'indice](#)

Segnaliamo alcuni lavori sulle vaccinazioni:

- Un lavoro pubblicato sul NEJM si è posto l'obiettivo di valutare se l'immunità indotta dal vaccino contro la varicella cali nel corso della vita. Questo calo potrebbe portare ad un'aumentata suscettibilità alla malattia in età più avanzata quando il rischio di complicazioni gravi è maggiore. Sono stati esaminati i dati di 10 anni di sorveglianza attiva (1995-2004) di una popolazione sentinella di 350.000 soggetti negli USA. 11.356 soggetti hanno presentato varicella nel periodo considerato, 1080 dei quali (9,5%) erano stati precedentemente vaccinati. I

ragazzi di età compresa tra 8 e 12 anni che erano stati vaccinati da almeno 5 anni hanno dimostrato di essere più a rischio di sviluppare varicella rispetto a quelli vaccinati da minor tempo. La frequenza annuale di varicella nei soggetti vaccinati è risultata aumentare in maniera significativa con la distanza dalla data della vaccinazione: 1,6 casi per 1.000 anni-persona dopo un anno dalla vaccinazione, 9 casi per 1.000 anni-persona dopo 5 anni e 58 casi per 1.000 anni-persona dopo 9 anni. La conclusione degli autori è che una seconda dose di vaccino, ora raccomandata negli USA per tutti i bambini, potrebbe aumentare la protezione sia verso i fallimenti della vaccinazione primaria che verso il calo dell'immunità a distanza dalla vaccinazione. [Chaves SS. N Engl J Med 2007; 356:1121-9.](#)

- Un trial randomizzato multicentrico in doppio cieco pubblicato sul NEJM ha valutato sicurezza ed efficacia di un vaccino anti-influenzale trivalente vivo attenuato somministrato per via nasale rispetto al tradizionale vaccino trivalente inattivato intramuscolare. È dichiarato un finanziamento da parte della Medimmune. Sono stati reclutati 8352 bambini tra 6 e 59 mesi di età. I bambini che presentavano sintomi di tipo simil-influenzale sono stati sottoposti ad esame colturale. 7852 bambini hanno completato lo studio. È stata messa in evidenza una riduzione del 55% dei casi di influenza nel gruppo che ha ricevuto il vaccino vivo attenuato rispetto al gruppo con vaccino inattivato (153 vs 338 casi, $p < 0.001$). Il gruppo che ha ricevuto il vaccino vivo attenuato ha presentato una maggiore frequenza di wheezing nei 42 giorni successivi la somministrazione della prima dose, specie nella fascia di età 6-11 mesi. Sempre in questa fascia di età ci sono state più ospedalizzazioni nel gruppo che ha ricevuto il vaccino vivo attenuato rispetto al gruppo che ha ricevuto il vaccino inattivato. Gli autori concludono che il vaccino vivo attenuato potrebbe essere altamente efficace e sicuro per i bambini tra 12 e 59 mesi senza storia di asma o wheezing. [Belshe RB. N Engl J Med 2007;356: 685-96.](#)
- Obiettivo di questo lavoro pubblicato su Pediatrics era quello di valutare se bambini non vaccinati o vaccinati in maniera incompleta nei primi 6 mesi di vita presentavano un rischio ridotto di eczema e di broncospasmo ricorrente nel primo anno di vita. Si tratta di uno studio di coorte prospettico realizzato in Olanda che ha reclutato complessivamente 2764 bambini. Il 90% della coorte ha completato il follow up a 1 anno. Informazioni sullo stato vaccinale (DTP, polio, Hib) e sugli esiti in studio (eczema e broncospasmo ricorrente) sono state raccolte grazie a questionari ripetuti. Durante il primo anno di vita l'incidenza di eczema è stata del 23%, quella di broncospasmo ricorrente dell'8,5%. All'età di 6 mesi il 77% della coorte risultava aver completato lo schema vaccinale standard, il 15% presentava uno schema incompleto e il 7% risultava non vaccinato. Non sono state messe in evidenza differenze nella frequenza di eczema e di broncospasmo ricorrente tra i 3 gruppi così identificati. È disponibile il testo completo. [Kummeling I. Pediatrics 2007;119 e367-373.](#)

Novità e materiali sulle vaccinazioni sono come sempre disponibili sulla rubrica VaccinAcipì di Quaderni acp e sul sito dell'ACP nell'Area Vaccinazioni ([vedi](#)) e nell'area News ([vedi](#)). L'ultima news pubblicata riguarda il morbillo in Italia e in Europa.

[Torna all'indice](#)

Cochrane Database of Systematic Review (CDSR). Il 2° aggiornamento del 2007.

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 2007, contenente 97 RS nuove, di cui 15 di possibile interesse per il pediatra, e 44 aggiornate, di cui 5 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

- Antenatal phenobarbital for reducing neonatal jaundice after red cell isoimmunization
- Bicycle helmet legislation for the uptake of helmet use and prevention of head injuries
- Constraint-induced movement therapy in the treatment of the upper limb in children with hemiplegic cerebral palsy
- Cup feeding versus other forms of supplemental enteral feeding for newborn infants unable to fully breastfeed
- Double wall versus single wall incubator for reducing heat loss in very low birth weight infants in incubators
- Early developmental intervention programs post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairments in preterm infants
- Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease
- Oral appliances and functional orthopaedic appliances for obstructive sleep apnoea in children
- Orthodontic and orthopaedic treatment for anterior open bite in children
- Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants
- Pneumococcal vaccines for children and adults with bronchiectasis
- Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea
- Self-management education for children with epilepsy
- Steroids for acute sinusitis
- Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults

2. Revisioni sistematiche di area pediatrica aggiornate

- Conjugate vaccines for preventing Haemophilus influenzae type B infections
- Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis in children and adults
- Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants
- Prophylactic drug management for febrile convulsions in children
- Routine hospital admission versus out-patient or home care in children at diagnosis of type 1 diabetes mellitus

[Torna all'indice](#)