

Newsletter pediatrica. La sorveglianza della letteratura per il pediatra.

Newsletter pediatrica 2009; n° 25 (Volume 6): pag. 1-12

Su questo numero

Presentazione e istruzioni per l'uso	pag. 2
Letteratura primaria	
La profilassi antibiotica non è utile nella prevenzione della pielonefrite	pag. 3
Uso dei farmaci antivomito nelle gastroenteriti acute	pag. 5
Encefalite acuta e encefalopatia associate all'influenza	pag. 7
Implicazioni derivanti dall'adozione dei nuovi standard di crescita OMS	pag. 8
Utilità del Pediatric Appendicitis Score (PAS) per la diagnosi di appendicite acuta	pag. 9
Approfondimento metodologico: RCT con disegno crossover	pag. 10
In breve	pag. 11
Cochrane Database of Systematic Review	
Il 4° aggiornamento del 2008	pag. 12

Allegato. Approfondimento metodologico: RCT con disegno crossover

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. 040 3785401

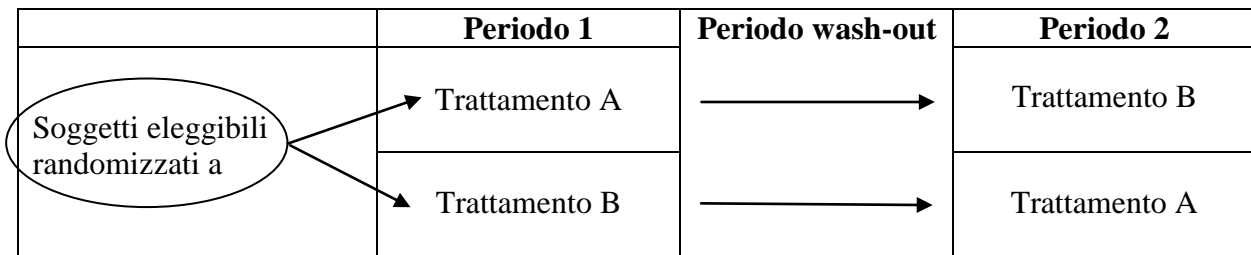
Approfondimento metodologico: RCT con disegno crossover

A cura di Luca Ronfani

Pediatrics ha pubblicato sulle pagine elettroniche un RCT con disegno crossover ([vedi testo completo](#)) che sembra mettere in evidenza la possibile efficacia del trattamento con budesonide intranasale nella sindrome da apnea ostruttiva durante il sonno (OSAS) di grado lieve. Si tratta di uno studio sponsorizzato. Il rationale dell'uso dello steroide intranasale è quello di ridurre le dimensioni del tessuto adenotonsillare ipertrofico e si tratta di uno dei pochi trial realizzati sull'argomento. Lo studio presenta però diversi problemi nella modalità di presentazione dei dati che rendono difficile interpretarne i risultati e quindi accettarne le conclusioni. Per mettere in evidenza i problemi di questo trial presentiamo di seguito la scheda dello studio, seguita da alcuni dettagli sul metodo dei trial crossover e da alcuni commenti.

Obiettivo	Valutare l'efficacia nel migliorare i sintomi durante il sonno della budesonide intranasale rispetto al placebo in bambini con OSAS di grado lieve.
Setting	Lo studio è stato realizzato in un ambulatorio specialistico sui disturbi del sonno negli USA
Disegno	Trial controllato randomizzato cross-over in doppio cieco. Randomizzazione e nascondimento della sequenza sono appropriate. Non vengono fornite informazioni utili a giudicare la cecità.
Pazienti/Patologia	Erano eleggibili soggetti tra 6 e 12 anni, con ipertrofia adenoidea valutata radiologicamente e OSAS di grado lieve valutata mediante polisonnografia. Sono stati esclusi i soggetti con asma, ipersensibilità alla budesonide, recente trauma al naso, anomalie cranio facciali, malattie neuromuscolari o genetiche, che utilizzassero farmaci interferenti con la budesonide (quali eritromicina, chetoconazolo, cimetidina) o che avessero fatto uso di corticosteroidi o di antibiotici nelle 2 settimane precedenti l'arruolamento.
Intervento	I soggetti eleggibili erano randomizzati a ricevere la sequenza budesonide-placebo oppure la sequenza placebo-budesonide. Il dosaggio previsto era di 1 puff per narice di budesonide (32 microgr) o di soluzione fisiologica al momento di andare a letto. In pratica, un gruppo di soggetti veniva randomizzato a ricevere per le prime 6 settimane budesonide e un gruppo placebo (periodo 1). Al termine delle 6 settimane ogni trattamento veniva sospeso per 2 settimane (periodo di wash-out). Successivamente (periodo 2) i soggetti venivano trattati per 6 settimane con la sostanza che non avevano ricevuto nel periodo 1 (quindi il gruppo budesonide ha ricevuto placebo e viceversa).
Outcomes misurati	Outcomes primari dello studio erano l'indice di apnea/ipopnea (numero di apnee ostruttive e miste e di ipopnee per ora di sonno) e l'indice di risveglio respiratorio (frequenza di risvegli dopo apnea/ipopnea) valutati con la polisonnografia. Outcome secondario era la dimensione delle adenoidi stimata radiologicamente.
Follow up	I soggetti sono stati seguiti per 14 settimane (6 settimane per il periodo 1, 2 settimane di wash out e 6 settimane per il periodo 2). Al termine dei periodi 1 e 2 tutti i soggetti venivano sottoposti a radiografia e polisonnografia. La perdita di soggetti al termine del periodo 1 è stata consistente e sbilanciata tra i due gruppi (17% nel gruppo che ha ricevuto budesonide vs 44% nel gruppo placebo).
Principali risultati	Sono stati randomizzati 62 soggetti, 30 a ricevere la sequenza budesonide-placebo e 32 a ricevere la sequenza placebo-budesonide. 25 di 30 soggetti nel primo gruppo hanno completato il periodo 1 e hanno partecipato al periodo 2 vs 18 di 32 nel secondo gruppo. Ci sono stati miglioramenti significativi nelle misure polisunnografiche, nell'importanza del disturbo respiratorio e nelle dimensioni delle adenoidi tra i 48 soggetti che hanno realizzato budesonide (30 nel periodo 1 + 18 nel periodo 2) vs 32 soggetti che hanno ricevuto placebo nel periodo 1. Obesità, presenza di allergie e età non sembrano influenzare i risultati. 5 soggetti (3 nel gruppo budesonide e 2 in quello placebo) hanno presentato eventi avversi, sempre banali. I 25 soggetti assegnati alla sequenza budesonide-placebo che hanno completato entrambi i periodi dello studio hanno mantenuto alla fine del periodo placebo i vantaggi riscontrati alla fine del periodo budesonide.
Conclusioni degli autori	Il trattamento intranasale con budesonide per 6 settimane migliora la qualità del sonno e riduce l'ipertrofia adenoidea nei pazienti con OSAS lieve. I risultati evidenziati si riscontrano anche dopo 8 settimane dalla fine del trattamento.

I trial crossover sono caratterizzati dal fatto che lo stesso gruppo di pazienti riceve tutti i trattamenti in sperimentazione (che possono essere due, come nel caso dello studio citato, o più) in periodi successivi. La randomizzazione è utilizzata per determinare l'ordine in cui il trattamento viene ricevuto. Lo schema classico è quindi il seguente



Quindi un gruppo riceve prima il trattamento A e poi, dopo il periodo di wash-out in cui i soggetti arruolati non ricevono alcuna terapia, il trattamento B; il secondo gruppo riceve invece prima il trattamento B e poi quello A. Il periodo di wash out ("lavaggio") serve a garantire che gli effetti del primo trattamento realizzato siano completamente smaltiti dai soggetti prima di ricevere il secondo trattamento e deve quindi essere di durata adeguata (dipendente dalla sostanza in studio e dalla sua emivita). Si vuole in questa maniera minimizzare il rischio dell'effetto carry-over ("trasporto") e cioè la permanenza degli effetti del primo trattamento quando viene somministrato il secondo.

Il disegno crossover può essere applicato solo se si rispettano 3 condizioni:

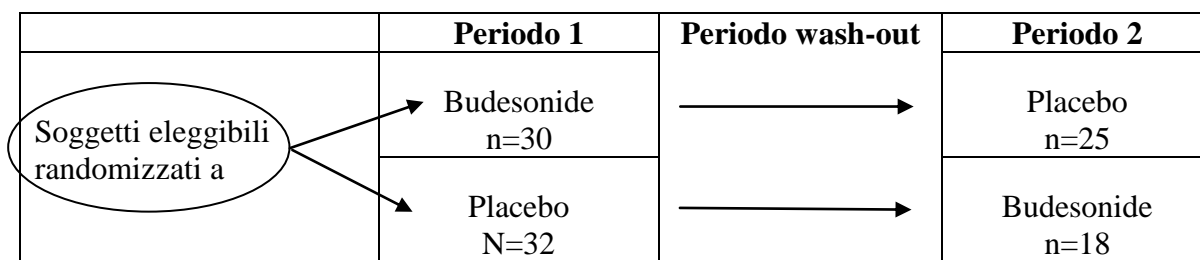
- 1) gli interventi dovrebbero essere usati in malattie croniche e incurabili e quindi nessun farmaco in studio dovrebbe far guarire dalla malattia;
- 2) la malattia dovrebbe essere stabile;
- 3) gli effetti degli interventi in studio dovrebbero avere un rapido inizio e una breve durata, in modo da ridurre i rischi di effetto carry-over.

Il principale vantaggio di questo disegno è la riduzione della variabilità derivante dal fatto che il confronto avviene **entro** i soggetti e non tra i soggetti (come avviene invece nei trial a disegno parallelo che siamo abituati a leggere di solito). Ciascun soggetto funge quindi da controllo di se stesso e questo permette il reclutamento di un numero minore di soggetti.

L'analisi dei dati deve prevedere la valutazione preliminare della presenza di effetto carry-over. Se questo è presente, l'esito di un determinato trattamento varierà a seconda della posizione nella sequenza di trattamenti; quindi le differenze osservate tra trattamenti dipenderà dall'ordine nei quali sono stati ricevuti. In questo caso di solito si preferisce utilizzare solo i dati del primo periodo come se si trattasse di un disegno a bracci paralleli, eliminando le informazioni relative al secondo periodo. Se invece l'effetto carry-over non è presente si può procedere con l'analisi che a questo punto diventa relativamente semplice, essendo basata sulla valutazione per gli esiti in studio delle differenze esistenti tra i due trattamenti somministrati (trattamento A – trattamento B). Avendo a disposizione dati appaiati, si calcolano quindi prima le differenze, in ogni soggetto, tra esiti in studio dopo trattamento A e esiti dopo trattamento B. Poi si calcola la media di tali differenze, e si cerca di dimostrare che tale media differisce significativamente da zero.

Un problema importante negli studi cross-over è quello dei persi al follow up. I pazienti persi dopo il primo periodo non possono infatti essere inclusi nelle analisi in quanto non hanno ricevuto il secondo trattamento. Anche in questo caso si consiglia di analizzare solo i dati relativi al primo periodo. È importante che le caratteristiche di base dei 2 gruppi randomizzati siano riportate nel lavoro, come pure caratteristiche dei persi e motivazioni.

Nella figura qua sotto riportiamo il disegno e i numeri dello studio recensito.



Lo studio presenta diversi problemi:

1. manca la descrizione delle caratteristiche di base per i due gruppi randomizzati.
2. la perdita di soggetti alla fine del primo periodo è consistente e sbilanciata tra i due gruppi (17% nel gruppo che ha ricevuto la budesonide nel primo periodo vs 44% nel gruppo placebo). Solo 43 soggetti hanno completato entrambi i periodi dello studio.
3. gli autori ipotizzano (si veda la parte finale dell'introduzione) che gli effetti della somministrazione di budesonide si possano mantenere per almeno 6-8 settimane dopo la sua sospensione. Se questa era una delle ipotesi iniziali dello studio il disegno cross-over non è appropriato sulla base delle regole che abbiamo descritto prima o comunque gli autori hanno scelto un periodo di wash out troppo breve (2 settimane).
4. non è stata fatta alcuna analisi statistica per escludere l'effetto carry-over. L'analisi descritta nella tabella 3 del lavoro viene riportata per dimostrare l'assenza di un effetto rebound a 8 settimane di distanza dalla fine del trattamento con budesonide. In tabella si vede come, nei 25 soggetti che hanno ricevuto nel periodo 1 budesonide e nel periodo 2 placebo e hanno completato lo studio, non esista alcuna differenza per gli esiti considerati tra la fine del trattamento attivo e la fine del periodo placebo. Si può quindi ipotizzare la presenza di un effetto carry-over e cioè che gli effetti della budesonide realizzata nel primo periodo si siano mantenuti nel tempo. In questo caso sarebbe stato meglio utilizzare per l'analisi solo i dati relativi al periodo 1.
5. nei risultati non è chiaro come sia stata realizzata l'analisi di efficacia. Si può ipotizzare, sulla base delle tecniche statistiche utilizzate, che questa sia stata fatta sui 43 soggetti che hanno completato entrambi i periodi dello studio, confrontando le differenze presenti alla fine dei periodi di trattamento con placebo e budesonide per i diversi esiti. La cosa non è comunque specificata nel lavoro e in realtà nell'abstract è scritto chiaramente di un confronto tra i 48 soggetti che hanno realizzato budesonide (30 nel periodo 1 + 18 nel periodo 2) e i 32 soggetti che hanno ricevuto placebo nel periodo 1.

In conclusione, non ci sembra che ci si possa fidare delle conclusioni degli autori e che siano necessari ulteriori studi prima di decidere per l'efficacia della budesonide nelle OSAS. Su questo tema abbiamo identificato in letteratura un unico altro RCT, questa volta a bracci paralleli, con un campione molto limitato (25 bambini), che evidenziava l'efficacia del fluticasone nasale nelle OSAS ([vedi abstract](#)). Rispetto all'efficacia degli steroidi nasali sull'ipertrofia adenotonsillare, rimandiamo alla newsletter 21, dove l'argomento era stato affrontato in relazione a un trial realizzato sull'argomento. Anche in quel caso si evidenziava come la letteratura fosse limitata a pochi studi.

Referenze

Gozal LH, Gozal D. Intranasal Budesonide Treatment for Children With Mild Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics* 2008;122:e149-e155.

Presentazione

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.

Al momento sono attivi in Italia 4 gruppi di lettura che contribuiscono alla produzione della newsletter (Milano, Trieste, Verona, Vicenza). I gruppi sono costituiti da pediatri di famiglia, ospedalieri e in formazione.

I gruppi "sorvegliano" in maniera sistematica 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](#)

Principali abbreviazioni: AAP: American Academy of Pediatrics; ADC: Archives of Diseases in Childhood; APAM: Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine; BMJ: British Medical Journal; IC: intervallo di confidenza; JAMA: Journal of American Medical Association; J Pediatr: Journal of Pediatrics; OR: Odds Ratio; RCT: trial controllato randomizzato; RR: rischio relativo.

Letteratura primaria

La profilassi antibiotica non è utile nella prevenzione della pielonefrite.

Nella newsletter 13 abbiamo recensito un RCT pubblicato su Pediatrics (Garin 2006, [vedi abstract](#)) che valutava il ruolo della profilassi antibiotica nella prevenzione delle recidive di infezione delle vie urinarie. Il trial reclutava pazienti di età compresa tra 3 mesi e 18 anni con un episodio documentato di pielonefrite, anche in presenza di reflusso vescico-ureterale (VUR), con l'esclusione dei casi di reflusso più importante (IV e V grado). I risultati del lavoro mettevano in evidenza che, anche nel gruppo di bambini con VUR, la profilassi antibiotica non apportava alcun vantaggio clinico rispetto alla non profilassi nella prevenzione delle recidive di pielonefrite. Due RCT pubblicati su Pediatrics e entrambi realizzati da gruppi italiani, hanno recentemente confermato i dati del lavoro di Garin. Di seguito riportiamo le schede dei due lavori e un breve commento. Il primo trial è stato coordinato da un gruppo di ricercatori dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste ([vedi abstract](#)).

Obiettivo	Valutare l'efficacia della profilassi antibiotica nel prevenire la ricorrenza di pielonefrite e lo sviluppo di nuove cicatrici renali in bambini con reflusso vescico-ureterale.
Setting	Studio multicentrico realizzato in 7 ospedali pediatrici di diverso livello situati nel nord-est dell'Italia.
Disegno	Trial controllato randomizzato in aperto. Generazione della sequenza e suo nascondimento erano adeguate. L'analisi è stata realizzata per intention to treat.
Pazienti/Patologia	Sono stati arruolati soggetti tra 1 e 30 mesi, al primo episodio di pielonefrite, con VUR di II, III o IV grado.
Intervento	I soggetti arruolabili sono stati randomizzati a ricevere: 1) profilassi antibiotica con trimethoprim/sulfamethoxazole una volta al giorno, al dosaggio di 1–2 mg/kg di trimethoprim e di 5–10 mg/kg di sulfamethoxazole (gruppo di intervento); 2) nessun trattamento (gruppo di controllo). La profilassi antibiotica veniva sospesa dopo 2 anni dall'arruolamento indipendentemente dalla risoluzione del reflusso vescico-ureterale.
Outcomes misurati	Outcome principale dello studio era la ricorrenza di pielonefrite, secondario la progressione del danno renale (comparsa di nuove cicatrici o loro peggioramento alla scintigrafia con DMSA)
Follow up	Tutti i soggetti arruolati sono stati seguiti complessivamente per 4 anni; all'ingresso venivano sottoposti a ecografia renale, dopo 2 mesi a cistouretrografia minzionale e dopo 6 mesi a scintigrafia con DMSA; 2 anni dopo l'arruolamento tutti i bambini sono stati sottoposti a una nuova cistouretrografia minzionale e a ecografia renale. Il DMSA veniva ripetuto solo per i soggetti con anomalie al primo esame e in caso di ricorrenza di pielonefrite.
Principali risultati	Sono stati arruolati e analizzati 100 soggetti (50 nel gruppo di intervento e 50 in quello di controllo). Non c'erano differenze rilevanti tra i due gruppi rispetto alle caratteristiche di base. Non sono state evidenziate differenze nel rischio di ricorrenza di pielonefrite tra i due gruppi (rischio relativo di avere almeno una recidiva di pielonefrite nel gruppo profilassi vs quello di controllo=1,2, IC 95% da 0,68 a 2,11). Alla fine del follow up i due gruppi non differivano rispetto alla presenza di cicatrice renale (40% nel gruppo profilassi vs 36% in quello di controllo).
Conclusioni degli autori	Nella popolazione studiata, la profilassi antibiotica non è risultata efficace nel ridurre la frequenza di ricorrenza di pielonefrite o l'incidenza di danno renale.

Il secondo trial è stato coordinato dal gruppo dell'Azienda Ospedaliera dell'Università di Padova ([vedi abstract](#)).

Obiettivo	Valutare se la non profilassi è simile alla profilassi antibiotica per 12 mesi nel ridurre la ricorrenza di infezione urinaria (UTI) febbrile in bambini al primo episodio.
Setting	Studio multicentrico realizzato in 22 ospedali pediatrici di diverso livello situati nel nord-est dell'Italia.
Disegno	Trial controllato randomizzato di non inferiorità, in aperto. Generazione della sequenza e suo nascondimento erano adeguate. L'analisi è stata realizzata per intention to treat (ITT) con 2 possibili scenari: 1) tutti i persi al follow up considerati come fallimento (=presenza di ricorrenza); 2) tutti i persi al follow up considerati come successo (=assenza di ricorrenza). È

	stata inoltre realizzata un'analisi per trattamento effettivamente realizzato (i persi al follow up sono stati esclusi da tale analisi).
Pazienti/Patologia	Sono stati arruolati soggetti tra 2 mesi e 7 anni di età con funzione renale normale, al primo episodio di UTI febbrile, con o senza reflusso vescico-ureterale non severo (I, II o III grado).
Intervento	I soggetti arruolabili sono stati randomizzati a ricevere: 1) profilassi antibiotica con cotrimossazolo o amoxicillina/clavulanico al dosaggio di 15 mg/kg/die per entrambi; 2) nessuna profilassi.
Outcomes misurati	Outcome principale dello studio era la ricorrenza di UTI febbrile nei 12 mesi successivi alla randomizzazione, quello secondario la frequenza di nuove cicatrici renali dopo 12 mesi.
Follow up	I soggetti arruolati sono stati seguiti per 12 mesi; entro 2 mesi dall'arruolamento venivano sottoposti a cistouretrografia minzionale; prima della randomizzazione (entro 10 giorni dalla diagnosi di UTI febbrile) e 12 mesi dopo venivano sottoposti a scintigrafia con DMSA, che veniva realizzata anche in caso di ricorrenza di UTI febbrile. Controlli delle urine venivano realizzati mensilmente per i primi 6 mesi e successivamente ogni 2 mesi fino al 12° mese.
Principali risultati	Sono stati arruolati e analizzati 338 soggetti (127 al gruppo non-profilassi e 211 a quello profilassi). Sono stati persi al follow up 10 bambini nel gruppo non-profilassi (7,9%) e 16 in quello profilassi (7,6%). Non c'erano differenze rilevanti tra i due gruppi rispetto alle caratteristiche di base. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nel rischio di ricorrenza di UTI febbrile tra il gruppo non profilassi e quello profilassi né alle due analisi per intention to treat né all'analisi per trattamento effettivamente realizzato. Ad esempio al secondo scenario considerato per l'ITT (i persi al follow up venivano considerati come successo) il rischio di ricorrenza è stato del 9,45% nel gruppo non-profilassi vs 7,11% nel gruppo profilassi, con una differenza di rischio di 2,34% (IC 95% da -3,8 a 8,4). Non sono state evidenziate differenze anche sul rischio di nuova scar renale che era dell'1,9% nel gruppo non-profilassi vs 1,1% nel gruppo profilassi, con una differenza di rischio di 0,8% (IC 95% da -2,1 a 3,7).
Conclusioni degli autori	In bambini con o senza VUR non severo, la profilassi antibiotica non riduce la frequenza di ricorrenza di UTI febbrile dopo il primo episodio.

Si tratta di 2 trial metodologicamente ben condotti. Il limite del primo è legato alla numerosità del campione reclutato. Entrambi confermano la possibilità di semplificare la gestione dei casi dopo il primo episodio febbrile di UTI, vista la sostanziale inutilità della profilassi antibiotica, anche in presenza di reflusso vescico-ureterale (nel primo lavoro erano esclusi solo i bambini con reflusso di grado V, nel secondo anche quelli con grado IV). Va sottolineato che fino a pochi anni fa le evidenze disponibili sull'efficacia della profilassi antibiotica nella prevenzione delle UTI febbrili erano estremamente limitate. La revisione Cochrane sull'argomento ([vedi abstract](#)), aggiornata al 2006, identificava un solo RCT che utilizzasse come esito la ricorrenza di UTI sintomatiche. Tale studio, realizzato nel 1975, riguardava però un piccolo numero di bambine con più di 5 anni (n=70). Solo negli ultimi anni, con la pubblicazione del già citato lavoro di Garin e dei due recensiti, disponiamo di maggiori evidenze sull'argomento. In questi ultimi 3 lavori l'efficacia della profilassi antibiotica è stata studiata su più di 650 bambini mettendo in evidenza che tale trattamento non sembra essere efficace nel ridurre la frequenza di UTI febbrili. Una conferma a tali risultati viene anche da un grosso studio di coorte realizzato negli USA e pubblicato qualche mese fa su JAMA ([vedi abstract](#)). Gli obiettivi erano quelli di identificare i fattori di rischio della ricorrenza di UTI, valutare l'efficacia della profilassi con antibiotici e analizzare il rischio di sviluppare resistenza agli stessi. Lo studio è stato realizzato in 27 centri pediatrici di primo livello su 75.000 bambini sotto i 6 anni e i risultati hanno messo in evidenza l'inefficacia della profilassi antibiotica che anzi sembra comportare un rischio aumentato di resistenza agli antibiotici.

Per concludere questa ampia parentesi dedicata alla nefrologia pediatrica, segnaliamo un altro lavoro realizzato in Italia e pubblicato su Pediatrics ([vedi abstract](#)), che aveva l'obiettivo di valutare se l'avvio ritardato del trattamento della pielonefrite acuta nei bambini, rispetto ad un avvio precoce, aumentasse il rischio di cicatrice renale. Sono stati analizzati i dati riguardanti 287 pazienti di età compresa fra 1 mese e 7 anni precedentemente arruolati negli studi IRIS 1 e IRIS 2 (Italian Renal Infection Study). Si tratta di soggetti al loro primo episodio di pielonefrite, diagnosticata mediante scintigrafia con DMSA, che venivano sottoposti a differenti regimi di antibiotico terapia (per os o

per via parenterale) (IRIS1) o a profilassi/non profilassi (IRIS2). A 12 mesi dall'episodio infettivo i bambini venivano nuovamente indagati mediante scintigrafia per valutare l'eventuale presenza di cicatrici renali. I 287 bambini selezionati (198 femmine e 89 maschi) avevano ricevuto tutti terapia antibiotica. L'inizio della terapia variava da meno di 24 ore a più di 5 giorni dall'insorgere della febbre. La scintigrafia non ha dimostrato significative differenze nella presenza di cicatrici renali né rispetto al variare del tempo di inizio del trattamento antibiotico né rispetto al tipo di terapia realizzata. Il risultato di questo studio sembra smentire una delle raccomandazioni che sono state formulate negli ultimi anni, in merito alla necessità di un trattamento antibiotico precoce dell'IVU febbrile per la prevenzione del danno renale a distanza. Tuttavia questa raccomandazione non era basata su solide evidenze. Al contrario, anche nel recente studio prospettico di Doganis D et al. pubblicato su *Pediatrics* ([vedi testo completo](#)) il trattamento precoce e appropriato dell'IVU, in modo particolare durante le prime 24 ore dall'insorgenza dei sintomi, sembra diminuire il rischio di un coinvolgimento renale durante la fase acuta dell'infezione, ma non previene la formazione delle cicatrici. Gli Autori del lavoro multicentrico italiano sottolineano, nelle conclusioni, che è ragionevole un atteggiamento meno ansioso dei medici e della famiglia nei confronti delle recidive di IVU febbrili, anche se una pronta diagnosi e terapia antibiotica sono in ogni caso importanti per permettere una pronta guarigione clinica. Di fatto la pratica corrente indirizzata ad identificare in tempi rapidi una recidiva di IVU non viene modificata dai risultati di questo studio; tuttavia ora sappiamo che la precocità della terapia antibiotica non sembra ridurre il rischio di danno renale.

Referenze

- Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, et al. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic profilassi after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117:626-632
- Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al; North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;121:e1489-94.
- Montini G, Rigon L, Zucchetto P, et al; IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008;122:1064-71.
- Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.
- Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298:179-186.
- Hewitt IK, Zucchetto P, Rigon L, et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics* 2008;122:486-90
- Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics* 2007;120(4):e922-8.

[Torna all'indice](#)

Uso dei farmaci antivomito nelle gastroenteriti acute.

Si tratta di una revisione sistematica della letteratura pubblicata su APAM ([vedi abstract](#)).

Obiettivo	Determinare se l'uso dei farmaci antivomito in bambini con gastroenterite acuta riduce gli episodi di vomito e la necessità di altri interventi senza causare eventi avversi significativi.
Criteri di eleggibilità dei lavori	Sono stati ricercati e selezionati trial controllati prospettici che riguardassero l'uso di farmaci antiemetici in età pediatrica in corso di gastroenterite acuta. Questa informazione è riportata solo nell'abstract e non definisce con chiarezza il disegno degli studi includibili nella revisione.
Metodologia	Per identificare i lavori di interesse sono state consultate diverse banche dati (Medline, Cochrane library, registri di trial, database di medicina alternativa). Gli autori hanno inoltre ricercato in abstract di congressi e nelle referenze dei lavori identificati. Sono stati presi contatti con esperti del settore. Le strategie di ricerca utilizzate sono solo parzialmente riportate nei metodi (mancano quelle utilizzate in MEDLINE che possono però essere richieste agli autori) e la ricerca è stata limitata ai lavori in lingua inglese. Non è chiaro come sia stato realizzato il primo screening per la selezione degli studi che ha portato alla identificazione di quelli da includere nella revisione. Valutazione della qualità metodologica (con strumento validato) e estrazione dei dati sono state invece realizzate in maniera indipendente da due revisori. Non viene segnalato conflitto di interessi.

Principali risultati	Sono stati inizialmente selezionati 30 studi tra più di 1000 referenze identificate grazie alla ricerca nelle diverse fonti consultate. 11/30 rispondevano ai criteri di eleggibilità e sono stati quindi inclusi nella revisione. Questi studi valutavano diversi farmaci antiemetici: ondansetron (n=6), metoclopramide (n=2), domperidone (n=2), altri farmaci quali trimethobenzamide, pyrilamine-pentobarbital, desametasone, promethazine (n=6). La metanalisi dei 6 trial controllati randomizzati in doppio cieco rispetto a placebo sull'ondansetron ha messo in evidenza la riduzione del rischio di futuri episodi di vomito (RR: 0.45; IC 95%: 0.33-0.62; NNT: 5; 5 studi), della necessità di eseguire la reidratazione e.v. (RR: 0.41; IC 95%: 0.28-0.62; NNT: 5; 4 studi) e di ricovero ospedaliero (RR: 0.52; IC 95%: 0.27-0.95; NNT: 14; 5 studi). 3 studi mettono in evidenza un aumento di episodi di diarrea nei soggetti trattati con ondansetron.
Conclusioni degli autori	Il trattamento con ondansetron riduce il rischio di persistenza del vomito, l'uso della terapia endovenosa e la necessità di ricovero in ospedale nei bambini con vomito da gastroenterite acuta. Le linee guida dovrebbero quindi incorporare il trattamento con ondansetron per bambini selezionati con gastroenterite

La gastroenterite acuta è la principale causa di vomito in età pediatrica e rappresenta una delle principali cause di accesso in Pronto Soccorso e di ricovero. Il trattamento si basa sulla reidratazione, che di solito è possibile eseguire per via orale. In letteratura il ruolo dei farmaci sintomatici è discusso, anche se l'utilizzo nella pratica è molto diffuso, come dimostrato da una recente indagine condotta in Italia (uso di domperidone e metoclopramide dichiarato dal 79% dei pediatri). La revisione recensita presenta alcuni importanti limiti metodologici: vengono selezionati solo lavori in lingua inglese; non è stata realizzata una ricerca delle evidenze nella banca dati EMBASE; non vengono descritti con chiarezza i metodi con cui è stata realizzata la selezione dei lavori; non vengono riportate informazioni sul disegno degli studi inclusi. La revisione riporta evidenze di efficacia per il solo ondansetron, da studi peraltro finanziati dell'industria farmaceutica. Per quanto riguarda invece due farmaci molto utilizzati nella pratica corrente italiana, domperidone e metoclopramide, i pochi studi clinici pubblicati (2 per ciascun farmaco) presentano evidenti limiti metodologici (di numerosità del campione, di misure di esito considerate, di popolazione inclusa) e non consentono di trarre conclusioni affidabili sul loro profilo di beneficio/rischio. L'aspetto principale che ci sembra quindi emergere da questa analisi della letteratura, confermato dai risultati di una precedente revisione Cochrane aggiornata al 2006 ([vedi abstract](#)), è la estrema limitatezza della letteratura disponibile su un argomento così importante e frequente in età pediatrica.

Quello del trattamento sintomatico del vomito da gastroenterite acuta è un capitolo della farmacologia clinica pediatrica che al momento non ha delle chiare indicazioni in termini di linee guida da seguire nella pratica, come confermato anche dalla variabilità di comportamento riscontrato in diverse nazioni sui farmaci utilizzati per il trattamento del vomito acuto da causa infettiva. Riportiamo a riguardo le conclusioni, condivisibili, formulate su questo tema dal National Collaborating Centre for Women's and Children's Health nella linea guida "Vomito e diarrea nei bambini sotto i 5 anni", commissionata dal National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del sistema sanitario inglese ([vedi testo completo](#)). Le conclusioni entrano anche nel merito degli aspetti da considerare in futuri studi su questa classe di farmaci, che a nostro avviso, andrebbero valutati in confronto con altre molecole, come il domperidone:

“Sebbene molti bambini presentino vomito durante la terapia di reidratazione orale (ORT), questo non è solitamente così severo da impedire la tale reidratazione. Occasionalmente il vomito è frequente e persistente. In questi casi bisogna decidere se somministrare i sali di reidratazione orale con sondino nasogastrico o per via endovenosa. La disponibilità di un farmaco antivomito efficace potrebbe quindi essere utile. Il gruppo che ha sviluppato la linea guida (GDG) considera che le evidenze da RCT indicano che l'ondansetron orale potrebbe aumentare la percentuale di successo di ORT. Il GDG esprime preoccupazione sui possibili eventi avversi dell'ondansetron, come ad esempio il peggioramento della diarrea. Non ci sono evidenze che supportino l'uso di altri agenti, inclusi la metoclopramide e il dexametasone. Il GDG conclude che la somministrazione di antiemetici potrebbe al momento non essere raccomandata. Tuttavia, sottolinea la necessità di ulteriori ricerche sull'uso dell'ondansetron, focalizzate in particolare sul possibile rischio di peggioramento della diarrea.

Raccomandazioni per la ricerca

Bisognerebbe realizzare un RCT che esamini ulteriormente la sicurezza dell'ondansetron per bocca per il trattamento del vomito persistente nei bambini che ricevono ORT.

Perché è importante?

Diversi RCT hanno ora dimostrato che nei bambini con vomito persistente durante ORT la somministrazione di ondansetron orale come agente antiemetico può aumentare la probabilità di successo della reidratazione orale. Tuttavia, in due di questi ci sono evidenze che suggeriscono che la diarrea sia più pronunciata nei soggetti che hanno ricevuto ondansetron rispetto a quelli del gruppo placebo... In questi studi la diarrea non era l'esito primario e era riportata come evento avverso. L'attendibilità di questi dati è ancora in qualche maniera incerta. Se l'ondansetron peggiora la diarrea, potrebbe essere di cruciale importanza determinare il significato clinico di questo effetto (per esempio in relazione al rischio di ricorrenza di disidratazione o di riammissione in ospedale). Se l'ondansetron dovesse dimostrarsi efficace e sicuro in un contesto di cure secondarie, potrebbero essere intrapresi studi che ne valutino l'utilizzo nell'ambito delle cure primarie."

Per un ulteriore approfondimento sul trattamento farmacologico del vomito in età pediatrica rimandiamo all'inserto pubblicato nel 2007 sul Bollettino di Informazione sui Farmaci ([vedi](#)).

Referenze

DeCamp LR, Byerley JS, Doshi N, et al. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162:858-65.

Alhashimi D, Alhashimi H, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No: CD005506

Marchetti F, Santuccio C, per il gruppo di lavoro sui Farmaci Pediatrico AIFA. Il Trattamento farmacologico del vomito: bilancio tra i rischi e benefici. Bif 2007;5:1-16.

[Torna all'indice](#)

Encefalite acuta e encefalopatia associate all'influenza.

Obiettivo di questa revisione di casi pubblicata su *Pediatr Infect Dis J* ([vedi abstract](#)) era quello di valutare il ruolo del virus influenzale nelle encefaliti e encefalopatie acute dell'infanzia. Lo studio è stato condotto in un ospedale di 3° livello in Canada. Sono stati identificati grazie a un registro delle encefalopatie tutti i bambini ricoverati tra il 1993 e il 2004 con encefalite o encefalopatia acuta (ACE) associata a una infezione da virus influenzale, accertata mediante il riscontro del virus in nasofaringe con microscopio a immunofluorescenza o coltura e/o titolo anticorpale aumentato di quattro volte. Sono stati esclusi i soggetti con meno di quattro settimane di vita e quelli con immunodeficienza o con preesistenti disturbi neurologici. I bambini sono stati sottoposti ad EEG, TAC cranio e risonanza magnetica (RMN) dell'encefalo. 311 bambini sono stati ricoverati per ACE nel periodo di 11 anni considerato; nel 7% dei casi (n=22) è stata riscontrata la presenza del virus influenzale; 8/22 bambini presentavano anche altri patogeni e sono stati di conseguenza esclusi dalla valutazione, mentre 14 bambini sottostavano ai criteri stabiliti per la diagnosi di encefalite/encefalopatia associata a influenza. L'età media di tali soggetti era di 2 anni (range 8 mesi-10 anni); 11 avevano età <5 anni. Prodromi respiratori sono stati documentati nel 93% dei soggetti. L'intervallo di tempo intercorso fra l'inizio dei sintomi respiratori e lo sviluppo di quelli neurologici variava da 1 a 14 giorni (in media 3 giorni, nel 64% entro i 5 giorni). Le alterazioni del sistema nervoso centrale riscontrabili con la TAC o la RMN erano più frequenti nei bambini <2 anni. Al follow-up, che in media è durato 1 anno (range 1 mese-9 anni), è stato rilevato che 8 bambini hanno presentato sequele neurologiche: crisi convulsive (2), ritardi di sviluppo (3), emiparesi (1), atassia (1), disturbi del linguaggio (1). Nessuno dei bambini è morto come conseguenza dell'ACE. Gli autori concludono che l'infezione acuta da virus influenzale è risultata associata con il 5% dei casi di encefalite/encefalopatia acuta. La maggioranza dei casi (97%) si sono verificati in bambini sotto i 5 anni d'età e le sequele neurologiche sono occorse in più della metà dei bambini affetti. Le alterazioni riscontrabili con la TAC e la RMN sono risultate più frequenti nei soggetti con meno di 2 anni; questi dati fanno ipotizzare che i bambini più piccoli siano maggiormente predisposti alle complicazioni neurologiche da virus influenzale. Il breve tempo intercorso fra l'inizio dei sintomi respiratori e lo sviluppo delle alterazioni neurologiche suggerirebbe un evento acuto piuttosto che un processo post-infettivo.

Gli autori di questo lavoro vogliono verificare la reale entità dell'encefalite/encefalopatia associata al virus influenzale nei bambini canadesi, a fronte anche di quanto rilevato in Giappone, dove ogni anno muoiono più di 100 bambini per complicanze neurologiche associate a influenza. In realtà, nello studio canadese, al di là dei quadri di encefalopatia associati nel 5% dei casi al virus influenzale (ma è sufficiente il riscontro del virus in rinofaringe per giustificare tale associazione?), emerge il dato più rilevante della prevalenza di complicanze neurologiche associate a infezione da *Mycoplasma* (7-13% dei casi). Nello stesso numero di *Pediatr Infect Dis J* ([vedi abstract](#)) è pubblicata una valutazione retrospettiva, condotta in Giappone su 442 casi di encefalopatia associata a influenza, da cui emergono quattro fattori associati a prognosi infausta: innalzamento di aspartato aminotransferasi, iperglicemia, presenza di ematuria o proteinuria e assunzione di inibitori della ciclossigenasi (diclofenac sodico). Questo ultimo dato impone una volta in più la riflessione sugli schemi terapeutici da considerare nella terapia dell'influenza e nella gestione delle sue complicanze neurologiche.

Referenze

Amin R, Ford-Jones E, Richardson SE, et al. Acute childhood encephalitis and encephalopathy associated with influenza: a prospective 11-year review. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:390-95.

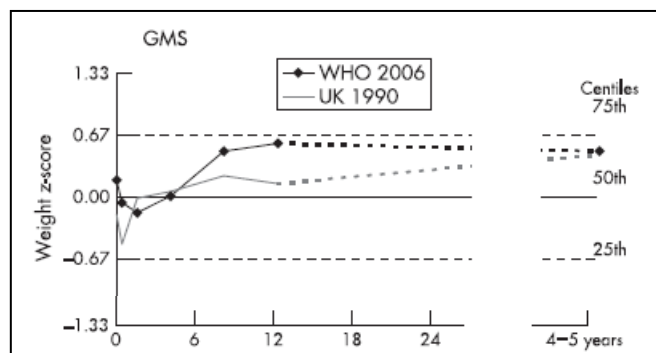
[Torna all'indice](#)

Implicazioni derivanti dall'adozione dei nuovi standard di crescita OMS.

Nell'aprile del 2006 sono stati pubblicati gli standard di crescita dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per bambini sino a 5 anni ([vedi abstract](#)). I nuovi standard sono basati sui dati di circa 8.500 bambini allattati esclusivamente al seno per i primi 4 mesi e residenti in ambienti con adeguato supporto sanitario; i dati sono stati raccolti tra il 1997 e il 2003 in 6 Paesi (Brasile, Ghana, India, Norvegia, Oman e Stati Uniti). Uno studio pubblicato su *ADC* ([vedi abstract](#)) ha verificato l'effetto potenziale dell'uso delle curve di crescita OMS 2006 sul monitoraggio del peso e della crescita nei bambini del Regno Unito. Per raggiungere tale obiettivo sono state studiate due preesistenti coorti per cui erano disponibili dati dettagliati di crescita dalla nascita all'età di 5 anni: quella dello studio GMS (Gateshead Millennium Baby Study) (n=923) e quella di un sottogruppo dello studio ALSPAC (AVON Longitudinal Study of Parents and Children) (n=1335). Per ciascun bambino di queste due coorti sono stati calcolati gli z-scores di peso, lunghezza/altezza e BMI, aggiustati per sesso e età, in riferimento ai dati di crescita del WHO 2006 e a quelli precedentemente disponibili nel Regno Unito (UK 1990)¹. Rispetto ai dati di crescita UK 1990 i dati antropometrici dei bambini delle due coorti mostrano una corrispondenza nel primo anno di vita (z-score medi di peso, lunghezza e BMI vicini allo zero). All'età di 4-5 anni gli z-score per peso e BMI delle due coorti erano più alti rispetto al riferimento UK 1990. In riferimento ai dati di crescita OMS 2006, i bambini delle due coorti sono risultati alla nascita sia più lunghi che più pesanti; dopo la nascita, non emergono differenze rispetto alla lunghezza. Rispetto al peso invece, l'utilizzo degli standard OMS porterebbe a un minore numero di bambini classificati come sottopeso o con difetto di crescita nel primo anno di vita e a un numero maggiore classificato come sovrappeso in età prescolare. L'adozione delle curve OMS 2006 porterebbe quindi a uno standard di incremento ponderale per i bambini del Regno Unito dopo i 4 mesi di vita marcatamente più basso e potrebbe contribuire agli sforzi già in atto per evitare l'eccesso di guadagno di peso in età infantile. Gli Standard di crescita OMS 2006 non sembrano però rappresentativi delle misure antropometriche alla nascita e nei primi due mesi di vita nel Regno Unito. Utilizzando le curve OMS, i bambini del Regno Unito appaiono più pesanti alla nascita e successivamente scendono di mezzo spazio centile

¹ Il calcolo dello z-score è un sistema per standardizzare i dati e esprimere quanto un determinato valore si discosta da quello medio di una popolazione presa come riferimento. In questo caso per calcolare gli z-scores delle misure antropometriche dei bambini delle due coorti vengono utilizzati due diversi dati di crescita di riferimento (OMS 2006 e UK 1990). Uno z-score positivo indica un valore superiore alla media della popolazione di riferimento; uno z-score negativo indica un valore inferiore.

nelle prime settimane (vedi figura, linea più scura). La possibile spiegazione di questo fenomeno è che le curve OMS sono state ottenute da una coorte con ottimale nutrizione post-natale ma con crescita intrauterina ridotta (Brasile e India facevano ad esempio parte dei paesi in cui la coorte è stata assemblata). In questo modo il peso alla nascita della coorte OMS risulta mediamente più basso rispetto a quello dei bambini del Regno Unito. Dato che



le curve OMS tengono già conto del calo fisiologico delle prime settimane di vita, la dimostrata discesa con cambio di centile dei bambini del Regno Unito nel primo periodo di vita non può essere la semplice dimostrazione del calo fisiologico ma suggerisce una rapida ripresa di peso dopo la nascita dei bambini arruolati nella coorte OMS.

L'uso di curve che mostrano nel primo periodo di vita un importante calo fisiologico, con bambini sotto gli standard di peso per età, potrebbe comportare implicazioni sul comportamento del personale sanitario (si può ad esempio ipotizzare un rischio aumentato di supplementazione nelle prime settimane di vita). In virtù di queste considerazioni una commissione del Sistema Sanitario Inglese ha recentemente consigliato l'adozione degli standard OMS per i bambini del Regno Unito solo dopo le due settimane di vita.

Abbiamo segnalato questo lavoro in quanto per la prima volta il bambino allattato al seno viene considerato il modello di norma per la crescita. I nuovi standard propongono un modello di crescita più lento nell'infanzia che può risultare positivo in termini di salute a lungo termine dei bambini. Lo studio mette però in evidenza alcuni limiti derivanti dall'utilizzo delle curve OMS nel primo periodo di vita. Tali limiti potrebbero essere presenti anche in Italia e sarebbe quindi opportuno che questi venissero opportunamente studiati e valutati, come fatto dal Sistema Sanitario inglese.

Referenze

Wright C, Lakshman R, et al. Implications of adopting the WHO 2006 Child Growth Standard in the UK: two prospective cohort studies. *Arch Dis Child* 2008;93:566-569.

[Torna all'indice](#)

Utilità del Pediatric Appendicitis Score (PAS) per la diagnosi di appendicite acuta.

Il dolore addominale è uno dei più frequenti motivi per cui la popolazione pediatrica si rivolge al pronto soccorso (PS). Una diagnosi precoce di appendicite può potenzialmente ridurre il rischio di perforazione e di complicanze e l'utilizzo di uno specifico score per facilitarne la diagnosi potrebbe ridurre tempi, costi e impiego di risorse all'interno dei pronti soccorsi stessi. Obiettivo di questo studio prospettico pubblicato su *J Pediatr* ([vedi abstract](#)) era quello di analizzare la validità del Pediatric Appendicitis Score (PAS) su bambini che accedevano in PS per dolore addominale. Lo studio si è svolto in un ospedale di terzo livello del Canada. Sono stati reclutati tutti i bambini con età compresa tra 1 e 17 anni che si sono rivolti al PS per dolore addominale in un periodo di 2 anni. Sono stati esclusi i bambini con diagnosi di appendicite già definita, pregressa appendicectomia o dolore da più di 7 giorni. I bambini eleggibili sono stati sottoposti al PAS, che prende in considerazione i seguenti criteri: migrazione del dolore (se presente 1 punto); anoressia (1 punto); nausea/vomito (1 punto); febbre $>38^{\circ}\text{C}$ (1 punto); aumento del dolore con tosse, percussione, salto (2 punti); dolore in fossa iliaca destra (2 punti); leucociti $>10000/\text{mmc}$ (1 punto); neutrofili $>7500/\text{mmc}$ (1 punto). Lo score ha quindi un range da 0 a 10 punti e il punteggio ≥ 6 era risultato compatibile con appendicite in uno studio precedente ([vedi abstract](#)). La diagnosi di appendicite veniva posta dopo una telefonata di follow up alla famiglia realizzata a 5-7 giorni dalla dimissione e in base a cartelle cliniche, chirurgiche, referto anatomopatologico in caso di appendicectomia. Rispetto alla diagnosi finale di appendicite definita con questa modalità (gold standard) è stato testato il PAS per determinarne sensibilità e specificità. Di 1060 pazienti contattati, 849

rispondevano ai criteri di inclusione/esclusione. In 123 (14.5%) è stata confermata la diagnosi di appendicite. Lo score PAS medio è risultato essere di 7 per i soggetti con appendicite vs 1,9 per quelli senza appendicite. I risultati mettono in evidenza che se si dimettessero i soggetti con PAS ≤ 2 senza ulteriori indagini, verrebbero mandati a casa per errore (falsi negativi) solo 3 (2%) dei soggetti con appendicite; se invece si mandassero in sala operatoria i bambini con PAS ≥ 7 senza ulteriori indagini, 29 soggetti (4%) sarebbero operati inutilmente perché senza appendicite. Gli autori concludono che il PAS è utile perché uno score ≤ 2 ha grande validità per escludere l'appendicite, mentre uno score ≥ 7 ha grande validità nel predire la presenza di appendicite. Per i soggetti con score compreso tra 3 e 6, gli autori consigliano l'esecuzione di ecografia o TAC.

Referenze

Goldman RD, Carter S, Stephens D, et al. Prospective validation of the pediatric appendicitis score. J Pediatr 2008;153:278-82.

[Torna all'indice](#)

Approfondimento metodologico: RCT con disegno crossover.

Pediatrics ha pubblicato sulle pagine elettroniche uno studio sul trattamento con budesonide intranasale nelle OSAS. Si tratta di un trial controllato randomizzato con disegno crossover. Questo tipo di trial presenta differenze rilevanti nella modalità di conduzione dello studio e di analisi dei dati rispetto ai trial con disegno parallelo che siamo abituati a leggere nella newsletter. Dato che la lettura dell'articolo ha suscitato alcune perplessità, abbiamo ritenuto utile approfondire la metodologia dei trial crossover, per poi rileggere i risultati alla luce di tale approfondimento. In **Allegato** trovate la scheda dello studio seguita da alcune informazioni sui trial crossover e dal nostro commento ai risultati. Il giudizio finale sullo studio non è buono e non ci sembra ci si possa fidare delle conclusioni degli autori. Ci sembrava comunque importante citare lo studio, evidenziandone i limiti, in quanto è possibile un suo utilizzo al fine della promozione dell'uso della budesonide nelle OSAS.

[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: E. Alberini, T. Burmaz, S. Di Mario, Grandori L, M. Lorenzon, A. Macaluso, F. Marchetti, M. G. Pizzul, L. Ronfani, D. Rosenwirth, R. Servello, M. Spaccini.

Milano: E. Casiraghi, R. Cazzaniga, C. Costato, L. Crespi, G. Del Bono, M.G. Dell'Oro, C. Fossati, G. Lietti, G. Meregalli, M. Migliavacca, A. Pirola, P. Rogari, B. Scicchitano, M. Spinelli, 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

- Pediatrics pubblica uno studio caso-controllo che analizza la relazione tra storia di fratture frequenti per traumi di scarsa entità e malattia ossea occulta. I risultati evidenziano una significativa associazione con l'ipercalciuria. Gli autori propongono che ai ragazzi con fratture frequenti venga fatto uno screening dietetico (per calcio e vitamina D), una valutazione fisica e di sviluppo puberale (per ritardo di sviluppo) e la determinazione del rapporto calcio/creatinina urinario (per ipercalciuria). I ragazzi che presentano anomalie a questi screening andrebbero sottoposti a Rx e appropriata valutazione. [Olney RC. Pediatrics 2008;121: 890-897.](#)
- Uno studio longitudinale realizzato negli Stati Uniti su una popolazione di adolescenti con pre-ipertensione identificati attraverso un Registro Nazionale, ha messo in evidenza che la percentuale di progressione da pre-ipertensione a ipertensione è circa del 7% all'anno. La pre-ipertensione può quindi essere predittiva di futura ipertensione e potrebbe beneficiare di interventi preventivi (ad esempio modificazioni nello stile di vita). [Falkner B. Pediatrics 2008;122:238-42.](#)
- Pediatrics pubblica una linea guida di pratica clinica per il trattamento a lungo termine dei bambini con convulsione febbrile semplice. [Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Pediatrics 2008;121:1281-6.](#)
- Uno studio retrospettivo pubblicato da APAM realizzato in Italia in 365 soggetti con tiroidite giovanile autoimmune ha valutato l'associazione tra questa condizione e il cancro della tiroide. La prevalenza di noduli tiroidei e di cancro della tiroide è risultata rispettivamente del 31,5 e del 3%. Nella diagnosi differenziale tra noduli tiroidei benigni vs maligni, sono risultati suggestivi di malignità il rilievo di linfadenopatia e di mancata risposta alla terapia con levo-tiroxina (crescita del nodulo durante il trattamento). La biopsia con ago aspirato mediante ago sottile è risultata attendibile nel selezionare i soggetti da inviare alla chirurgia [Corrias A. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162:526-531.](#)
- Il numero di aprile 2008 di APAM è dedicato al sonno del bambino ([vedi indice](#))
- Segnaliamo una serie di revisioni della letteratura su diversi argomenti:
 - Evidenze su lettura ad alta voce ai bambini. [Duursma E. Arch Dis Child 2008;93:554-7.](#)
 - Trattamento della bronchiolite. [Yanney M. Arch Dis Child 2008;93:793-8.](#)
 - Pubertà precoce. [Carel JC. N Engl J Med 2008;358:2366-77.](#)
 - Infezione da Bartonella henselae. [Florin TA. Pediatrics 2008;121:e1413-25.](#)
 - Trattamento dell'ipertensione polmonare (è disponibile gratuitamente il full text). [Haworth SG. Arch Dis Child 2008;93:620-5.](#)
 - Trattamento della Malattia di Crohn. [Akobeng AK. Arch Dis Child 2008;93:787-92.](#)

[Torna all'indice](#)

Cochrane Database of Systematic Review (CDSR). Il 4° aggiornamento del 2008.

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 contiene 84 RS nuove, di cui 13 di possibile interesse per il pediatra, e 130 aggiornate, di cui 20 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

- Acyclovir for treating primary herpetic gingivostomatitis
- Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock
- Avoidance of bottles during the establishment of breast feeds in preterm infants
- Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta
- Grommets (ventilation tubes) for recurrent acute otitis media in children
- Inspiratory muscle training for cystic fibrosis
- Interventions for unilateral refractive amblyopia
- Methods of milk expression for lactating women
- Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants
- Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media
- Probiotics for treating eczema
- Propofol for sedation during colonoscopy
- Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events

2. Revisioni sistematiche di area pediatrica aggiornate

- Azathioprine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma
- Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants
- Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease
- Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis
- Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease
- Family and carer smoking control programmes for reducing children's exposure to environmental tobacco smoke
- Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children
- Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children
- Holding chambers versus nebulisers for inhaled steroids in chronic asthma
- Inhaled cromones for prolonged non-specific cough in children
- Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children
- Interventions for improving communication with children and adolescents about their cancer
- Interventions for promoting the initiation of breastfeeding
- Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation
- Pit and fissure sealants for preventing dental decay in the permanent teeth of children and adolescents
- Prophylactic methylxanthine for prevention of apnea in preterm infants
- Protein substitute for children and adults with phenylketonuria
- Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events
- Tonsillectomy or adeno-tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis
- Treatment of infantile spasms

[Torna all'indice](#)