

Formule addensate nei lattanti con RGE: sono veramente (in)utili?

Elena Cama*, Andrea Chiaro*, Giuseppe Ciccarello*, Simona Faraci*, Valeria Matera*, Carmen Donatella Sindoni*, Rossana Tarantino**
 Con la collaborazione del "Gruppo scenari" di Quaderni acp, coordinato da Maria Francesca Siracusano e Antonio Clavenna

* Università degli Studi di Messina

**Università degli Studi di Palermo

Abstract

Thickened formulas in infants with GER: are there really (un)-useful?

Gastroesophageal reflux (GER) is a common situation in infants, in uncomplicated cases it is considered physiological. In order to reduce the frequency of GER and improve symptoms as crying, pain and weight loss, thickened formulas have been proposed. We have therefore searched for scientific evidences in support of this kind of prescription for GER. An analysis of scientific literature shows that there are no evidences regarding this kind of therapy for newborns, otherwise in infants data show a significant reduction both of frequency and dimension of reflux. In conclusion thickened formulas can be prescribe when parents' reassurance seem to fail.

Quaderni acp 2007; 14(4): 160-162

Key words Thickened formula. Gastroesophageal reflux

Il Reflusso Gastroesofageo (RGE) rappresenta un fenomeno comune nel lattante e nelle forme non complicate viene considerato fisiologico. Le formule addensate sono spesso proposte al fine di ridurre il numero degli episodi di rigurgito e migliorare altri sintomi del RGE (pianto, dolore, mancato aumento di peso). Abbiamo ricercato quindi le evidenze scientifiche che supportino l'uso delle formule addensate nel trattamento dei lattanti con RGE. Dall'analisi della letteratura non emergono evidenze per consigliare questa terapia ai neonati, mentre nei lattanti alcuni dati indicano una diminuzione significativa degli episodi o del volume del rigurgito. In conclusione le formule addensate possono essere consigliate in quei casi in cui la rassicurazione dei genitori riguardo a questo sintomo fallisce.

Parole chiave Formula addensata. Reflusso gastroesofageo

Scenario clinico

S. è una lattante di 3 mesi, allattata al seno per soli 15 giorni e poi con formula adattata. In seguito alla comparsa di rigurgito e coliche, nonostante la crescita ponderale fosse buona, il pediatra consultato prescrive una formula antireflusso (AR). I sintomi persistono e la madre, preoccupata, chiede se la somministrazione della formula addensata sia realmente efficace nel ridurre gli episodi di rigurgito e priva di effetti collaterali. Decidiamo di consultare la letteratura per verificare l'efficacia di questo intervento dietetico che è prescritto molto comunemente per risolvere il sintomo rigurgito.

Background

Il Reflusso Gastroesofageo (RGE) è definito dal passaggio di contenuto gastrico nell'esofago, mentre per rigurgito si intende il refluire del contenuto gastrico nella cavità orale. È dovuto a inap-

propriata lassità o rilasciamento dello sfintere gastroesofageo, ed è considerato un fenomeno fisiologico, quando non determina un apporto calorico insufficiente, scarsa crescita, esofagite, anemia da sanguinamento, o aspirazione tracheale. Più frequente nel neonato che nel lattante, la sua prevalenza varia dall'8 al 10%. La storia naturale del reflusso è la guarigione spontanea nel 55% dei casi entro il 10° mese, nell'81% entro i 18 mesi e nel 98% dei casi entro il secondo anno di vita [1-2]. Da circa cinquant'anni per la terapia del RGE sono state utilizzate formule addensate con riso, cereali, carruba, pectina e cellulosa. Il razionale di questo uso è che l'addensante aggiunge viscosità e peso alla formula e aumenta la ritenzione dell'alimento nello stomaco, con un conseguente rallentamento dello svuotamento gastrico che eviterebbe reflusso in esofago [3]. Tuttavia alcuni studi hanno invece dimostrato che il rallentamento dello svuota-

mento gastrico in conseguenza dell'aumentata viscosità non determinerebbe un beneficio; lo studio di Hillemeier ha evidenziato che il rallentamento dello svuotamento gastrico dovuto all'alimento addensato correla con l'incremento del RGE mentre lo studio di Cucchiara, su una popolazione di neonati e lattanti, ha mostrato un peggioramento del RGE con le formule addensate [4-5]. Le formule addensate sono relativamente libere da effetti collaterali maggiori, tuttavia sono riportati episodi di ostruzione intestinale in neonati che hanno assunto formule addensate con pectina e cellulosa. Il rischio è maggiore in bambini con predisposizione all'ostruzione intestinale, come nella fibrosi cistica o nella malattia di Hirshsprung. Molti derivati dalla gomma possono determinare dolori addominali, coliche e diarrea per fermentazione. Vi è inoltre un aumento del rischio di esofagite e complicanze respiratorie legate al più lungo periodo di reflusso acido da più lento svuotamento gastrico [6-7].

La domanda

In neonati e lattanti con sintomi da RGE [POPOLAZIONE] la somministrazione di formule addensate [INTERVENTO], rispetto a formule non addensate [CONFRONTO] migliora i sintomi gastrointestinali (scomparsa/riduzione di vomito e/o rigurgiti)? [OUTCOME]

Strategia di ricerca

Abbiamo avviato la nostra ricerca a partire dalla letteratura secondaria, su *Cochrane database*. Con il termine "thickened formula" otteniamo un articolo pertinente al nostro quesito [8]. Su DARE con la medesima strategia di ricerca otteniamo un unico risultato, ma l'articolo che valuta l'efficacia dei trattamenti non farmacologici del reflusso, non considera

Per corrispondenza:
 Maria Francesca Siracusano
 e-mail: marsirac@tin.it

TABELLA 1: RCT SULL'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO DEL RGE CON FORMULE ADDENSATE

Autori	Disegno dello studio	Intervento/confronto	Outcome
Chao HC et al. 2007	RCT prospettico	Formula addensata con cereali/ formula addensata + postura	Frequenza di episodi di rigurgito/vomito; guadagno ponderale
Miyazawa R et al. 2006	RCT crossover	Formule addensate a differente concentrazione/formula controllo	Svuotamento gastrico valutato con ultrasono- grafia
Xinias I et al 2005	RCT multicentrico	Formula addensata con amido di mais/formula controllo	Frequenza di episodi di rigurgito/vomito; indice di reflusso alla pHmetria
Miyazawa R et al. 2004	RCT crossover	Formule addensate a differente concentrazione/formula controllo	Frequenza di episodi di vomito/rigurgito; guadagno ponderale
Vanderhoof JA et al 2003	RCT multicentrico Doppio cieco	Formula addensata/formula controllo	Frequenza di poppate senza rigurgito; riduzione dei sintomi dolore, tosse, soffoca- mento
Wenzl TG et al 2003	RCT crossover	Formula addensata/formula controllo	Frequenza di episodi di rigurgito valutati con l'impedenza intraluminale

le formule ispessite [9]. Sulla finestra *Find Systematic Review* di *Clinical Queries*, utilizzando come stringa di ricerca **thickened formula AND "Gastroesophageal Reflux"**, otteniamo due articoli non pertinenti, evidenziati con la ricerca precedente e già scartati. In letteratura primaria, su *PubMed*, utilizzando come stringa di ricerca **thickened formula AND "Gastroesophageal Reflux" [MeSH]** utilizzando la funzione **LIMITS All Infant: 1-23 months, Randomized Controlled Trials** otteniamo dieci articoli e ne selezioniamo sei [10-15].

Risultati

La revisione sistematica della *Cochrane* ha l'obiettivo di valutare l'efficacia delle formule addensate nel migliorare la sintomatologia di RGE in neonati allattati con formula, con segni e sintomi suggestivi di RGE o con diagnosi di RGE alla pHmetria o alla biopsia esofagea. Gli Autori indicano, come misure di efficacia o outcomes primari, la riduzione della durata e del numero degli episodi di reflusso, misurati attraverso la pHmetria, misure di impedenza elettrica intraesofagea; come outcomes secondari il decremento dei segni biopatici di esofagite e la valutazione degli effetti collaterali. La ricerca bibliografica è condotta dal 1966 al marzo 2004. I dieci studi eleggibili sono giudicati dagli Autori non adeguati ai criteri di inclusione per disegno dello

studio (assenza di randomizzazione, ceccità non adeguata) e l'età dei partecipanti superiore al periodo neonatale, che è considerata dagli Autori della revisione, criterio di esclusione degli studi. Gli Autori concludono che *"Non vi sono evidenze, nei trial clinici randomizzati, che supportino o sconsiglino l'uso di formule addensate nel management del RGE nei neonati ... Per la presenza di possibili effetti avversi (ritardato svuotamento gastrico) dell'addensante, questo uso non è raccomandato"*. La **tabella 1** riassume gli RCT selezionati con la nostra ricerca [10-15]. Abbiamo escluso, tra questi, quelli con disegno non omogeneo. Lo studio di Chao confronta la formula addensata con la postura [10]. I due articoli di Miyazawa valutano l'intervento della formula addensata su una popolazione di 38 lattanti trattati con due formule addensate a diversa concentrazione in crossover con una formula controllo; l'articolo del 2006 valuta lo svuotamento gastrico; lo studio pubblicato nel 2004, la frequenza del rigurgito [11-13]. La qualità di questi studi è piuttosto bassa (2 secondo il Jadad score; vedi *Quaderni acp* 3;2007:110). Anche lo studio di Wenzl è un crossover [15]. I lavori che più rispondono al nostro quesito sono quello di Xinias [12] e di Vanderhoof [14]. Nel primo studio la popolazione selezionata è di lattanti sani con età da 58 a 128 giorni con rigurgito o

vomito e pH-metria patologica senza segni di malattia da reflusso e di altra patologia concomitante [12]. Il trattamento è costituito da formula addensata con amido di mais, e il controllo da una comune formula adattata. Gli outcome e i risultati sono esposti in **tabella 2**. Lo studio di Vanderhoff include una popolazione di 104 bambini di età compresa tra 14-140 giorni con più di 5 rigurgiti/die randomizzati in due gruppi: trattamento con Enfamil AR (55 pazienti) o con formula controllo (49 pazienti) per 35 giorni [14]. L'efficacia veniva valutata come percentuale di rigurgiti per pasto e totale di rigurgiti/die. Gli Autori mettono in evidenza il risultato della percentuale di pasti senza nessun rigurgito che risulta significativa (alla fine del trattamento: -38 ± 5 e -24 ± 5 rispettivamente per la formula AR e la formula controllo rispetto al basale: $p 0,036$), ma la frequenza di rigurgiti/die non risulta significativa nei due gruppi (basale 13 ± 1 nel gruppo sperimentale e 11 ± 1 nel gruppo controllo; alla fine del trattamento -7 ± 1 e -5 ± 1 rispettivamente). Dal punto di vista dell'efficacia, bisogna riflettere sul significato clinico di questa significatività statistica. La riduzione di 1,7 episodi giornalieri di rigurgito e di 1,2 episodi di vomito può essere un vantaggio clinico non rilevante. I risultati espressi come media \pm DS non consentono di conoscere quanti sono i bambini che hanno tratto benefi-

TABELLA 2: RISULTATI DELL'RCT SULL'EFFICACIA DELLE FORMULE ADDENSATE SULL'RGE (XINIAS, ET AL.)

Outcome	Tempo	Formula 1	Formula 2	p
		Addensata Pazienti 51	Controllo Pazienti 45	
Episodi di rigurgito/die	Basale	5,60 ± 4,15	4,77 ± 2,35	0,69
	Dopo 4 settimane	2,57 ± 2,71 <i>p</i> <0,0001	4,31 ± 2,01 <i>p</i> =0,36	0,0001
Episodi di vomito/die	Basale	4,34 ± 2,42	3,09 ± 1,24	0,04
	Dopo 4 settimane	1,45 ± 1,65 <i>p</i> <0,0001	2,74 ± 1,37 <i>p</i> =0,39	0,001

Dopo quattro settimane la frequenza di rigurgito è significativamente minore nel gruppo trattato con formula addensata rispetto al controllo (*p* 0,0001); rispetto al basale la frequenza di rigurgito diminuisce significativamente solo nel gruppo intervento (*p*<0,0001). Lo stesso andamento si verifica negli episodi di vomito.

cio dalla formula addensata. Inoltre questo studio evidenzia che non c'è nessuna differenza significativa nei gruppi trattati e controllo in termini di guadagno di peso, il parametro clinico più comunemente usato nel follow-up dei bambini con rigurgito. Nella popolazione di Vanderhoff non si osserva nessuna differenza significativa nei due gruppi per il numero di poppate seguite da dolore [14].

Conclusioni

In base alla letteratura presa in esame possiamo dire, in accordo con la revisione sistematica di Huang, che non ci sono evidenze per consigliare una formula AR nei neonati con rigurgito. Per quanto riguarda i lattanti, come la bambina del nostro scenario, possiamo dire che due studi forniscono prove di efficacia sulla diminuzione del rigurgito e vomito a favore delle formule AR. Questa significatività statistica non sembra al momento suffragata da prove di efficacia clinica. Si può quindi proporre questa terapia a quelle famiglie a cui la rassicurazione sulla banalità del sintomo e sulla sua spontanea risoluzione non sia sufficiente. ♦

Bibliografia

- [1] Sacre L, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux associated with respiratory abnormalities during sleep. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9:28-33.
- [2] Sheperd R, Wren J, Evans S et al. Gastroesophageal reflux in children. Clinical profile, course and outcome with active therapy in 126 cases. *Clin Pediatr* 1987;26:55-60.
- [3] Orenstein SR, Magill HL, Brooks P. Thickening of infant feedings for therapy of gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1987;110:181-6.
- [4] Hillemeier AC, Lange R, McCallum R, et al. Delayed gastric emptying in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1981;98:190-3.
- [5] Cucchiara S, Minella R, Iervolin C, et al. Intra-gastric volume and osmolality affect mechanism of gastroesophageal reflux in children with GER disease. 28th Meeting of the ESPGAN Jerusalem, 28 May-1 June, A96. 1995.
- [6] Vandenplas Y, Sacre L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:220-4.
- [7] Minami H, McCallum RW. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterol* 1984;86:1592-1610.
- [8] Huang RC, Forbes DA, Davies MW. Fed thickener for newborn infants with gastro-oesophageal reflux (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006.
- [9] Carroll A E, Garrison M M, Christakis D. A systematic review of non pharmacological and non surgical therapies for gastroesophageal reflux in infants *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:109-13.
- [10] Chao HC, Vandenplas Y. Effect of cereal-thickened formula and upright positioning on

regurgitation, gastric emptying, and weight gain in infants with regurgitation. *Nutrition* 2007;23:23-8.

[11] Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Morikawa A. Effect of formula thickened with locust bean gum on gastric emptying in infants. *J Paediatr Child Health* 2006;42:808-12.

[12] Xinias I, Mouane N, Le Luyer B, et al. Cornstarch thickened formula reduces oesophageal acid exposure time in infants. *Dig Liver Dis* 2005; 37:23-7.

[13] Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, et al. Effect of locust bean gum in anti-regurgitant milk on the regurgitation in uncomplicated gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38: 479-83.

[14] Vanderhoof JA, Moran JR, Harris CL, et al. Efficacy of a pre-thickened infant formula: a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled parallel group trial in 104 infants with symptomatic gastroesophageal reflux. *Clin Pediatr* 2003;42:483-95.

[15] Wenzl TG, Schneider S, Scheele F, et al. Effects of thickened feeding on gastroesophageal reflux in infants: a placebo-controlled crossover study using intraluminal impedance. *Pediatrics*. 2003;111:355-9.

AVVISO PER I LETTORI

Tutti gli scenari clinici
finora pubblicati su

Quaderni acp

possono essere consultati
ricercandoli su

www.quaderniacp.it

in Area didattica