

In questo numero:

Settembre - Ottobre 2018 / Vol. 24 n.5

Newsletter pediatrica pag. n.1

L'esposizione a più antigeni vaccinali non aumenta il rischio di infezioni: rassicurazione da uno studio caso-controllo americano

Documenti pag. d.2

Pancreatite in età pediatrica: la letteratura supporta il medico?

Ambiente & Salute pag. a&s.1

Tossicità del mercurio: dalla lezione di Minamata agli studi di suscettibilità genetica individuale (1° parte)

L'articolo del mese pag. am.1

Il valore del gioco nello sviluppo del bambino: il ruolo del pediatra

Narrare l'immagine pag. ni.1

Jan Vermeer, Bicchiere di vino, 1659-1660



Jan Vermeer, Bicchiere di vino, 1659-1660, olio su tela, 66,3x76,5 cm, Berlino, Gemäldegalerie (particolare)

Newsletter pediatrica ACP

- n.1 L'esposizione a più antigeni vaccinali non aumenta il rischio di infezioni: rassicurazione da uno studio caso-controllo americano
- n.2 La lettura condivisa tra genitori e bambini può avere un effetto sul funzionamento psicosociale di entrambi: una metanalisi
- n.3 La vaccinazione per rotavirus (RV3-BB), un'arma per colpire il rotavirus fin dalla nascita: un RCT
- n.4 L'effetto della cannabis sulle funzioni cognitive dell'adolescente e del giovane adulto: una metanalisi
- n.5 Cochrane Database of Systematic Review: revisioni nuove o aggiornate settembre-ottobre 2018

Documenti

- d.1 Position statement sull'uso di farmaci da parte della donna che allatta al seno
Commento a cura di Alessandro Volta
- d.2 Pancreatite in età pediatrica: la letteratura supporta il medico?
Commento a cura di Nicole Caporelli e Marco Cipolli

Ambiente & Salute

- a&s.1 Tossicità del mercurio: dalla lezione di Minamata agli studi di suscettibilità genetica individuale (1^a parte)

L'Articolo del Mese

- am.1 Il valore del gioco nello sviluppo del bambino: il ruolo del pediatra

Narrare l'immagine

- ni.1 Jan Vermeer, Bicchiere di vino, 1659-1660
Descrizione a cura di Cristina Casoli
Impressioni di M. Debernardi e A. M. Davoli

Direttore

Michele Gangemi

Coordinatore

Costantino Panza

Comitato editoriale

*Laura Brusadin
Claudia Mandato
Maddalena Marchesi
Costantino Panza
Patrizia Rogari
Giacomo Toffol*

Collaboratori

Gruppo PuMP ACP
Gruppi di lettura della
Newsletter Pediatrica
Redazione di Quaderni acp

Presidente acp

Federica Zanetto

Progetto grafico ed editing

Programmazione web
Gianni Piras

Internet

La rivista aderisce agli obiettivi di diffusione gratuita della letteratura medica ed è disponibile integralmente all'indirizzo:
www.acp.it/pagine-elettroniche

Redazione

redazione@quaderniacp.it

Electronic pages Quaderni ACP index (number 5, 2018)

ACP Paediatric Newsletter

- n.1 Exposure to multiple vaccine antigens does not increase the risk of infections: reassurance from an American case-control study
- n.2 Shared reading between parents and children can have an effect on the psychosocial functioning of both: a meta-analysis
- n.3 Rotavirus vaccination (RV3-BB), a weapon to hit Rotavirus since birth: an RCT
- n.4 The effect of cannabis on the cognitive functions of adolescents and young adults: a meta-analysis
- n.5 Cochrane Database of Systematic Review: new and updated revisions July-August 2018

Documents

- d.1 Position statement on the use of drugs by a breastfeeding woman
Comment by Alessandro Volta
- d.2 Pancreatitis in paediatric age: does medical literature support the doctor?
Comment by Nicole Caporelli and Marco Cipolli

Environment & Health

- a&s.1 Mercury toxicity: from the Minamata lesson to individual genetic susceptibility studies (1st part)

Article of the month

- am.1 The value of play in a child's development: the paediatrician's role

Telling the image

- ni.1 Jan Vermeer, Bicchiere di vino, 1659-1660
Description by Cristina Casoli
Impression of M. Debernardi and A.M. Davoli

L'esposizione a più antigeni vaccinali non aumenta il rischio di infezioni: rassicurazione da uno studio caso-controllo americano

Glanz JM, Newcomer SR, Daley MF, et al.

Association Between Estimated Cumulative Vaccine Antigen Exposure Through the First 23 Months of Life and Non-Vaccine-Targeted Infections From 24 Through 47 Months of Age

JAMA. 2018;319(9):906-913

Le sedute vaccinali nella prima infanzia prevedono la somministrazione di cumulativa di più antigeni. Questo studio retrospettivo caso-controllo verifica la sicurezza di questa pratica vaccinale rispetto alla suscettibilità alle infezioni non prevenibili dai vaccini somministrati. I risultati di questo studio USA su bambini di 0-2 anni, indicano che i vaccini multipli sono sicuri nei confronti del sistema immunitario dei bambini, confermando l'esito di altre ricerche sull'argomento. La lettura critica segnala la rilevanza del tema e il possibile rischio di un bias nella raccolta delle informazioni.

Exposure to multiple vaccine antigens does not increase the risk of infections: reassurance from an American case-control study

In early childhood vaccination sessions involve the administration of cumulative multiple antigens. This retrospective case-control study verifies the safety of this vaccine practice compared to the susceptibility to infections not preventable by vaccinations. The results of this US study on 0-2 year old children indicate that multiple vaccines are safe against the immune system of children, confirming other researches on the subject. Critical reading shows the relevance of the issue and the possible risk of a bias in the collection of information.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Studio caso-controllo (**Glossario**) atto a verificare se l'esposizione cumulativa a più antigeni vaccinali nei primi 23 mesi di vita aumenta le infezioni non prevenibili con vaccinazione nel periodo fra i 24 e i 47 mesi di età.

Popolazione

944 bambini (193 casi, 751 controlli), età media 32.5 mesi, nati dal 2003 al 2013 e seguiti in modo continuativo dalla 6° settimana al compimento dei 2 anni, appartenenti alla coorte del progetto Vaccine Safety Datalink a cui partecipano 6 organizzazioni sanitarie degli Stati Uniti (nord California, sud California, Washington, Colorado, Oregon e Wisconsin). I casi di infezioni non prevenibili da vaccino sono stati selezionati random dalle cartelle cliniche da sperimentatori che dovevano confermare la presenza di infezione, che fosse accidentale e che non fosse prevenibile

da vaccino. I controlli eleggibili sono stati selezionati random e non dovevano avere infezioni prevenibili da vaccino, né accessi per infezioni non prevenibili da vaccino prima della data indice. Venivano esclusi i bambini che non avevano fatto almeno 2 bilanci di salute prima del loro 1° compleanno o se avevano ricevuto vaccini non raccomandati dall'Advisory Committee on Immunization Practices.

Esposizione

Vaccinazioni con antigeni vaccinali multipli ricevuti dalla nascita fino ai 23 mesi. Sia nei casi che nei controlli l'esposizione agli antigeni vaccinali viene stimata con analisi immunogenica delle proteine nei bambini da 24 a 47 mesi.

Outcome/Esiti

Infezioni non prevenibili da vaccini, quali infezioni gastrointestinali e delle alte e basse vie respiratorie ed altri tipi di infezioni batteriche o virali registrate dai 24 ai 47 mesi di età.

Tempo

Bambini nati dal 1° gennaio 2003 al 31 settembre 2013 e seguiti fino al 31 dicembre 2015.

Risultati principali

Nei primi 23 mesi la media stimata di esposizione ad antigeni vaccinali cumulativi è stata di 240.6 (48.3) nei casi e 242.9 (51.1) nei controlli: la differenza fra i 2 gruppi è -2.3 (IC 95% -10.1, 5.4; p=0.55). Tra i bambini con o senza un'infezione non prevenibile da vaccino di età dai 24 ai 47 mesi la comparazione dell'odds ratio (**OR - Glossario**) per l'esposizione stimata ad antigeni cumulativi non era significativa (OR 0.94; IC 95% 0.84, 1.07). Sono stati analizzati bambini con un'esposizione ad antigeni cumulativi massima (da 199 a 399 antigeni) assieme a bambini con un'esposizione minima (da 0 a 198). Comparando questi 2 gruppi l'OR per rischio di infezione non prevenibile con vaccino era 1.13 (IC 95% 0.65, 1.97).

Conclusioni

Non c'è significativa differenza nell'esposizione stimata ad antigeni vaccinali cumulativi nei primi 23 mesi di età in bambini di

età compresa fra 24 e 47 mesi presentatisi a visite al pronto soccorso o come pazienti ricoverati per malattie infettive non prevenibili da vaccino comparati con bambini senza questi accessi.

Altri studi sull'argomento

Uno studio danese di coorte usa i dati del registro nazionale sui nati dal 1990 al 2001 (805.206 bambini) con l'obiettivo di valutare la relazione tra la somministrazione di vaccini e l'ospedalizzazione per infezioni da germi non contrastati dalle vaccinazioni stesse [1]. I risultati (RR 1.05, IC 95% 1.01, 1.08) non supportano l'ipotesi di un incremento di rischio di infezioni a causa di vaccini multipli o aggregati. Uno studio americano ha dimostrato bassi rischi di ospedalizzazione per infezioni non targeted dai 16 ai 24 mesi in bambini sottoposti a vaccini vivi comparati con quelli inattivati [2]. Uno studio inglese di popolazione che valuta un periodo di 10 anni, conferma che il vaccino MMR non aumenta il rischio di infezioni batteriche o virali invasive nei 90 giorni che seguono la vaccinazione [3]. Dal report del 2010 del programma di sorveglianza olandese degli effetti avversi da vaccinazione attivo dal 1994, si ricava che infezioni severe non hanno correlazione con le vaccinazioni ricevute [4]. Uno studio di coorte danese (bambini nati 1997-2006 seguiti dagli 11 ai 24 mesi) verifica l'effetto protettivo della vaccinazione MMR nei paesi ad alto reddito nei confronti dell'ospedalizzazione per malattie infettive, vista la riduzione di mortalità per malattie infettive diverse dal morbillo nei soggetti vaccinati per MMR nei paesi con basso livello economico [5]. Tale studio evidenzia un più basso tasso di ospedalizzazione per qualsiasi infezione in bambini sottoposti a vaccino MMR rispetto a quelli che recentemente hanno ricevuto il vaccino inattivato DTaP-IPV-Hib. Gli autori concludono però che tale risultato richiede una conferma. Un altro studio di coorte danese invece indica un aumento delle infezioni respiratorie rilevate negli accessi ospedalieri se la vaccinazione MMR è associata alla vaccinazione DTaP-IPV-Hib entro i due anni di età [6]. Una revisione narrativa descrive le resistenze dei genitori a vaccinare nel dubbio di un indebolimento dell'apparato immunitario del bambino; quindi analizza i benefici e la riduzione degli effetti collaterali delle vaccinazioni multiple sul sistema immunitario rispetto ai vaccini singoli [7].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio aggiunge informazioni sulla sicurezza dei vaccini multipli nei confronti del sistema immunitario dei bambini.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: lo studio è soggetto a bias in quanto è possibile che parte dei bambini che non risultavano vaccinati presso la loro organizzazione sanitaria avessero preso dosi vaccinali altrove. Altro aspetto confondente è che gran parte dei casi sono stati identificati in precedenza quando erano raccomandati pochi vaccini.

Esiti: l'esito considerato è rilevante.

Conflitto di interesse: cinque autori hanno ricevuto finanziamenti dal CDC di Atlanta, un autore ha ricevuto finanziamenti dalla società farmaceutica Merk.

Trasferibilità

Popolazione studiata: è sovrapponibile a quella afferente nell'ambulatorio del pediatra di libera scelta e può essere di aiuto per rispondere ad alcune obiezioni dei genitori sul carico antigenico vaccinale.

Tipo di intervento: rilevante.

1. Hviid A, Wohlfart J, Stellfeld M et al. Childhood vaccination and non-targeted infectious disease hospitalization. *JAMA*.2005;294(6):699-705
2. Bardenheier BH, McNeil MM, Wodi AP et al. Risk of nontargeted infectious disease hospitalizations among US children following inactivated and live vaccines. 2005-2014. *Clin Infect Dis*. 2017;65(5):729-737
3. Stowe J, Andrews N, Taylor B et al. No evidence of an increase of bacterial and viral infections following measles, mumps and rubella vaccine. *Vaccine*. 2009;27(9):1422-5
4. Vermeer-de Bondt PE, Moorer-Lanser N, Phaff TA, et al. Adverse events in the Netherlands vaccination programme: reports in 2010 and review 1994-2010. National Institute for Public Health and the Environment, Netherland
5. Sørup S, Benn CS, Poulsen A, et al. Live vaccine against measles, mumps, and rubella and the risk of hospital admissions for nontargeted infections. *Jama*. 2014;311(8):826-35
6. Sørup S, Benn CS, Poulsen A et al. Simultaneous vaccination with MMR and DTaP-IPV-Hib and rate of hospital admissions with any infections: A nationwide register based cohort study. *Vaccine*. 2016;34(50):6172-6180
7. Nicoli F, Appay V. Immunological considerations regarding parental concerns on pediatric immunizations. *Vaccine*. 2017;35(23):3012-3019

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

Chiara Bertoldi, Paolo Brutti, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Paolo Fortunati, Donatella Merlin, Franco Raimo, Mara Tommasi, Silvia Zanini.

Glossario

Studio caso – controllo: tipo di disegno in cui si reclutano pazienti (casi) per valutare l'associazione tra la loro malattia ed esposizioni precedenti (es.: fattori di rischio, fattori protettivi, procedure terapeutiche, diagnostiche assistenziali ecc). La frequenza di esposizione agli eventi verificatisi in precedenza osservata tra i casi viene confrontata con quella osservata in un gruppo di persone (controlli) che non abbiano la malattia in studio e che abbiano avuto a priori la stessa probabilità di essere dei casi piuttosto che dei controlli. Tutte le metodologie di valutazione adottate nei casi dovranno essere identiche a quelle adottate nei controlli. In questo tipo di disegno, detto anche retrospettivo, i due gruppi differiscono idealmente solo per la presenza/assenza della malattia. La misura dell'effetto è data dall'odds ratio. Lo schema generale del disegno caso controllo è dunque: arruolamento di malati (casi) e non malati (controlli); studio retrospettivo della frequenza dell'esposizione in entrambi i gruppi; confronto delle due frequenze attraverso misure di differenza o di rapporto. Non essendo possibile la stima corretta e diretta dell'incidenza, viene usato come indice di rapporto l'odds ratio, che solo per le condizioni rare tende ad avvicinarsi al valore del rischio relativo.

Odds ratio (OR) o rapporto crociato: rapporto tra odds di malattia (cioè malati/non malati) degli esposti (o dei trattati) e odds di malattia dei non esposti (o dei non trattati). L'odds ratio approssima efficacemente il rischio o beneficio relativo nel caso di eventi rari. Un valore superiore a 1 indica un aumento di rischio legato all'esposizione, un valore inferiore a 1 ha il significato di un effetto benefico o protettivo. Un valore pari a 1 indica l'indifferenza tra le esposizioni.

Da: Buzzetti R, Mastroiacovo P. Le prove di efficacia in pediatria. UTET 2000

La lettura condivisa tra genitori e bambini può avere un effetto sul funzionamento psicosociale di entrambi: una metanalisi

Xie QW, Chan CHY, Ji Q, et al.

Psychosocial Effects of Parent-Child Book Reading Interventions: A Meta-analysis

Pediatrics. 2018;141(4). pii:e20172675

In questa revisione, accurata dal punto di vista metodologico, sono stati raccolti gli RCT che hanno valutato gli effetti psico-sociali della lettura condivisa tra genitore e figlio nella fascia d'età 0-6 anni. La metanalisi conferma che promuovere la lettura condivisa e sostenerla con un intervento attivo è una pratica che migliora il funzionamento psico-sociale sia dei bambini sia dei genitori, indipendentemente da differenze culturali o socio-economiche. Si conferma anche che una tecnica di lettura o un tipo di intervento specifico non sono superiori ad altri ma questa pratica è più efficace quando il focus è sulla relazione genitore-figlio.

Shared reading between parents and children can have an effect on the psychosocial functioning of both: a meta-analysis

In this methodologically accurate review RCTs were collected that assessed the psycho-social effects of shared reading between parent and child in the 0-6 age group. The meta-analysis confirms that promoting and supporting shared reading with active intervention is a practice that improves the psycho-social functioning of both children and parents, regardless of cultural or socio-economic differences. The review also confirms that a reading technique or a specific type of intervention are not superior to others, but the practice is more effective when the focus is on the parent-child relationship.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Revisione sistematica di studi randomizzati controllati, e sintesi quantitativa per evidenziare e sintetizzare gli effetti della lettura condivisa di libri tra genitore e bambino (parent-child book reading - PCBR) sulle funzioni/capacità psico-sociali di entrambi.

Popolazione

Caratteristiche degli studi inclusi: 1) il gruppo intervento PCBR aveva ricevuto un training strutturato, materiali di supporto o altri servizi relativi alla lettura per incoraggiare i genitori a leggere libri con i loro bambini, ed era confrontato con un gruppo controllo; 2) disegno dello studio: RCT; 3) erano presenti esiti di misurazione del funzionamento psicosociale di bambini o genitori; 4) veniva fornita sufficiente informazione empirica per calcolare l'effect size; 5) studi in lingua inglese e pubblicati su riviste peer reviewed.

Banche dati utilizzate: 10 database elettronici (ERIC, PsycINFO, Medline, Embase, PubMed, Applied Social Services Abstracts, Sociological Abstracts, Family and Society Studies Worldwide e Social Work Abstracts) con analisi delle bibliografie di precedenti revisioni della letteratura.

Intervento

La maggior parte degli interventi consisteva in training strutturati (da 2 a 28 incontri) con i genitori su come leggere con i bambini (2.704 soggetti) utilizzando sia modelli individuali che di gruppo. Nove interventi fornivano servizi al domicilio alle famiglie (1.475 soggetti). In tre interventi si è utilizzato personale professionista per il training dei genitori. Gli interventi sono stati condotti in ambulatori o ospedali, case dei partecipanti, scuole e luoghi della comunità (biblioteca, laboratorio o Head Start center).

Controllo

Il gruppo in studio viene confrontato con un gruppo controllo senza PCBR.

Outcome/Esiti

La valutazione delle funzioni psicosociali dei bambini includeva (tra parentesi il test utilizzato):

- **adattamento socio emozionale** (Infant-Toddler Social and Emotional Assessment, Parent Rating Scales, Social Competence Scale);
- **problemi comportamentali** (Strengths and Difficulties Questionnaire, Parental Account of Child Symptom e Eyberg Child Behavior Inventory);
- **qualità di vita** (Pediatric Quality of Life Inventory);
- **interesse alla lettura** (Brief Reading Interest Scale, questionario non validato).

La valutazione delle funzioni psicosociali dei genitori includeva:

- **stress e/o depressione** (Parenting Stress Index, Beck Depression Inventory-Revised);
- **competenze genitoriali** (Family Involvement Questionnaire, StimQ-P, Parent Involvement, questionario non validato);
- **relazione genitore-bambino** (questionario non validato);
- **attitudine genitoriale alla lettura con il bambino** (Parent Reading Belief Inventory, questionario non validato).

Tempo

Periodo di ricerca nelle banche dati: fino a giugno 2017 (con data di inizio non specificata).

Risultati principali

Sono stati inclusi 18 studi con 19 interventi svolti, per complessive 3264 famiglie. Dieci interventi (1.495 soggetti) sono stati condotti negli USA e nove (1.769 soggetti) in paesi economicamente sviluppati (UK, Australia, Hong Kong). Dieci interventi riguardavano famiglie con bambini (1.856) di età tra 0 e 3 anni, mentre nove interventi famiglie con bambini (1.408) di età tra 3 e 6 anni. Durata dei trial (dal pre-test al post-test): da 1 a 48 mesi. Gli interventi di PCBR hanno migliorato l'attività psico-sociale dei bambini e dei loro genitori confrontati con i controlli (differenza media standardizzata: 0.185; IC 95% 0.077, 0.293). I test eseguiti per valutare l'omogeneità tra i diversi interventi hanno indicato una eterogeneità accettabile. Non è risultata una differenza significativa tra gli effetti degli interventi di PCBR sugli outcome psicosociali dei genitori e dei bambini. Non sono state trovate differenze di età (< o > di 3 anni) o sesso sulle capacità psicosociali legate a PCBR. Non sono state trovate differenze tra bambini con situazioni culturali e socioeconomiche svantaggiate rispetto a bambini con situazioni non svantaggiate. Non sono state trovate differenze di etnia. Inoltre la lunghezza e numero interventi dello studio non è proporzionata alla sua efficacia, e stili di lettura specifici non sono risultati superiori alla lettura condivisa tra genitore e bambino.

Conclusioni

La PCBR ha un impatto positivo sul miglioramento del funzionamento psicosociale di bambini e genitori.

Altri studi sull'argomento

Le ricerche hanno dimostrato che leggere regolarmente ai bambini favorisce modelli ottimali di neurosviluppo e rafforza il legame genitore - bambino influenzando il linguaggio, la literacy e i comportamenti socio - emozionali. Il ruolo dei pediatri delle cure primarie nel promuovere questa pratica, sottolineato dall'Accademia Americana di Pediatria, raccomanda l'intervento di informazione, counseling e fornitura di libri ai genitori, con particolare riguardo alle fasce più vulnerabili [1]. I bambini in situazione di disagio socio-economico sono più a rischio per problemi di sviluppo cognitivo, sociale e comportamentale. Nei paesi sviluppati non ci sono studi recenti che abbiano valutato gli esiti psico-sociali della lettura condivisa in età precoce come primo outcome, tuttavia emerge con forza il miglioramento della qualità della relazione genitore bambino nella lettura condivisa, aspetto che inevitabilmente si riflette sul loro benessere. Gli effetti della lettura condivisa sullo sviluppo socio-emozionale sono stati studiati da un RCT svolto in un'area deprivata del Sud Africa su bambini di 14-16 mesi, i cui genitori hanno ricevuto una formazione sulla condivisione del libro. I genitori che avevano ricevuto l'intervento hanno presentato un significativo miglioramento degli scambi (sensibilità, elaborazioni, reciprocità) durante la condivisione del libro e, in misura inferiore, durante il gioco. I bambini del gruppo intervento hanno presentato un più alto grado di comportamento prosociale e una più frequente

imitazione degli scambi interpersonali. I miglioramenti dell'interazione genitore-bambino presenti durante la condivisione del libro, e non durante il gioco con oggetti, condizionano tutti gli effetti dell'intervento sul piano cognitivo e tendono a mediare anche gli effetti sull'imitazione interpersonale [2]. Uno studio realizzato in Brasile ha randomizzato 12 centri educativi infantili a ricevere un programma aggiuntivo genitoriale (279 diadi genitore-bambino) vs le cure standard senza intervento sui genitori (287 diadi). Le diadi genitore-bambino sono state arruolate all'inizio dell'anno scolastico e valutate all'inizio e alla fine dell'anno. Le famiglie nei centri di intervento avevano in prestito libri per bambini e potevano partecipare a incontri mensili sulla lettura condivisa. Genitori e bambini dei centri di intervento e di controllo sono stati confrontati dopo 9 mesi sull'interazione genitore-bambino e sullo sviluppo cognitivo, socio-emozionale e del linguaggio. I genitori nel gruppo intervento hanno realizzato una maggior stimolazione cognitiva (Cohen's $d = 0.43$) e una più alta quantità e qualità di interazioni di lettura ($d = 0.52-0.57$) rispetto ai controlli; i bambini nel gruppo intervento hanno raggiunto punteggi più elevati nel vocabolario recettivo ($d = 0.33$), memoria di lavoro ($d = 0.46$), e QI ($d = 0.33$) rispetto ai controlli. Gli autori concludono che i benefici nell'interazione genitore-bambino durante la lettura ad alta voce, per i potenziali effetti sullo sviluppo socio-emozionale, costituiscono un approccio innovativo meritevole di ulteriori studi [3]. Una ricerca sperimentale ha studiato come 3 differenti tipi di gioco (giochi elettronici, giochi tradizionali e libri) si correlino con lo scambio comunicativo genitore-bambino. Sono state arruolate 26 coppie genitore-bambino (età 10 - 16 mesi); sono stati valutati: il numero di parole dell'adulto, le vocalizzazioni del bambino, i turni conversazionali, le risposte verbali del genitore alle espressioni del bambino e le parole pronunciate dai genitori in tre specifiche categorie semantiche durante le sessioni di gioco. Tutti gli esiti sono risultati associati al tipo di gioco, con una migliore stimolazione linguistica rappresentata dai libri rispetto sia ai giochi tradizionali che soprattutto ai giochi elettronici [4].

Che cosa aggiunge questo studio

Valutazione dei possibili effetti di PCBR non solo sui bambini ma anche sui genitori, ampliando lo spettro di valutazione all'aspetto psicosociale, anche se la dimensione dell'effetto non è consistente.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: meta-analisi con criteri di inclusione ben specificati, modalità di ricerca con parole chiave. Tutti gli studi sono stati valutati con il software EndNote per eliminare duplicati. Due ricercatori, in cieco, hanno calcolato il punteggio della qualità metodologica da 1 a 10 per ciascuno studio utilizzando una checklist in 10 punti sulla base del CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) 2010. È stato valutato il bias di pubblicazione: la dimensione dell'effetto (effect size) senza bias è 0.174, un po' più piccola di quella trovata nello studio (0.185) con una differenza tra l'efficacia trovata e quella calcolata che però risulta di minima entità. Il numero di soggetti per ciascuno studio varia da 15 a 584 sommando casi+controlli. Alcuni studi hanno valutato altri interventi oltre a PCBR (programmi per i genito-

ri, programmi comportamentali per i bambini) con difficoltà ad analizzare separatamente il ruolo del solo intervento di PCBR. Alcuni trial hanno utilizzato questionari non validati; inoltre, non è stata specificata in maniera chiara la distribuzione tra i due sessi e tra le diverse etnie nelle famiglie e nelle diadi partecipanti ai diversi trial.

Esiti: gli esiti relativi a bambini e genitori sono stati trattati separatamente. Per ogni studio gli effetti di un dato intervento sono stati aggregati in un singolo “effect size” definito “funzionamento psicosociale del bambino” e “funzionamento psicosociale del genitore”. Non tutti gli esiti sono ben definiti, perché spesso valutati con scale costruite ad hoc e con questionari non validati, né evidenziati come rilevanti.

Conflitto di interesse: nessuno.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione inclusa negli studi apparteneva per il 44% a minoranze etniche. La maggior parte degli interventi era indirizzata a bambini in situazione di alto rischio (es. basso reddito, basso livello di istruzione della madre, problemi comportamentali, ritardo del linguaggio, o residenti in comunità svantaggiate), sottogruppi rappresentati anche in Italia. Nelle loro conclusioni gli autori esprimono prudenza sull’utilizzo della PCRB per migliorare il benessere psicofisico psicosociale delle famiglie ad alto rischio di problematiche psicosociali (basso reddito, madri con basso livello di alfabetizzazione, problemi comportamentali, ritardo nel linguaggio, vita in comunità disagiate). Un limitato numero di studi ha coinvolto il padre come figura genitoriale.

Tipo di intervento: l’intervento di promozione della lettura in famiglia è realizzato a livello locale anche in molte realtà italiane, fondato principalmente sull’adesione volontaria degli operatori a “Nati per Leggere”, con penetrazione eterogenea nei diversi contesti. L’attività dei singoli pediatri nella promozione di questa attività a basso costo a favore dello sviluppo dei bambini e dell’ambiente in cui vivono non è purtroppo ancora una pratica diffusa.

1. American Academy of Pediatrics. Literacy promotion: an essential component of primary care pediatric practice. *Pediatrics*. 2014;134(2):404-9
2. Murray L, De Pascalis L, Tomlinson M, et al. Randomized controlled trial of a book-sharing intervention in a deprived South African community: effects on carer-infant interactions, and their relation to infant cognitive and socioemotional outcome. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(12):1370-1379
3. Weisleder A, Mazzuchelli DSR, Lopez AS, et al. Reading Aloud and Child Development: A Cluster-Randomized Trial in Brazil. *Pediatrics*. 2018;141(1). pii: e20170723
4. Sosa AV. Association of the Type of Toy Used During Play With the Quantity and Quality of Parent-Infant Communication. *JAMA Pediatr*. 2016;170(2):132-7

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Ambrogina Pirola, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Elisabetta Sala, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Cazzaniga, Marta Gozzi, Laura Martelli, Alessandra Lazzerotti, Lucia Di Maio, Alessandra Sala, Maretta Pelagatti, Sara Casagrande, Federica Zucchetti, Aurelio Nova, Chiara Vimercati, Alessandra Brambilla, Cinzia Galimberti, Valeria D’Apolito, Federica Zanetto.

La vaccinazione per Rotavirus (RV3-BB), un'arma per colpire il Rotavirus fin dalla nascita: un RCT

Bines JE, Thobari JA, Satria CD, et al.

Human neonatal rotavirus vaccine (RV3-BB) targets rotavirus from birth

N Engl J Med. 2018;378(8):719-730

La diffusione universale del vaccino contro il rotavirus non è ancora avvenuta, verosimilmente anche per il costo e le persistenti preoccupazioni in materia di sicurezza. Tra le varie soluzioni proposte per ottimizzare la strategia vaccinale vi è quella che prevede la somministrazione della prima dose del vaccino a pochi giorni dalla nascita, quindi ancora in ambiente ospedaliero, in una età in cui l'invaginazione intestinale è estremamente rara. Questo trial randomizzato in doppio cieco verso placebo di fase 2b ha testato l'efficacia e la sicurezza di una schedula vaccinale che prevedeva la prima dose tra 0 e 5 giorni di vita, seguita da altre tre dosi ad 8-10 settimane di età, 14-16 settimane di età e 18-20 settimane di età. Lo studio, di buona qualità metodologica, ha confrontato questa schedula vaccinale con quella attualmente in uso che prevede la somministrazione della prima dose tra le 8 e le 10 settimane di vita, e conferma la sicurezza e l'efficacia di utilizzare il vaccino per rotavirus nelle prime settimane di vita, andando anche oltre ai dubbi riguardanti l'inadeguatezza della risposta immunitaria.

Rotavirus vaccination (RV3-BB), a weapon to hit Rotavirus since birth: an RCT

The universal spread of the rotavirus vaccine has not yet occurred, probably due to cost and persistent safety concerns. Among the various solutions proposed to optimize the vaccination strategy there is the one that considers the administration of the first dose of the vaccine a few days after birth, still in a hospital setting, at an age in which intestinal invagination is extremely rare. This randomized double-blind trial toward placebo of phase 2b tested the efficacy and safety of a vaccination schedule with the first dose between 0 and 5 days of life, followed by another three at 8-10 weeks of age, 14-16 weeks of age and 18-20 weeks of age. The study, of good methodological quality, compared this schedule with the one currently in use with the first dose between 8 and 10 weeks of life. It confirms the safety and efficacy of rotavirus vaccine in the first weeks of life, going even beyond the doubts concerning the inadequacy of the immune response.

Obiettivo e ambiti di applicazione

Questo trial randomizzato, doppio cieco, verso placebo (di fase 2b di sperimentazione clinica) ha valutato l'efficacia di 3 dosi del vaccino umano per rotavirus (RV3-BB), somministrato in epoca neonatale o prima infanzia, nel prevenire la gastroenterite grave da rotavirus.

Popolazione

Lo studio è stato condotto presso i centri di salute primaria e gli ospedali in Indonesia, paese a basso – medio reddito. I criteri di inclusione della popolazione arruolata nello studio comprendevano: neonati sani a termine, tra 0 e 5 giorni di vita con peso alla nascita compreso tra 2.5 e 4.0 kg.

Intervento

1.649 bambini sono stati randomizzati per ricevere 4 dosi orali da 1 ml di vaccino RV3-BB /placebo a 0-5 giorni (dose 1), 8-10 settimane di età (dose 2), 14-16 settimane di età (dose 3), 18-20 settimane di età (dose 4). Per il gruppo schedula neonatale (549 soggetti) le dosi 1, 2 e 3 erano RV3-BB e la dose 4 placebo; per il gruppo schedula prima infanzia (550 soggetti) la dose 1 era placebo e le dosi 2, 3 e 4 erano RV3-BB. Le somministrazioni sono avvenute durante le sedute vaccinali previste dal Programma Nazionale di Immunizzazione. Le dosi 2, 3 e 4 sono state precedute da 2 ml di antiacido (Mylanta Original).

Controllo

Sono stati assegnati al gruppo placebo 550 neonati. Il placebo è stato composto con lo stesso mezzo di coltura senza siero del vaccino e con la stessa concentrazione di soluzione di saccarosio 10%.

Outcome/Esiti

Obiettivo primario: valutare l'efficacia di 3 dosi del vaccino umano neonatale per rotavirus (RV3-BB) nel prevenire la gastroenterite grave da Rotavirus entro i 18 mesi. La gastroenterite è stata definita come emissione di 3 o più scariche fecali meno formate dell'abituale in un periodo di 24 ore. La gastroenterite da rotavirus è stata definita come una gastroenterite associata alla presenza di antigene rotavirus nelle feci. La gravità è stata definita da un punteggio di almeno 11 allo score Vesikari modificato. Obiettivi secondari: Valutare l'efficacia contro la gastroenterite grave da rotavirus, l'immunogenicità e la sicurezza di RV3-BB somministrato secondo scheda neonatale (prima dose tra 0 e 5 giorni di vita) o secondo schema prima infanzia (prima dose somministrata tra 8 e 10 settimane di vita) versus placebo. L'efficacia del vaccino è stata inoltre valutata contro la gastroenterite da rotavirus di qualsiasi gravità e contro gastroenterite severa da ogni causa fino all'età di 12 mesi. L'immunogenicità è stata valutata nella prima coorte reclutata (282 soggetti) e nel gruppo placebo per determinare l'esposizione ai ceppi di rotavirus selvaggio.

Tempo

Lo studio è stato realizzato tra Gennaio 2013 e Luglio 2016. Il periodo di follow-up massimo per i pazienti è stato fino a 18 mesi di vita).

Risultati principali

Tra i 1513 partecipanti analizzati per-protocol (**Glossario**), la gastroenterite grave da rotavirus entro i 18 mesi si è verificata nel 5.6% dei bambini nel gruppo placebo (28 su 504), nell'1.4% del gruppo vaccino schedula neonatale (7 su 498) e nel 2.7% del gruppo vaccino schedula infant (14 su 511). Questo ha determinato un'efficacia del vaccino del 75% (IC 95% 44, 91) nel gruppo schedula neonatale ($p<0.001$), del 51% (IC 95% 7, 76) nel gruppo schedula prima infanzia ($p=0.03$), e del 63% (IC 95% 34, 80) nei due gruppi combinati ($p<0.001$). Simili risultati sono stati osservati nell'analisi intention to treat (1.649 partecipanti) (**Glossario**); l'efficacia del vaccino è risultata del 68% (IC 95% 35, 86) nel gruppo a schedula neonatale ($p=0.001$), 52% (IC 95% 11, 76) nel gruppo a schedula prima infanzia ($p=0.02$), e 60% (IC 95% 31, 76) nei due gruppi combinati ($p<0.001$). La risposta al vaccino, come evidenziato dalla risposta immunologica sierica o diffusione di RV3-BB nelle feci, si è verificata in 78 su 83 partecipanti (94%) nel gruppo a schedula neonatale e in 83 su 84 (99%) nel gruppo a schedula prima infanzia. L'incidenza di eventi avversi è risultata simile nei gruppi. Nessun episodio di invaginazione si è verificato nel 21 giorni a rischio dopo la somministrazione di ogni dose di vaccino o placebo, e un episodio di invaginazione si è verificato 114 giorni dopo la terza dose di vaccino nel gruppo a schedula prima infanzia. Il 96% dei partecipanti è stato seguito sino ai 18 mesi.

Conclusioni

Il Vaccino RV3-BB è efficace nel prevenire la gastroenterite severa da rotavirus, è immunogenico e ben tollerato quando somministrato secondo lo schema neonatale o prima infanzia in Indonesia.

Altri studi sull'argomento

Dal 2006 due vaccini rotavirus vivi attenuati, Rotarix e RotaTek, sono stati autorizzati in più di 100 Paesi e sono entrati a far parte dei programmi di vaccinazione per l'infanzia. Una Cochrane review del 2012 riassume l'efficacia del vaccino monovalente per rotavirus (RV1; Rotarix, GlaxoSmithKline Biologicals) e del pentavalente (RV5; RotaTeq, Merck & Co., Inc.). Non sono stati trovati studi sul vaccino Lanzhou (LLR; Lanzhou Institute of Biomedical Products) usato esclusivamente in Cina. Questa review include 41 trials con 186.263 partecipanti; tutti i trials hanno confrontato il vaccino con il placebo. Nei primi 2 anni di età, RV1 previene più del 80% di casi di diarrea severa da rotavirus in paesi a bassa mortalità e almeno il 40% nei paesi ad alta mortalità. I casi di diarrea severa (non causate da rotavirus) sono ridotti grazie a RV1 dal 35 al 40% nei paesi a bassa mortalità, e dal 15 al 30% nei paesi ad alta mortalità. Nei primi 2 anni di età, RV5 previene più di 80% di casi di diarrea severa da rotavirus in paesi a bassa mortalità e dal 40% al 57% nei paesi ad alta mortalità. I casi di diarrea grave (non causati da rotavirus) sono ridotti grazie a RV5 dal 73 al 96% nei paesi a bassa mortalità, e del 15% nei paesi ad alta mortalità. Eventi avversi sono risultati simili a placebo

nei diversi trials [1]. Entrambi i vaccini si sono dimostrati meno efficaci nei paesi a basso e medio reddito, soprattutto nell'Africa sub-sahariana e nel sud-est asiatico. Le cause di questo fenomeno non sono pienamente note e possono dipendere da più fattori. Tra questi malnutrizione, carenza di zinco, ipovitaminosi A e D, composizione del microbiota intestinale, co-infezioni, immaturità del sistema immunitario, enteropatia ambientale, presenza di anticorpi materni specifici, e fattori genetici [2-3]. Sono stati recentemente licenziati in India due nuovi vaccini rotavirus (Rotasil, Rotavac) vivi, orali, con caratteristiche più favorevoli rispetto ai primi vaccini, in termini di stabilità al calore, costo, e impatto della catena del freddo; l'efficacia nei paesi a basso reddito appare sovrapponibile ai vaccini già in uso [5-6]. E' verosimile che la disponibilità di nuovi vaccini di produzione locale, a costi più contenuti e maggiore termostabilità, consentirà di implementare i programmi di immunizzazione nei paesi a basso e medio reddito; per una panoramica dei vaccini disponibili vedi **Box [6]**.

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio conferma la sicurezza e l'efficacia di utilizzare il vaccino per rotavirus nelle prime settimane di vita, andando oltre ai dubbi riguardanti l'inadeguatezza della risposta immunitaria. In particolare, il vaccino utilizzato in questo studio è il primo vaccino che, rispetto agli altri già esistenti sul mercato, è stato somministrato nelle prime sei settimane di vita (1° dose). Il vaccino RV3-BB a differenza degli altri vaccini in commercio è vivo naturalmente attenuato, a basso costo e derivato da un ceppo di rotavirus riscontrato in bambini asintomatici. Un elemento di novità di questo studio è il confronto dell'efficacia del vaccino tra la somministrazione secondo lo schema neonatale e secondo lo schema prima infanzia.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: studio di buona qualità metodologica (Score scala Jadad: 5). La lista di randomizzazione è stata effettuata in modo adeguato tramite un codice generato con computer con stratificazione nelle varie province. Nascondimento della sequenza e cecità sono state gestite in maniera adeguata. Le dosi di vaccino o placebo sono state consegnate al farmacista che le ha conservate nella farmacia centrale in ogni provincia ed era l'unico consapevole dell'assegnazione al trial group. La percentuale di persi al follow-up è risultata molto bassa (sono stati arruolati in totale 1.649 soggetti, 9 esclusi perchè non soddisfacevano tutti i criteri di inclusione e 52 pazienti (3.17%, con bilanciamento tra i diversi gruppi); è presente una descrizione dei persi. L'analisi è stata realizzata sia per intention to treat sia per protocol. Basso rischio di bias.

Esiti: clinicamente rilevanti e ben definiti. Ancora più rilevante sarebbe stato valutare la mortalità. Da segnalare che la risposta al vaccino è stata determinata in un sottogruppo di 282 partecipanti che, a differenza dei successivi, hanno ricevuto un vaccino anti-polio inattivato invece del vaccino orale.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato dal National Health and Medical Research Council, dalla Fondazione Bill e Melinda Gates e da PT Bio Farma, ma questi enti non hanno avuto ruoli nel disegno dello studio, raccolta e interpretazione dei dati, né sulla pubblicazione.

Trasferibilità

Popolazione studiata: l'Italia è un paese a reddito più alto rispetto all'Indonesia; sono verosimilmente differenti le caratteristiche genetiche sia della popolazione che dei ceppi di rotavirus circolanti.

Tipo di intervento: il Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019 (PNPV), approvato in Conferenza Stato-Regioni il 19 gennaio 2017 e pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 18 febbraio 2017, prevede l'introduzione della vaccinazione anti-rotavirus (Rotarix/Rotateq) a tutti i nuovi nati a partire dalla coorte 2018, pertanto sarebbe realizzabile uno studio per valutare l'efficacia della vaccinazione per rotavirus anche nel nostro contesto.

1. Soares-Weiser K, MacLehose H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD008521
2. Desselberger U. Differences of Rotavirus Vaccine Effectiveness by Country: Likely Causes and Contributing Factors. Pathogens 2017;6:65
3. Sun X, Guo N, Li D, et al. Binding specificity of P[8] VP8* proteins of rotavirus vaccine strains with histo-blood group antigens. Virology 2016;495:129-35
4. Isanaka S, Guindo O, Langendorf C, et al. Efficacy of a Low-Cost, Heat-Stable Oral Rotavirus Vaccine in Niger. N Engl J Med 2017;376:1121-30

5. Ella R, Bobba R, Muralidhar S, et al. A Phase 4, multicentre, randomized, single-blind clinical trial to evaluate the immunogenicity of the live, attenuated, oral rotavirus vaccine (116E), ROTAVAC®, administered simultaneously with or without the buffering agent in healthy infants in India. Hum Vaccin Immunother. 2018 Mar 15:1-9

6. Deen J, Lopez AL, Kanungo S, et al. Improving rotavirus vaccine coverage: Can newer-generation and locally produced vaccines help? Human vaccines & immunotherapeutics. 2018;14(2):495-9

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Ambrogina Pirola, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Elisabetta Sala, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Cazzaniga, Marta Gozzi, Laura Martelli, Alessandra Lazzerotti, Lucia Di Maio, Alessandra Sala, Mareta Pelagatti, Sara Casagrande, Federica Zucchetti, Aurelio Nova, Chiara Vimercati, Alessandra Brambilla, Cinzia Galimberti, Valeria D'Apolito, Federica Zanetto.

Glossario

Per una spiegazione dell'indagine "per protocol" e "intention to treat" consultate il [numero 2 della Newsletter pediatrica ACP 2015](#) (pag 21).

Box

Nome	ROTARIX	ROTATEQ	ROTASIL	ROTAVAC	LANZHOU	RV3-BB
Azienda	GSK, Belgio	Merck, USA	Serum Institute of India	India's Bharat Biotech	Lanzhou Institute, Cina	Meridian Life Science, USA
Ceppo virale	Umano G1P [8]	Umano-bovino G1,G2,G3,G4, P [8]	Umano-bovino G1, G2, G3, G4, G9	Umano G9, P [11]	Agnello, G10P [12]	Umano, G3P [6] unico con proteina P [6] VP4
Età partenza	6° sett. vita	6° sett. vita	6° sett. vita	6° sett. vita	2 mesi	nascita
N° Dosi orali	2	3	3	3	3	3
Intervallo tra dosi	1-2 mesi	1 mese	1 mese	1 mese	1 anno	Schedula neonatale/infanzia
Temperatura	2-8 °C	2-8 °C	37° C - 40° C	-20° C +/- 5° C	2-8 °C	-70 °C
Costo	\$ 4.02/ciclo	\$ 9.60/ciclo	\$ 6/ciclo	\$ 1/dose o \$ 3/ciclo	\$ 24/dose	Basso costo
Paesi - Licenza	Internazionale	Internazionale	India	India	Cina	Non ancora in commercio

L'effetto della cannabis sulle funzioni cognitive dell'adolescente e del giovane adulto: una metanalisi

Scott JC, Slomiak ST, Jones JD, et al.

Association of Cannabis With Cognitive Functioning in Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis

JAMA Psychiatry. 2018;75(6):585-595

In questa revisione e metanalisi, metodologicamente accurata, sono stati raccolti tutti gli studi osservazionali che hanno valutato gli effetti neurocognitivi non acuti di un uso frequente o pesante di cannabis in adolescenti e giovani adulti, riscontrando un effetto significativo anche se di piccola entità. Gli autori ritengono, in contrasto con studi precedenti, che questo effetto possa essere discutibile dal punto di vista clinico per molti soggetti; un dato da integrare in futuro con altre valutazioni (modificazioni neuroanatomiche cerebrali, outcome psico-sociali a lungo termine) per poter chiarire meglio la sicurezza di un uso frequente/pesante di questa droga.

The effect of cannabis on the cognitive functions of adolescents and young adults: a meta-analysis

In this methodologically accurate review and metaanalysis all observational studies were collected evaluating the non-acute neurocognitive effects of frequent or heavy use of cannabis in adolescents and young adults. Significant although small effects have been found. The authors believe, in contrast to previous studies, that this effect can be questionable from a clinical point of view for many subjects. This data should be integrated in the future with other evaluations (cerebral neuroanatomical modifications, long-term psycho-social outcomes) in order to better clarify the safety of a frequent / heavy use of this drug.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Verificare se l'uso frequente o dosi elevate della Cannabis si associano a disfunzione cognitiva nell'adolescente e nel giovane adulto, anche al di fuori del periodo acuto, tramite revisione sistematica di studi osservazionali, con metanalisi.

Popolazione

Banche dati consultate: PubMed, PsycINFO, Academic search premier, Scopus.

Sono stati inclusi solo studi osservazionali trasversali. Non è stato possibile determinare stime affidabili dagli studi longitudinali, per la loro eterogeneità (**Glossario**), pertanto sono stati usati solo i dati di partenza, quando disponibili.

Criteri d'inclusione degli studi: 1. adolescenti o giovani adulti di età media 26 anni o minore; 2. uso pesante e/o frequente e/o pro-

blematico di sola Cannabis come variabile primaria di interesse; 3. non solo uso di cannabis ma anche comorbidità con altre sostanze o in associazione a disturbi mentali; 4. studi con un gruppo di controllo appropriato; 5. con almeno un test neuro-cognitivo standardizzato; 6. in lingua inglese; 7. con dati sufficienti per calcolare la dimensione dell'effetto.

Criteri d'esclusione degli studi: 1. assenza di gruppi con assunzione di sola cannabis; 2. misure somministrate solo durante neuroimaging; 3. studi limitati solo agli effetti acuti dell'uso di Cannabis; 4. partecipanti con psicosi; 5. esposizione prenatale; 6. misure solo di QI; 7. studi di intervento.

Studi selezionati: 69 studi di 2.592 con 8.727 partecipanti (2.152 soggetti che facevano forte/frequente uso di Cannabis e 6.575 di confronto).

Esposizione

Esposizione all'uso di Cannabis in dosi forti/frequenti.

Outcome/Esiti

Outcome primario (indicatore di risultato): i risultati dei test neurocognitivi somministrati.

Outcome secondario: influenza delle variabili esplicative, scelte a priori in base a precedenti dati di letteratura, sulla variabilità dell'effect size: età inizio d'uso, caratteristiche sociodemografiche e caratteristiche cliniche (es. depressione), anno di pubblicazione, periodo di astinenza richiesto.

Tempo

Gli studi considerati sono stati pubblicati fra il 1973 e il 2017.

Risultati principali

I 69 studi identificati sono stati condotti in USA, Gran Bretagna, Europa, Australia. I risultati sono stati raggruppati per dominio, data l'eterogeneità dei test cognitivi somministrati nei diversi lavori: attenzione, apprendimento, memoria a lungo termine, velocità di processazione delle informazioni, test verbali, visuo-spaziali, motori ed esecutivi. All'analisi preliminare è risultato che chi usa cannabis presenta peggiori risultati ai test cognitivi. L'effect size (**Glossario**) è lieve (d -0.247, IC 95% -0.32, -0.17). La stima della varianza tra gli studi è risultata 0.070 (p<0.001) cioè statisticamente significativa e superiore all'errore di cam-

pionamento. Il funnel plot (**Glossario**) dell'effect size dei diversi studi ha evidenziato un'asimmetria indicante un bias, che, in base al test di Egger (**Glossario**), segnala un effetto causato dagli studi poco numerosi selezionati. L'applicazione comunque del test di Dunval e Tweedy (**Glossario**) che permette, a partire dal funnel plot, di stimare gli studi mancanti e di rivalutare alla luce di questi l'effect size (**Glossario**), lo ha ridotto del 37.9% ma è rimasto comunque significativo ($d = -0.128$, IC 95% $-0.17, -0.09$). Nell'ambito dei domini neurocognitivi risulta che l'uso di cannabis influisce significativamente su: apprendimento, passaggio da funzione esecutiva ad astrazione, velocità di processamento delle informazioni, funzioni esecutive e inibitive, memorizzazione, attenzione. L'applicazione della correzione di Bonferroni (**Glossario**) rende tuttavia questi effetti non significativi. Non sono stati evidenziati effetti significativi su: linguaggio verbale, prestazione visuo-spaziale, motricità. Gli effetti dell'uso della Cannabis si riducono significativamente e in modo direttamente proporzionale a un periodo di astinenza > 72 ore; il tempo medio di astinenza richiesto dagli studi era di 6 giorni ma il 32% degli studi valutati non definiva questo parametro. Solo 15 studi (22%) richiedevano ai soggetti un periodo di astinenza superiore alle 72 ore. Sono stati valutati i seguenti fattori confondenti: età inizio d'uso, caratteristiche sociodemografiche, caratteristiche cliniche (es. depressione), anno di pubblicazione, periodo di astinenza richiesto. All'analisi per sottogruppi (**Glossario**) le altre variabili non hanno evidenziato differenze significative eccetto per il fatto che l'effetto risultava maggiore negli studi con soggetti che avevano richiesto un trattamento per la dipendenza ($n=581$; $d=-0.43$) rispetto agli altri ($n = 8.146$; $d = -0.22$).

Conclusioni

Dalla sintesi quantitativa dei 69 studi cross sectional selezionati risulta che l'uso pesante o ricorrente di cannabis in adolescenti e giovani adulti è associato a effetti negativi significativi, ma di piccole dimensioni in termini di funzionamento cognitivo, e che potrebbero essere non rilevanti dal punto di vista clinico, al contrario di quanto precedentemente evidenziato. L'età dei soggetti e quella in cui hanno iniziato il consumo di cannabis non incidono sull'ampiezza dell'effetto, che sembra comunque maggiore nei soggetti che richiedono un trattamento per la dipendenza. Un'astinenza superiore alle 72 ore diminuisce i deficit cognitivi associati all'uso della cannabis, questo dato è coerente con quanto rilevato da precedenti meta-analisi condotte su adulti consumatori cronici di cannabis.

Altri studi sull'argomento

In una metanalisi del 2013 che ha raccolto 14 studi di neuroimaging su adolescenti e adulti non psicotici, per un totale di 362 consumatori di cannabis e 365 non consumatori è stato evidenziato un minor volume dell'ippocampo, una regione chiave per la memoria, la storia autobiografica e la modulazione dello stress, il che suggerisce un'azione neurotossica a lungo termine in quelle regioni cerebrali ricche di recettori per i cannabinoidi [1]. In un'altra revisione del 2014 gli autori hanno selezionato 20 studi e, pur sottolineando i numerosi limiti, ridotta numerosità dei campioni esaminati, eterogeneità delle tecniche di neuroimaging usate e limitato numero di regioni cerebrali esplorate, affermavano che l'uso regolare di cannabis si associa a alterazioni nelle re-

gioni cerebrali temporali mediali, frontali e cerebellari; le alterazioni morfologiche sono più evidenti nei forti consumatori e per lunghi periodi. Ci sono tuttavia poche evidenze di un'associazione tra sintomi psicopatologici o ridotte performance cognitive e le alterazioni morfologiche cerebrali segnalate [2]. Una revisione narrativa che ha considerato gli effetti della cannabis specificatamente sugli adolescenti rileva come gli adolescenti che fanno un uso pesante di cannabis spesso presentano peggiori prestazioni ai test neurocognitivi, alterazioni a livello cerebrale macro- e micro strutturale e alterazioni del funzionamento cerebrale, ma risulta difficile definire se questo svantaggio è espressione di differenze preesistenti, che conducono a un aumentato uso di sostanze e quindi a ulteriori cambiamenti dell'architettura cerebrale e degli outcome comportamentali; anche la co-dipendenza da alcool o da altre sostanze può avere influenza sugli esiti [3]. Uno studio prospettico di coorte che ha seguito 1.037 nati nel 1972-73 in Florida fino a 38 anni e che ha effettuato una valutazione neuropsicologica a 13 anni, prima dell'inizio dell'uso della cannabis, ha evidenziato come un consumo persistente di cannabis è associato a declino neuropsicologico tanto maggiore quanto più prolungato è stato l'uso della cannabis; questo studio ha anche evidenziato che l'interruzione dell'uso di cannabis non si associa a una completa restituzione del funzionamento neuropsicologico nei soggetti che hanno iniziato a usare cannabis in adolescenza, suggerendo quindi un effetto neurotossico sul cervello dell'adolescente [4]. Infine, lo studio PICOS, italiano, ha rilevato come l'uso di cannabis sia particolarmente frequente nei soggetti che presentano un primo episodio psicotico (20% di 311) e che i consumatori di cannabis che presentano il primo episodio di psicosi hanno un'età inferiore rispetto a chi non ne fa uso, suggerendo quindi che l'uso della cannabis può rappresentare un trigger per la psicosi in soggetti vulnerabili [5].

Che cosa aggiunge questo studio

È il primo studio che quantifica gli effetti cognitivi dell'uso non acuto di cannabis in ragazzi fino a 26 anni di età.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: sono state usate le linee guida per le meta-analisi degli studi osservazionali (MOOSE). Lo studio è stato disegnato correttamente, tuttavia non viene definito in modo chiaro che cosa significa consumo frequente/pesante e si può evincere che se gli effetti si esauriscono dopo 72 ore basta un consumo bisettimanale per avere effetti continuativi.

Esiti: rilevanti. Le funzioni neurocognitive però non possono essere l'unico parametro da considerare per valutare la sicurezza dell'uso della cannabis; dovrebbero essere presi in considerazione anche altri fattori, come ad es. una maggior associazione con problemi di salute mentale (es. psicosi) o altri indici di funzionamento psico-sociale nel medio e lungo termine.

Inoltre un limite generale di tutte le metanalisi neuropsicologiche è rappresentato dalla variabilità dei test neurocognitivi somministrati, che spesso intervengono su diversi domini in contemporanea, fatto che limita l'accuratezza dell'interpretazione degli effetti e dell'effect size.

Conflitto di interesse: uno degli autori ha ricevuto pagamenti da un centro sanitario privato (Brain Resource Center).

Trasferibilità

Popolazione studiata: popolazione adolescente e giovane adulta, di età inferiore ai 26 anni.

Tipo di intervento: esiti trasferibili sulla popolazione afferente agli ambulatori.

1. Crescini A, Borgwardt S, Borgwardt S, et al. Is cannabis neurotoxic for the healthy brain? A meta-analytical review of structural brain alterations in non-psychotic users. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;67(7):483-92
2. Lorenzetti V, Solowij N, Fornito A, et al. The association between regular cannabis exposure and alterations of human brain morphology: an updated review of the literature. *Curr Pharm Des.* 2014;20(13):2138-67
3. Jacobus J, Tapert SF. Effects of cannabis on the adolescent brain. *Curr Pharm Des.* 2014;20(13):2186-93
4. Meier MH, Caspi A, Ambler A, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(40):E2657-64
5. Tosato S, Lasalvia A, Bonetto C, et al. The impact of cannabis use on age of onset and clinical characteristics in first episode psychotic patients. *J Psychiatr Res.* 2013;47(4):438-444

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Venezia:

Andrea Passarella, Franco Balliana, Patrizia Barbieri, Monica Cavedagni, Sandra Cozzani, Silvia Giroto, Donatella Moggia, Giovanni Montesanto, Paolo Moretti, Maria Carla Ricci, Maria Scalzone.

Abbiamo parlato di cannabis in età pediatrica anche in questi due articoli:

L'intossicazione accidentale da cannabis e la sua gravità sono in costante aumento nei bambini francesi. Uno studio retrospettivo

Pagine Elettroniche di Quaderni ACP 2018;25(2):n.4

Uso 'ricreativo' di cannabis: effetti sul cervello in adolescenti non tossicodipendenti

Articolo del mese maggio 2014

Glossario

L'**Eterogeneità** degli studi in una meta-analisi rappresenta il grado di diversità fra le stime puntuali, cioè il grado di incompatibilità fra gli esperimenti inclusi nella meta-analisi. La decisione rispetto all'eterogeneità si prende sulla base dei seguenti aspetti:

- Valore del test statistico di eterogeneità (Chi-quadro).
- Scostamenti tra le stime puntuali degli effetti dei diversi studi.
- Sovrapposizione degli intervalli di confidenza.

La **Dimensione dell'effetto** (effect size) è un modo semplice per quantificare la differenza tra due gruppi, che presenta vantaggi rispetto all'utilizzo dei soli test di significatività statistica, perché enfatizza la dimensione della differenza, senza confonderla con la dimensione del campione.

Il **Test di Egger** è un test statistico formalizzato per valutare l'asimmetria del funnel plot (il **funnel plot** è un metodo grafico di valutazione del bias di pubblicazione in una metanalisi). Se fornisce un risultato significativo (>10%), indica che il funnel plot è asimmetrico e questo denota la presenza nella metanalisi di troppi studi di piccole dimensioni, quelli che in genere mostrano dimensioni di effetto più grandi, ma hanno una precisione minore. Questo fatto rende probabile che si sia verificato un bias di pubblicazione, perché studi di grandi dimensioni in genere forniscono risultati con effetti piccoli o comunque meno significativi e quindi hanno meno probabilità di venire pubblicati e pertanto non essere inclusi nella meta-analisi. Se il test non è significativo, si può sostenere che non c'è bias di pubblicazione.

Dunval e Tweddy test è un test statistico sviluppato per stimare il numero di studi mancanti, che potrebbero però esistere, nel funnel plot di una metanalisi, e l'effetto che questi studi potrebbero aver avuto sul suo esito. In pratica si tratta di una correzione per gli studi mancanti, che serve a verificare se la stima puntuale della dimensione dell'effetto generale è approssimativamente corretta e la copertura degli intervalli di confidenza delle dimensioni dell'effetto è sostanzialmente migliorata.

La correzione di Bonferroni

Normalmente per verificare un'ipotesi statistica ci si basa sul rifiuto dell'ipotesi nulla. Se vengono testate più ipotesi, aumenta la possibilità di un evento raro e, pertanto, aumenta la probabilità di rifiutare in modo errato un'ipotesi nulla (ad esempio, facendo un errore di tipo I). Nell'analisi di studi con variabili di risposta multiple, la correzione di Bonferroni compensa tale rischio riducendo il livello di significatività per ciascun contrasto e rendendo così più difficile respingere l'ipotesi nulla, con una approssimazione che si ottiene dividendo il livello di significatività complessivo (cioè 0.05) per il numero di contrasti da eseguire.

Analisi dei sottogruppi ("subgroup analysis")

Analisi statistica utilizzata per saggiare l'effetto di una covariata categorica, come è ad es. il sesso. Per cui può essere effettuata un'analisi dei sottogruppi dividendo i pazienti per sesso e confrontando poi la stima dell'effetto nei sottogruppi così generati. L'analisi dei sottogruppi viene in genere effettuata per valutare la presenza di eterogeneità ed è per sua natura osservazionale e non randomizzata e le conclusioni vanno interpretate con prudenza, anche perché la probabilità di risultati falsamente significativi cresce al crescere del numero di confronti effettuati.

Cochrane Database of Systematic Review (CDSR) (settembre – ottobre 2018)

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 (con motore di ricerca). L'elenco completo delle nuove RS e di quelle aggiornate è disponibile su internet. Di seguito è riportato l'elenco delle nuove revisioni di area pediatrica da settembre a ottobre 2018. La selezione è stata realizzata dalla redazione della newsletter pediatrica. Cliccando sul titolo si viene indirizzati all'abstract completo disponibile in MEDLINE, la banca dati governativa americana, o presso la Cochrane Library. Di alcune revisioni vi offriamo la traduzione italiana delle conclusioni degli autori.

Nuove revisioni sistematiche di area pediatrica luglio-agosto 2018 (Issue 07- 08 2018)

1. Head-to-head trials of antibiotics for bronchiectasis
2. Dornase alfa for cystic fibrosis
3. Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients
4. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants
5. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children
6. Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count
7. Antibiotics for treating scrub typhus
8. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease
9. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis
10. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants
11. Topical and systemic antifungal therapy for chronic rhinosinusitis
12. Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis
13. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems
14. Family therapy approaches for anorexia nervosa
15. Parent-mediated interventions for promoting communication and language development in young children with Down syndrome
16. Interventions for preventing and treating cardiac complications in Duchenne and Becker muscular dystrophy and X-linked dilated cardiomyopathy
17. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease
18. Drugs for preventing red blood cell dehydration in people with sickle cell disease
19. Eszopiclone for insomnia
20. Naloxone for opioid-exposed newborn infants
21. Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever
22. Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epi-

lepsy

23. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis
24. Dietary modifications for infantile colic
25. Individual-, family-, and school-level interventions targeting multiple risk behaviours in young people
26. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents
27. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy: an individual participant data review
28. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review
29. Heliox for croup in children
30. Zonisamide add-on therapy for focal epilepsy
31. Inhaled antibiotics for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis
32. Leukotriene receptor antagonists for eczema
33. Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents

Terapia ambulatoriale breve o di lunga durata con lo stesso antibiotico per la polmonite acquisita in comunità in adolescenti e adulti

López-Alcalde J, et al.

Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients

The Cochrane Library, 2018

Non sono stati trovati RCT includibili in questa revisione per la valutazione di una terapia antibiotica breve rispetto a un trattamento prolungato con lo stesso antibiotico allo stesso dosaggio giornaliero per la polmonite acquisita in comunità in pazienti ambulatoriali adolescenti e adulti.

Colostro orofaringeo nella prevenzione di mortalità e morbidità nei prematuri

Nasuf AWA, et al.

Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants

The Cochrane Library, 2018

Porre una piccola quantità di colostro direttamente sulla mucosa orale dei neonati pretermine durante il primo periodo neonatale può fornire fattori immunologici e di crescita che stimolano il sistema immunitario e aumentano la crescita intestinale. Questi benefici potrebbero potenzialmente ridurre il rischio di infezione ed enterocolite necrotizzante (NEC) e migliorare la sopravvivenza e gli esiti a lungo termine. Sono stati inclusi sei studi che hanno confrontato il colostro orofaringeo (OPC) versus acqua, soluzione salina, placebo, o latte umano donato, o versus nessun intervento, arruolando 335 prematuri con età gestazionale da 25 a 32 settimane di gestazione e peso alla nascita da 410 a 2500 grammi. Non sono state trovate differenze significative tra OPC e i controlli per gli outcome primari, incidenza di NEC (RR 1.42, CI 95% 0.50, 4.02; $p=0.51$; $I^2=0\%$; evidenza di qualità molto bassa), incidenza di infezioni late-onset (RR 0.86, CI 95% 0.56, 1.33; $p=0.50$; $I^2=0\%$; evidenza di qualità molto bassa), e morte prima della dimissione (RR 0.76, CI 95% 0.34, 1.71; $p=0.51$; $I^2=0\%$; evidenza di qualità molto bassa). Anche la metanalisi non ha mostrato differenze nella durata della degenza tra OPC e gruppi di controllo (differenza media (MD) 0.81, CI 95% -5.87, 7.5; quattro studi, 293 neonati; $p=0.65$; $I^2=49\%$). Nel gruppo OPC i giorni di nutrizione enterale completa sono risultati ridotti con MD di -2.58 giorni (CI 95% -4.01, -1.14; sei studi, 335 infants; $p=0.0004$; $I^2=28\%$; evidenza di qualità molto bassa).

L'effetto di OPC risulta incerto per le piccole dimensioni del campione e per le imprecisioni nei risultati degli studi. Non sono stati trovati effetti avversi associati a OPC, tuttavia i dati sono insufficienti. Per valutare più precisamente gli effetti di OPC sugli outcome importanti dei prematuri sono necessari studi più ampi e ben disegnati.

Prodotti medicinali omeopatici per la prevenzione e il trattamento delle infezioni respiratorie acute nei bambini

Hawke K, et al

Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children

The Cochrane Library, 2018

Sono stati inclusi otto RCT (1562 bambini) che hanno confrontato prodotti omeopatici orali con placebo o trattamenti convenzionali per prevenire o trattare infezioni acute delle alte vie respiratorie (URTI) in bambini da 0 a 16 anni. Quattro studi hanno indagato l'effetto sulla guarigione da URTI, e quattro studi hanno indagato l'effetto sulla prevenzione di URTI dopo uno - tre mesi di trattamento, con follow-up per il resto dell'anno. Due studi di trattamento e due di prevenzione si sono basati su un trattamento omeopatico individualizzato, gli altri hanno utilizzato trattamenti predefiniti. In tutti gli studi sono stati impiegati prodotti omeopatici altamente diluiti. Gli studi presentavano numerose limitazioni, in particolare incoerenze metodologiche, alti tassi di abbandono, mancanza di analisi intention-to-treat, reporting selettivo, apparenti deviazioni dal protocollo. Tre studi presentavano un alto rischio di bias in almeno un ambito. Tre studi avevano ricevuto finanziamenti da aziende di omeopatia. Le incongruenze metodologiche e la significativa eterogeneità clinica e statistica hanno precluso una valida metanalisi quantitativa. Solo 4 esiti erano comuni a più di uno studio per un'analisi combinata. Gli odds ratios (OR) erano generalmente piccoli con ampi intervalli di confidenza, e i relativi studi hanno trovato effetti contrastanti. Tutti gli studi a basso rischio di bias non hanno mostrato alcun beneficio dai prodotti medicinali omeopatici. E' stata trovata evidenza di bassa qualità sulla prevenzione delle infezioni respiratorie (OR 1.14, IC 95% 0.83, 1.57) e sulla necessità di terapia antibiotica (N = 369) (OR 0.79, IC 95% 0.35, 1.76) da parte dei prodotti omeopatici individualizzati. Non è stato possibile aggregare dati sugli esiti secondari: effetti avversi, tassi di ospedalizzazione e durata di degenza, qualità della vita. Due studi di trattamento individualizzato (N = 155) non hanno portato evidenze sufficienti a determinare l'effetto dell'omeopatia sulla cura a breve termine (OR 1.31 a favore del placebo, IC 95% 0.09, 19.54; evidenza di qualità molto bassa) e a lungo termine (OR 0.99, IC 95% 0.10, 9.67; evidenza di qualità molto bassa). Complessivamente i due studi sulla prevenzione e i due sul trattamento non mostrano alcun beneficio dei prodotti omeopatici rispetto al placebo sui tassi di ricorrenza e di cura delle infezioni respiratorie.

Terapia anti fungina topica e sistemica per la rinosinusite cronica

Head K, et al.

Topical and systemic antifungal therapy for chronic rhinosinusitis

The Cochrane Library, 2018

Questa review, che si aggiunge a una serie di altre revisioni sul trattamento medico della rinosinusite cronica, ha l'obiettivo di valutare gli effetti di antifungini topici e sistemici nei pazienti con rinosinusite cronica, compresi quelli con rinosinusite fungina allergica. Sono stati selezionati RCT con un follow-up di

almeno 2 settimane che confrontavano antifungini topici o sistemici con placebo, nessun trattamento, altri interventi farmacologici, o un antifungino differente. Sono stati inclusi otto studi (490 partecipanti adulti). La presenza di polipi nasali era un criterio di inclusione in tre studi e di esclusione in uno studio, mentre gli studi rimanenti includevano una popolazione mista. Nessuno studio ha specificatamente studiato gli effetti degli antifungini nei pazienti con rinosinusite fungina allergica. A causa della qualità molto bassa delle evidenze, non è certo se l'utilizzo di antifungini topici o sistemici abbia un impatto sugli esiti di pazienti adulti con rinosinusite in confronto al placebo o a nessun trattamento.

Ibuprofene per il trattamento del dotto arterioso pervio in neonati prematuri e/o di basso peso

Ohlsson A, et al.

Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in pre-term or low birth weight (or both) infants

The Cochrane Library, 2018

La terapia standard per chiudere un dotto arterioso pervio (PDA) è l'indometacina, ma si associa a un ridotto flusso ematico a carico di molti organi. L'ibuprofene, un altro inibitore della ciclo-ossigenasi, potrebbe essere efficace con meno effetti collaterali. Sono stati inclusi 39 studi che hanno arruolato 2.843 neonati. L'ibuprofene è risultato efficace come l'indometacina nella chiusura del PDA, e riduce il rischio di NEC e insufficienza renale transitoria, tanto che sembra essere il farmaco di prima scelta. La somministrazione orale di ibuprofene risulta efficace come la somministrazione in vena. Sono necessari ulteriori studi per verificare l'efficacia di alte dosi rispetto alle dosi standard, e della somministrazione precoce rispetto a quella in attesa di ibuprofene, della somministrazione ecocardio – guidata rispetto all'infusione e.v. standard, e dell'infusione continua rispetto ai boli intermittenti di ibuprofene. Inoltre mancano studi sull'effetto dell'ibuprofene sugli esiti a lungo termine nei bambini con PDA.

Supplementazione di calcio in gravidanza per prevenire ipertensione e problemi correlati

Hofmeyr GJ, et al.

Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems

The Cochrane Library, 2018

La pre-eclampsia e l'eclampsia sono frequentemente causa di morbidità e mortalità. La supplementazione con calcio può ridurre il rischio di pre-eclampsia, e può aiutare a prevenire la nascita pretermine. Questo aggiornamento di una review pubblicata nel 2014 si è posta l'obiettivo di verificare gli effetti della supplementazione di calcio in gravidanza sulle patologie ipertensive gravidiche e relativi esiti materni e neonatali. Sono stati inclusi RCT che hanno confrontato supplementazioni in gravidanza ad alte dosi (almeno 1 g/die di calcio) con placebo. Per le basse dosi di calcio sono stati inclusi studi quasi-randomizzati, studi senza placebo, studi con co-interventi e studi con confronto di dosaggio. Sono stati inclusi 27 studi (18.064 donne), giudicati a

basso rischio di bias sebbene, a causa dell'insufficiente reporting e della carente informazione sui metodi, fosse spesso difficile da stabilire. La supplementazione ad alte dosi può ridurre il rischio di pre-eclampsia e nascita pretermine, particolarmente per le donne con dieta a basso contenuto di calcio (evidenza di bassa qualità). L'effetto del trattamento può essere sovrastimato a causa delle piccole dimensioni degli studi o bias di pubblicazione. Si riduce l'esito composto "mortalità materna o grave morbidità", ma non di nato-morto o ricovero del neonato in terapia intensiva. C'è stato un rischio aumentato di sindrome HELLP con la supplementazione di calcio, sebbene risultata piccola in numero assoluto. Per quanto riguarda le basse dosi c'è un'evidenza limitata di riduzione di pre-eclampsia, ipertensione e ricovero del neonato in terapia intensiva, ma sono necessarie conferme da studi più grandi e di alta qualità.

Terapia familiare per l'anoressia nervosa

Fisher CA, et al.

Family therapy approaches for anorexia nervosa

The Cochrane Library, 2018

Con il termine "Family therapy approaches" si intende una varietà di proposte terapeutiche, derivate da diverse teorie, che coinvolgono la famiglia nel trattamento. Sono state incluse terapie sviluppate sulla base di teorie dominanti, ma anche approcci che coinvolgono la famiglia in assenza di un orientamento teorico articolato. Questo è un aggiornamento di una revisione pubblicata nel 2010. Sono stati inclusi 25 studi (13 dalla versione originale del 2010 e 12 nuovi). La popolazione era costituita da adolescenti in 16 studi, da adulti in 8 studi, e da tre gruppi di età (adolescenti, giovani adulti, adulti) in 1 studio. Poche evidenze di bassa qualità suggeriscono che gli approcci basati sulla terapia familiare sono efficaci a breve termine rispetto al trattamento usuale. Questo dato si basa su 2 studi con potenziali bias e un piccolo numero di partecipanti. Non c'è evidenza sufficiente per stabilire se le terapie di tipo familiare, in una popolazione di qualsiasi età, siano vantaggiose rispetto agli interventi educativi (uno studio, qualità molto bassa), a terapie psicologiche (cinque studi, qualità molto bassa). Mancano evidenze per determinare se un certo tipo di approccio familiare sia migliore di un altro.

Formule per lattanti con proteine idrolizzate per la prevenzione della patologia allergica

Osborne DA, et al.

Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease

The Cochrane Library, 2018

Le formule per lattanti con proteine idrolizzate sono state ampiamente raccomandate per la prevenzione della patologia allergica infantile in sostituzione della formula standard a base di latte di mucca. Sono stati ricercati studi randomizzati e quasi randomizzati che confrontavano l'impiego di formule idrolizzate rispetto al latte umano e formule standard. Degli studi includibili sono stati considerati gli esiti con un follow-up di partecipanti $\geq 80\%$. Sono stati inclusi 16 studi. Non sono state trovate evidenze a sostegno dell'alimentazione a breve e a lungo termine con formula

idrolizzata rispetto all'allattamento al seno esclusivo per la prevenzione della patologia allergica. C'è evidenza di bassa qualità che l'impiego a breve termine (in ospedale, nei primi 3-4 giorni dopo la nascita) di un idrolizzato spinto rispetto alla formula standard possa prevenire l'allergia al latte di mucca, tuttavia sono raccomandati ulteriori studi prima di implementare questa pratica. Non ci sono evidenze a sostegno dell'alimentazione prolungata con una formula idrolizzata rispetto alla formula standard per la prevenzione di patologia allergica in bambini non allattati al seno.

Modificazioni dietetiche per le coliche infantili

Gordon M, et al.

Dietary modifications for infantile colic

The Cochrane Library, 2018

L'eziopatogenesi delle coliche infantili non è chiara, verosimilmente multifattoriale. Si pensa che una serie di componenti psicologiche, comportamentali e biologiche (ipersensibilità alimentare, allergia, microflora intestinale e dismotilità) contribuiscano alle sue manifestazioni. L'obiettivo di questa revisione è stabilire gli effetti delle modificazioni dietetiche nel ridurre le coliche in lattanti di età < 4 mesi. Sono stati inclusi 15 RCT con 1.121 lattanti di età 2 - 16 settimane. Tutti gli studi erano con scarsa numerosità e ad alto rischio di bias metodologici. Gli studi hanno affrontato un ampio spettro di interventi dietetici, limitando la portata della metanalisi. La qualità delle evidenze è risultata molto bassa. Sono stati studiati: dieta ipoallergenica materna vs dieta contenete potenziali allergeni noti (uno studio, 90 bambini); dieta ipoallergenica o formula di soia vs diclofina cloridrato (uno studio, 120 bambini); formula idrolizzata vs formula standard (2 studi, 64 bambini); formula idrolizzata vs un'altra formula idrolizzata (uno studio, 22 bambini); formula idrolizzata o dieta materna priva di latte e soia vs aggiunta di counselling o educazione genitoriale (uno studio, 21 bambini); formula basata su siero di latte, parzialmente idrolizzata, a basso contenuto di lattosio, contenente oligosaccaridi vs formula standard con simeticone (uno studio, 267 bambini); supplementazione enzimatica con lattasi vs placebo (3 studi, 138 bambini); estratto di *Foeniculum vulgare*, *Matricariae recutita*, e *Melissa officinalis* vs placebo (uno studio, 93 bambini); formula di soia vs formula standard (uno studio, 19 bambini); formula di soia con polisaccaridi vs formula di soia standard (uno studio, 27 bambini). Nessuno studio ha riferito su esiti secondari relativi a qualità della vita familiare e dei genitori, durata del sonno del bambino nelle 24 ore o soddisfazione dei genitori. Attualmente le evidenze sull'efficacia di modificazioni dietetiche per il trattamento delle coliche infantili sono scarse e a significativo rischio di bias. I pochi studi disponibili hanno campioni piccoli e gravi limitazioni. I benefici riportati per gli idrolizzati sono inconsistenti; ad oggi non è possibile raccomandare alcun intervento.

Elio per il croup nei bambini

Moraa I, et al.

Heliox for croup in children

The Cochrane Library, 2018

Una miscela di elio e ossigeno (heliox) può prevenire morbilità e mortalità nei neonati ventilati riducendo la viscosità dell'aria inalata. Viene correntemente usata durante il trasporto di emergenza dei bambini con croup grave. Evidenze aneddotiche suggeriscono che migliori il distress respiratorio. Questa revisione aggiorna le precedenti versioni 2010 e 2013; l'obiettivo è esaminare l'effetto dell'heliox rispetto all'ossigeno o altri interventi attivi, placebo o nessun trattamento nel ridurre segni e sintomi in bambini con croup, tassi di ricovero e intubazione. Sono stati inclusi 3 RCT con 91 bambini di età 6 mesi - 4 anni. Tutti gli studi sono stati condotti in dipartimenti di emergenza in USA (due studi) e Spagna. L'heliox è stato somministrato come miscela di elio e ossigeno (rispettivamente al 70 e 30%). Il rischio di bias era basso in 2 studi, alto in uno studio con disegno open-label. Non sono stati aggiunti nuovi studi a questo aggiornamento. Uno studio di 15 bambini con croup moderato ha confrontato heliox con ossigeno umidificato 30% per 20 minuti. Non sono state trovate differenze tra i gruppi nella modificazione dello score di gravità, nella frequenza respiratoria e cardiaca media a 20 minuti. Non sono stati riportati dati su ospedalizzazione, intubazione o nuovo accesso in Pronto Soccorso. In un altro studio 47 bambini con croup moderato hanno ricevuto una dose orale di desametasone (0.3 mg/kg) associata a heliox per 60 minuti o a nessun trattamento. L'heliox può migliorare lievemente lo score del croup 60 minuti dopo l'intervento, ma non ci sono differenze tra i gruppi a 120 minuti, e non ci sono differenze nei tassi di ospedalizzazione. Nel terzo studio, 29 bambini con croup da moderato a grave sono stati trattati con desametasone intramuscolare (0.6 mg/kg) associato a heliox con una o due dosi di soluzione salina nebulizzata, oppure ossigeno 100% con una o due dosi di adrenalina. L'heliox può migliorare lievemente lo score di croup a 90 minuti dopo l'intervento, ma con poca o nulla differenza complessiva analizzando misurazioni ripetute. Resta quindi incertezza circa l'efficacia e sicurezza di heliox.

Antileucotrieni per l'eczema

Ferguson L, et al.

Leukotriene receptor antagonists for eczema

The Cochrane Library, 2018

Per stabilire i possibili benefici e rischi degli antagonisti sui recettori per i leucotrieni (LTRA) nell'eczema sono stati selezionati RCT in cui gli LTRA, soli o in combinazione con altri trattamenti, sono stati confrontati con altri trattamenti per l'eczema in fase acuta o cronica in bambini e adulti. Solo 5 studi con 202 partecipanti rispettavano i criteri di inclusione; i dati riguardavano solo il montelukast. Mancano evidenze relative alla domanda della revisione, e la qualità delle evidenze disponibili per la maggior parte degli esiti rilevati è bassa. Alcuni esiti primari e secondari non sono stati del tutto affrontati, compreso il controllo a lungo termine. Non è stata trovata evidenza di differenza tra il montelukast (10 mg) e il placebo sulla gravità della malattia, il miglioramento del prurito e l'uso di cortisonici topici. Non vi è certezza dell'effetto del montelukast (10 mg) rispetto al trattamento convenzionale sulla gravità della malattia. Le gravi limitazioni sono costituite dal fatto che tutti gli studi erano focalizzati solo sul montelukast e includevano principalmente soggetti adulti con eczema moderato o grave; inoltre ogni esito è stato valutato in un piccolo campione di popolazione.

Questa rubrica propone Documenti sanitari, linee guida, linee di indirizzo o di intenti di interesse pediatrico commentati a cura dell'Associazione Culturale Pediatri.

Position statement sull'uso di farmaci da parte della donna che allatta al seno

Commento a cura di Alessandro Volta

Pediatra, direttore del Programma materno infantile, Asl di Reggio Emilia

Allattare e assumere farmaci non sono situazioni tra loro incompatibili. Una mamma può tranquillamente allattare il suo bambino e, se occorre, utilizzare terapie farmacologiche. Purtroppo si continuano a vedere mamme costrette a sopportare dolorose emicranie per evitare ogni trattamento o a sospendere l'allattamento per una semplice anestesia dal dentista; non è inoltre raro leggere consulenze specialistiche che dopo la prescrizione di un farmaco propongono 'in via cautelativa' l'interruzione dell'allattamento. Il bambino ha invece diritto a non rinunciare ai benefici dell'allattamento e nel contempo avere una mamma sana e felice, in grado di curarsi quando necessario.

I dati scientifici e le banche dati disponibili ci informano che oltre il 90% dei farmaci è compatibile con l'allattamento materno, anche se i foglietti che riportano le caratteristiche del prodotto spesso dichiarano il contrario. I criteri che permettono l'assunzione di un farmaco sono numerosi e ben noti: liposolubilità del principio attivo, legame alle proteine plasmatiche, emivita, biodisponibilità, percentuale di escrezione nel latte della dose assunta dalla mamma. Fatto salvo l'inevitabile margine di individualità, il livello di sicurezza e di compatibilità di un farmaco in corso di allattamento sono quasi sempre valutabili con un elevato livello di precisione. Esiste poi sempre la farmacovigilanza e la puntuale segnalazione degli eventi avversi, che permette di studiare in concreto e sul campo gli eventuali effetti collaterali o le situazioni meritevoli di monitoraggio; a questo proposito è utile richiamare la buona pratica di utilizzare come prima scelta farmaci di impiego consolidato nel tempo, mantenendo cautela per quelli di recente introduzione.

Il Position Statement che presentiamo è frutto del lavoro di un gruppo di esperti nazionali, riuniti per iniziativa del Ministero della Salute, nell'ambito del Tavolo Tecnico Operativo Interdisciplinare per la Promozione dell'Allattamento al Seno presieduto dal neonatologo Riccardo Davanzo. Ne è risultato un ottimo documento, sintetico, chiaro, aggiornato, equilibrato, utile; aggiungerei 'rassicurante', perché incoraggia chiunque lavori con i genitori nel percorso nascita ad attivarsi con coraggio e determinazione per fornire risposte informate e attendibili ai bisogni terapeutici delle mamme che allattano.

I redattori del documento hanno utilizzato diverse fonti scientifiche e banche dati, integrandole con l'esperienza sul campo maturata in anni di consulenze da parte dei centri antiveleni e di tossicologia operanti in ambito nazionale (molto utilizzati sia dai cittadini che dai professionisti della sanità). Le schede che analizzano i gruppi di farmaci sono di facile consultazione e permettono di identificare con rapidità le molecole più sicure e compatibili con l'allattamento. Il panel di esperti non ha scelto di procedere con un'analisi esaustiva, ma ha privilegiato quelle

terapie che più frequentemente sono risultate oggetto di impiego e di consultazione. Gli autori ci ricordano che questo tipo di consulenza di solito non riveste carattere d'urgenza e pertanto è generalmente possibile acquisire, con la necessaria calma, tutti gli elementi utili per fornire un "consiglio meditato e documentato", che va discusso e condiviso con le pazienti. Questo approccio dovrebbe aiutarci a evitare pericolose e inappropriate scorciatoie, per agire nei confronti delle mamme e dei loro bambini con la massima responsabilità e professionalità.



Tossicità del mercurio: dalla lezione di Minamata agli studi di suscettibilità genetica individuale (1° parte)

Vincenza Briscioli

Gruppo ACP Pediatri per Un Mondo Possibile

L'esposizione umana al mercurio (Hg) è ancora un importante problema di salute pubblica ed i bambini presentano una maggiore suscettibilità ai suoi effetti avversi sul sistema nervoso rispetto agli adulti. A dosi elevate tutte le forme di Hg hanno effetti avversi sulla salute umana, mentre l'evidenza che l'esposizione a basse dosi possa determinare conseguenze significative per la salute dell'uomo è ancora oggetto di discussione. Sappiamo che non tutti gli individui rispondono allo stesso modo nelle stesse condizioni di esposizione al Hg e spesso vi sono differenze individuali significative nell'assorbimento, nell'accumulo, nella distribuzione e nella eliminazione. Esiste quindi una variabilità nella risposta individuale alla tossicità del Hg che è stata dimostrata soprattutto in gruppi di popolazione significativamente esposti. Attualmente una gran parte di studi sembra suggerire un coinvolgimento del corredo genetico individuale, che rende alcuni individui più o meno vulnerabili rispetto ad altri. Gli studi attuali si stanno concentrando sulle variabili individuali genetiche, che possono giocare un ruolo protettivo o no sulla tossicità da Hg.

Human exposure to mercury (Hg) is still an important public health problem and children are more susceptible to its adverse effects on the nervous system in respect to adults. At high doses all forms of Hg have adverse effects on human health, while evidence that low-dose exposure may have significant consequences for human health is still under discussion. We know that not all individuals respond in the same way under the same conditions to Hg exposure and often there are significant individual differences in absorption, accumulation, distribution and elimination. There is therefore a variability in the individual response to Hg toxicity that has been shown above all in significantly exposed population groups. Currently, a large part of studies seems to suggest an involvement of the individual genetic make-up, which makes some individuals more or less vulnerable than others. Current studies are focusing on individual genetic variables, which could play a protective role or not on Hg toxicity.

Prima Parte: Lezioni da Minamata (Giappone)

L'esposizione umana al Hg è ancora un importante problema di salute pubblica ed i bambini presentano una maggiore suscettibilità ai suoi effetti avversi sul sistema nervoso rispetto agli adulti. Attualmente una gran parte di studi sembra suggerire un coinvolgimento del corredo genetico individuale che rende alcuni individui più o meno vulnerabili rispetto ad altri. In questo primo articolo verrà descritta la storia delle principali intossicazioni da Hg e gli effetti clinici di questa intossicazione; dedicheremo un secondo articolo nel prossimo numero della rivista ad analizzare gli aspetti genetici della suscettibilità al Hg [1-2]. Da secoli il

Hg è utilizzato dagli uomini per le sue proprietà fisiche e chimiche. Lo si trova in natura in tre forme: Hg elementare, bivalente inorganico e organico (definito anche metilmercurio, MeHg) e tutte determinano una varietà di effetti tossici, attraverso una differente metabolizzazione. Il MeHg è un noto neurotossico identificato come l'agente causale della malattia di Minamata. L'esposizione dell'uomo al MeHg è correlata al consumo di pesce. Il MeHg passa la barriera ematoencefalica e può determinare danni al Sistema Nervoso Centrale (SNC); il feto ha un alto rischio di esposizione a questa forma [3-4-5-6]. Nella popolazione generale vi possono inoltre essere esposizioni a piccole quantità di Hg elementare dovute all'uso di amalgame dentali, o a motivi professionali, nei lavoratori artigianali dell'oro, estratto da amalgame contenenti Hg. Nell'uomo minime quantità di Hg elementare liquido possono essere assorbite dal tratto gastrointestinale; anche se ingerito per rottura dei vecchi termometri (non più in commercio dal 2014 secondo le disposizioni UE) non è causa di tossicità acuta. Il problema della tossicità si determina quando il Hg liquido riscaldato nell'aria diventa gassoso, viene inalato e attraverso i polmoni passa nel sangue, essendo una sostanza lipofila attraversa facilmente la barriera ematoencefalica e, con il passare del tempo, nel SNC è ossidato a Hg bivalente inorganico determinandone quindi un danno; e può bioaccumularsi anche nei reni con relativo danno [7]. Nell'ambiente una quota di Hg inorganico bivalente può trasformarsi in MeHg con la luce solare o attraverso alcuni microorganismi, quindi si bioaccumula nelle specie marine e successivamente passa all'uomo attraverso il consumo di pesce e di frutti di mare; mostra un'alta affinità con i gruppi sulfidrilici e si combina con la L-cisteina formando complessi metilmercurio-L-cisteina, che si distribuiscono in tutti i tessuti compreso il SNC [7]. Nelle epidemie di Minamata e in Iran il cervello era l'organo più colpito, particolarmente nel feto [8-9].

La storia

L'epidemia da intossicazione da MeHg verificatasi in Giappone nel 1956 (area di Minamata) è stata la prima esperienza di grave avvelenamento di MeHg da inquinamento ambientale antropogenico. Il MeHg era un sottoprodotto del processo della lavorazione industriale del Hg inorganico al fine di ottenere l'acetaldeide. Il MeHg è stato scaricato direttamente nella baia di Minamata. La popolazione locale che aveva consumato una grande quantità di pesci e molluschi contaminati con MeHg sviluppò sintomi di tossicità da MeHg. Il primo paziente a soffrire di sintomi neurologici fu individuato nel maggio 1956; nel marzo dell'anno successivo si ipotizzò che la malattia fosse un tipo di avvelenamento da metalli pesanti trasmesso attraverso il consumo di pesci e molluschi; tuttavia, essendosi trattato del primo caso di avvelenamento da MeHg dovuto all'inquinamento

ambientale, ci vollero molti anni perché la relazione causa-effetto fosse completamente chiarita. Il numero di pazienti con malattia di Minamata crebbe rapidamente, principalmente nel villaggio di pescatori di Minamata [8]. L'industria cessò la produzione di acetaldeide nel maggio 1969, quasi 12 anni dopo il primo caso di malattia. In tutto il periodo sono state riconosciute ufficialmente 2.265 vittime, delle quali 1.778 decedute, più di 10.000 furono le persone risarcite. Sfortunatamente nessun campione di sangue o tessuto fu raccolto in quell'area durante il periodo di grave inquinamento da MeHg e pertanto non fu possibile determinare i livelli di esposizione allo stesso; ma l'antica tradizione della popolazione giapponese di conservare i cordoni ombelicali dei propri figli come ricordo rese possibile valutare i livelli di esposizione del MeHg nell'area di Minamata analizzando i cordoni ombelicali conservati dei bambini nati nella regione [9-10]. Si evidenziarono elevate concentrazioni di MeHg ($\geq 1 \mu\text{g/g}$) nei nati tra il 1947 e il 1968, con valori massimi ($\geq 2 \mu\text{g/g}$) nel periodo tra il 1955 ed il 1959, quando si osservarono i primi nati con la malattia di Minamata e si osservò una riduzione della frequenza di nati di sesso maschile. Le concentrazioni di MeHg nella popolazione residente iniziarono a ridursi con il declino della produzione di acetaldeide che cessò definitivamente nel 1968. Dopo il 1968 non si riscontrarono più nella popolazione concentrazioni elevate di MeHg ($\geq 1 \mu\text{g/g}$). Questi esclusivi studi retrospettivi hanno consentito di evidenziare non solo l'andamento nel tempo dell'inquinamento da MeHg, ma anche la sua distribuzione geografica nell'area di Minamata [11].

Gli esiti

I sintomi principali dell'intossicazione acuta da MeHg evidenziati nella popolazione di Minamata includevano parestesie agli arti seguite da atassia, riduzione del campo visivo, disatria, astenia, tremori, disturbi della motricità oculare e deficit uditivi; gli studi autoptici effettuati sulla popolazione adulta deceduta ed esposta ad alti livelli di MeHg evidenziarono una degenerazione prevalente delle aree della corteccia cerebrale (parietale, occipitale e temporale), del cervelletto e dei nervi periferici. Dal 1955 al 1959 nella città di Minamata si registrò un'alta incidenza di paralisi cerebrale infantile (5.8% a fronte dello 0.2-0.6% registrato in altre aree del Giappone). Il periodo corrisponde a quello in cui si sono presentati i casi più gravi di malattia di Minamata e, secondo gli studiosi dell'Università di Kumamoto che hanno seguito questi pazienti, le paralisi erano un aspetto della malattia di Minamata che colpiva il feto, evidenziandosi in pazienti le cui madri erano state esposte al MeHg che aveva attraversato la barriera placentare; i referti istopatologici fetali evidenziarono una diffusa e grave degenerazione neuronale, mentre le madri avevano una lieve sintomatologia o addirittura nessuna manifestazione [1]. Un'epidemia da avvelenamento da MeHg si verificò anche in Iraq tra 1972 e il 1973 come conseguenza di un trattamento disinfettante con MeHg su colture agricole. Furono colpiti circa 6.000 individui con 400 decessi. I sintomi erano gli stessi della malattia descritta a Minamata e uno studio condotto in questa regione consentì di porre in relazione la comparsa di alcuni sintomi a specifici valori di intossicazione da MeHg. Si osservò che gli effetti dell'avvelenamento erano rilevabili quando gli individui avevano un carico corporeo di Hg di 25-40 mg, e comparvero a carichi soglia di 25, 55, 90 e 170 mg, rispettivamente parestesia, atassia, disatria e difetti dell'udito (un carico di 25 mg di Hg equivale ad una concentrazione ematica di 250

Box

Indicazioni pratiche per le famiglie

Il pesce è un alimento fondamentale per l'apporto di nutrienti importanti per l'organismo umano (omega-3, acidi grassi polinsaturi, calcio, fosforo), ma i prodotti ittici in generale sono anche ottimi biosensori dello stato di inquinamento delle acque, perché riflettono la tipologia e la concentrazione degli inquinanti in esse dispersi. I vantaggi nutrizionali di una sua corretta e adeguata assunzione (preferibilmente pesci di piccola taglia e poveri di grasso) sembrano superiori ai potenziali rischi di contaminazione da sostanze chimiche. È tuttavia importante controllare la qualità del pesce acquistato, che per legge deve essere garantita dalle informazioni obbligatoriamente esposte in tutti i luoghi di acquisto. Per quanto riguarda i rischi, la dose settimanale tollerabile di MeHg è stata fissata a 1.3 microgrammi per kg di peso corporeo, prendendo come riferimento il livello di esposizione (ricavato da studi epidemiologici su comunità con forte consumo di pesce) che non altera lo sviluppo neurologico prenatale. Sul fronte dei benefici, consistenti in un migliore sviluppo neurologico nei bambini e in una riduzione del rischio di coronaropatie negli adulti in virtù degli acidi grassi insaturi omega-3 a catena lunga, viene raccomandato un consumo medio settimanale compreso tra 1-2 (popolazione generale) e 3-4 porzioni da 100 g (donne in gravidanza). È consigliabile consumare pesce di varietà diverse, tenendo presente che i contaminanti si accumulano più rapidamente nel pesce di grossa taglia (tonno e pesce spada) e nel pesce grasso (trota e carpa) nella pelle e nelle parti grasse.

Fonte: Biolchini A, De Gaspari MG, Nova A, Rabbone ML. Gli agenti chimici non atmosferici: inquinamento di acqua e cibo. In "Inquinamento e salute dei bambini: cosa c'è da sapere, cosa c'è da fare. Seconda edizione". Il pensiero scientifico editore. Roma 2017.

ug/L di Hg) [12-13]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha ipotizzato in base ai dati iracheni che la presenza di una quantità di Hg nei capelli delle madri pari a 10-20 $\mu\text{g/g}$ sia associata ad un rischio del 5% di disturbi neurologici nella prole [5].

La situazione attuale

Gli effetti del consumo di pesce nelle donne in gravidanza rimangono un importante problema di salute pubblica, specialmente nelle popolazioni che consumano grandi quantità di pesce. I livelli di Hg nelle donne in gravidanza possono essere influenzati dal consumo di pesce in termini sia quantitativi sia qualitativi (ovvero la specie di pesce consumato) e in termini di frequenza e periodi di consumo di pesce durante la gestazione, e ciò rende ragione della difficoltà di effettuare un confronto tra i diversi studi. Il cervello è l'organo più a rischio per cui i biomarcatori che devono essere utilizzati per determinare i livelli di esposizione al MeHg nell'uomo dovrebbero riflettere la sua concentrazione nel cervello. Nell'uomo, il MeHg ha un'emivita biologica media di circa 70 giorni; esperimenti sugli animali hanno evidenziato che il rapporto tra la concentrazione di Hg nel sangue e la concentrazione di Hg nel cervello rimane costante in condizioni stazionarie, quindi la concentrazione di Hg nel sangue o nei globuli rossi è un buon biomarcatore per valutare

l'esposizione al MeHg. La concentrazione di Hg nei capelli riflette la concentrazione di MeHg nel sangue durante la formazione dei capelli e viene frequentemente utilizzato come biomarcatore per valutare l'esposizione al MeHg. Il sangue da cordone alla nascita può riflettere direttamente le concentrazioni di MeHg negli organi fetali, incluso il cervello fetale. In alcuni studi è stato anche usato il tessuto del cordone ombelicale per determinare i livelli di esposizione al MeHg fetale. Inoltre, un certo numero di studi ha impiegato come biomarcatore il tessuto ungueale delle dita dei piedi (non quelle delle mani, considerate troppo contaminate nei lavoratori che trattano amalgame al Hg) per valutare l'esposizione al MeHg [14-15]. Il Programma delle Nazioni Unite per l'ambiente (UNEP) ha accettato nel 2013 la Convenzione di Minamata sul Hg come strumento globale giuridicamente vincolante e il trattato è entrato in vigore nell'agosto del 2017. L'UNEP ha concluso che il rapido aumento dei livelli di Hg ambientali è iniziato durante la rivoluzione industriale nel XIX secolo e il suo impatto si farà sentire a lungo nell'ambiente marino, specialmente nei pesci e nei mammiferi marini e infine negli esseri umani, che consumano prodotti del mare; si sollecita quindi l'intera comunità scientifica mondiale a mettere in atto tutte le possibili azioni al fine di ridurre le emissioni antropogeniche di Hg nell'ambiente [6].

cord tissue: Potential use as indicators for prenatal exposure. *Environ. Int.* 2013;60:106–111

Pediatri per Un Mondo Possibile

Gruppo di studio sulle patologie correlate all'inquinamento ambientale dell'Associazione Culturale Pediatri (ACP)
mail: pump@acp.it

1. Sakamoto M, Tatsuta N, Izumo K et al. Health Impacts and Biomarkers of Prenatal Exposure to Methylmercury: Lessons from Minamata, Japan. *Toxics* 2018; 6(3): 45
2. Andreoli V, Sprovieri F. Genetic aspects of susceptibility to mercury toxicity: an overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017;14.1: 93
3. National Research Council. 2000. *Toxicological Effects of Methylmercury*. Washington, DC: The National Academies Press
4. Protocols for Environmental and Health Assessment of Mercury Released by Artisanal and Small-Scale Gold Miners/M.M. Veiga, R.F. Baker/Vienna, Austria: GEF/UNDP/UNIDO, 2008, 294p
5. WHO (World Health Organization). Inorganic Mercury. *Environmental Health Criteria* 118; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1991
6. UNEP (United Nations Environment Programme). *Global Mercury Assessment 2013: Sources, Emissions, Releases and Environmental Transport*; UNEP Chemicals Branch: Geneva, Switzerland, 2013
7. WHO (World Health Organization). Methylmercury. *Environmental Health Criteria* 101; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1990
8. Takeuchi T, Eto K. *The pathology of Minamata disease: a tragic story of water pollution*. Kyushu University Press, 1999
9. Nishigaki S, Harada M. Methylmercury and selenium in umbilical cords of inhabitants of the minamata area. *Nature* 1975;258.5533: 324
10. Sakamoto M, Murata K, Tsuruta K, et al. Retrospective study on temporal and regional variations of methylmercury concentrations in preserved umbilical cords collected from inhabitants of the minamata area, Japan. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2010 ;73 :1144–1149
11. Sakamoto M, Nakano A, Akagi H. Declining minamata male birth ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. *Environ. Res.* 2001;87:92–98
12. Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, et al, Methylmercury poisoning in Iraq. *Science* 1973;81: 234-41
13. Amin-Zaki L, Elhassani S, Majeed MA, et al. Perinatal methylmercury poisoning in Iraq. *Am. J. Dis. Child.* 1976;130:1070–1076
14. Honda S, Hylandaer L, Sakamoto M. Recent advances in evaluation of health effects on mercury with special reference to methylmercury—A minireview. *Environ. Health Prev. Med.* 2006;11:171–176
15. Sakamoto M, Yasutake A, Domingo JL. Relationships between trace element concentrations in chorionic tissue of placenta and umbilical

Il valore del gioco nello sviluppo del bambino: il ruolo del pediatra

Yogman M, Garner A, Hutchinson J, et al.

The Power of Play: A Pediatric Role in Enhancing Development in Young Children

Pediatrics. 2018;142(3). pii: e20182058

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di *Costantino Panza*

In questo articolo del mese presentiamo un clinical report dell'American Academy of Pediatrics (prodotto dal Committee on psychosocial aspects of child and family health e dal Council on communications and media), rivolto all'importanza del gioco nello sviluppo del bambino. Il gioco insegna al bambino le modalità di apprendimento, sviluppa l'attenzione e la risoluzione dei problemi; inoltre promuove lo sviluppo socioemotivo e il comportamento prosociale. Diversi ostacoli compromettono l'accessibilità alle occasioni di gioco per i bambini. Il pediatra deve sostenere queste attività offrendo guide anticipatorie ai genitori e intervenendo attivamente nella comunità.

In this month's article we present a clinical report of the American Academy of Pediatrics (Committee on psychosocial aspects of child and family health and the Council on Communications and Media) aimed at the importance of play in child development. Through playing a child learns, develops attention and problem solving; playing also promotes socio-emotional development and prosocial behavior. There are several obstacles to the accessibility of playing opportunities for each child. The pediatrician must support these activities by providing anticipatory guidance to parents and by actively intervening in communities.

Il gioco libero o non strutturato è una componente essenziale dello sviluppo del bambino e la ricerca scientifica ne ha dimostrato numerosi vantaggi. Il gioco con i genitori o i compagni, appropriato per l'età, è una ottima opportunità per promuovere le abilità di autoregolazione (**Glossario**), il linguaggio, le competenze cognitive e socio-emotive. Attraverso il gioco il bambino matura le funzioni esecutive, ad esempio affinando i processi di apprendimento e le capacità decisionali per giungere agli obiettivi prefissati, e sviluppa il cervello prosociale migliorando l'attitudine all'aiuto e alla cooperazione. Oggi, le attività strutturate utili per i percorsi scolastici, le discipline sportive, i dispositivi elettronici e un'urbanistica che ostacola il libero movimento dei bambini all'aperto riducono i tempi e gli spazi in cui il bambino può cimentarsi nel gioco libero.

Le tipologie di gioco

Il gioco con oggetti: quando il bimbo esplora un oggetto imparandone le proprietà inizialmente attraverso l'esperienza sensorimotoria utilizzando le mani o la bocca, fino all'uso simbolico dell'oggetto (ad esempio utilizzare la banana come se fosse un

telefono) impegnandosi quindi nella comunicazione, nel linguaggio e nel pensiero astratto.

Il gioco fisico e le "zuffe": è il gioco che richiede l'impegno di tutto l'apparato locomotore. Nel bimbo piccolo può essere una gara di battimani mentre nell'età scolastica è il gioco libero che si svolge, ad esempio, durante la ricreazione.

Il gioco all'aperto: è perlopiù un gioco libero in cui il bambino, oltre ad avere un ruolo attivo, ha le opportunità migliori per valorizzare le competenze di integrazione sensoriale. È una parte essenziale della giornata del bambino e sostiene lo sviluppo linguistico, motorio, cognitivo e sociale. Le nazioni che offrono maggiori possibilità di ricreazione durante l'orario scolastico hanno gli studenti che in futuro raggiungono migliori risultati accademici.

Il gioco sociale o a "far finta di" da soli o in compagnia: in questi giochi il bambino sperimenta differenti ruoli sociali; se svolto in gruppo, il bambino impara a negoziare i ruoli e a cooperare. Il primo esempio di gioco sociale è vocalizzare o sorridere a turno durante l'interazione tra lattante e genitore.

Il gioco libero e il gioco accompagnato dall'adulto

Il gioco può essere suddiviso ulteriormente in due categorie, il gioco libero, non strutturato, senza regole se non quelle che autonomamente si dà il bambino o il gruppo di bambini, e il gioco sotto la guida di un adulto. Mentre il gioco libero è fondamentale per sviluppare le capacità di esplorazione e per la comprensione dei propri interessi e preferenze, il gioco guidato si verifica in un contesto costruito dall'adulto per un obiettivo specifico di apprendimento, o in un ambiente in cui l'adulto arricchisce l'attività del bambino con domande o commenti in modo da sostenere il percorso verso un obiettivo. Anche se partecipato dall'adulto, questa modalità di gioco guidato mantiene comunque l'aggettività (**Glossario**) del bambino, intanto che l'adulto ottimizza l'ambiente per l'apprendimento.

Gli effetti sulla struttura cerebrale

Il gioco porta a cambiamenti nelle strutture molecolari, cellulari e nelle dimensioni di alcune strutture cerebrali. La maggior parte degli studi svolti su questo argomento sono stati eseguiti su animali, nei quali il gioco rientra tra i sette sistemi primari degli stati emozionali.

Il gioco stimola la lunghezza e la complessità dendritica della corteccia mediale prefrontale. Il fattore neurotrofico cerebrale (*brain derived neurotrophic factor* - BDNF), un fattore di crescita

neurotrofico che sostiene la crescita dei neuroni e delle sinapsi, è prodotto nell'amigdala, nella corteccia frontale dorsolaterale, nell'ippocampo e nel ponte anche attraverso l'esperienza del gioco. L'espressione di 1.200 geni nelle regioni corticali posteriori e frontali sono significativamente modificati dopo una sessione di gioco. Lo stress, la depressione e altre situazioni avverse sopprimono l'espressione del gene BDNF nella corteccia prefrontale mediale, riducono la sinaptogenesi e il rimodellamento delle sinapsi. Due ore di gioco al giorno predicono un cambiamento nel peso del cervello nei ratti da laboratorio, mentre l'assenza dell'esperienza del gioco riduce le capacità di risoluzione dei problemi e si evidenzia anatomicamente con alterazioni della corteccia prefrontale mediale. Tuttavia, la ricerca scientifica non è ancora in grado di differenziare la peculiarità del gioco rispetto a una mancanza aspecifica di stimolazioni alla base delle conseguenze sul tessuto cerebrale. I neurotrasmettitori cerebrali coinvolti nel gioco sono la dopamina e la noradrenalina.

Nel bambino il gioco stimola la curiosità, con un aumento dell'attività del mesencefalo, del nucleo accumbens e dell'ippocampo, migliorando le condizioni di motivazione intrinseca, la memorizzazione e i processi di apprendimento. I bambini in età prescolare sotto stress o con sintomi ansiosi riducono la loro sintomatologia giocando con i compagni prima dell'ingresso nella struttura scolastica, così come i bambini con disturbo del comportamento se giocano regolarmente con l'educatrice in sessioni di gioco 1 a 1.

I benefici del gioco

Il gioco libero permette al bambino di usare la sua creatività e lo impegna a sviluppare la sua immaginazione, mettendo in gioco le sue competenze emotive, cognitive e fisiche; questo è il gioco dove il bambino può esplorare liberamente contenuti e regole e conduce in prima persona l'attività, mentre il genitore rimane un discreto supervisore senza intervenire nelle dinamiche o regole costruite dal bambino. Nel gioco guidato, invece, il bambino apprende solo attraverso l'interazione di un adulto che ha la funzione di sostegno.

Il gioco non è un passatempo frivolo, ma migliora la struttura del cervello e promuove i processi di apprendimento attraverso le funzioni esecutive in modo da permettere di perseguire gli obiettivi e ignorare le distrazioni. Le funzioni esecutive sono caratterizzate da tre dimensioni principali: la flessibilità cognitiva, il controllo inibitorio e la memoria di lavoro; insieme queste capacità sostengono l'attenzione, riducono la distrazione, migliorano l'autoregolazione e l'autocontrollo, facilitano la soluzione dei problemi e la flessibilità mentale, e possono essere descritte come il processo utile per imparare come si apprende più che cosa si apprende. Le funzioni esecutive, insieme allo sviluppo della corteccia prefrontale mediale moderano l'impulsività, il comportamento aggressivo e l'emotività.

In presenza di esperienze avverse per il bambino, il gioco in famiglia può ridurre la risposta allo stress attraverso la condivisione degli stati affettivi e la sintonizzazione con i genitori; quindi il gioco potrebbe essere un rimedio all'incapacità di controllare le emozioni, all'aggressività e all'impulsività causate dallo stress tossico (**Glossario**).

Il gioco con i pari offre l'opportunità di imparare a negoziare: i bambini, infatti, devono discutere tra loro le regole del gioco, un impegno che richiede capacità di confronto e cooperazione. Inoltre, in occasione di questi incontri, i bambini imparano a uti-

lizzare un linguaggio più ricco.

Anche i giochi che richiedono l'impegno fisico, i giochi di finzione e i giochi di costruzione con i mattoncini, eseguiti con una discreta presenza dell'adulto migliorano lo sviluppo del bambino; bambini di famiglie a basso reddito con ritardo di sviluppo che partecipavano regolarmente a giochi che prevedevano l'interazione con la mamma hanno mostrato al follow-up minor depressione e livello di aggressività oltre a un migliore livello di istruzione in età scolare.

Il gioco attivo migliora il pensiero creativo ed è stato dimostrato che il gioco fisico all'età di 7-9 anni migliora le funzioni esecutive. Rispetto ai giochi con dispositivi elettronici, i giochi tradizionali stimolano le competenze di linguaggio, mentre il gioco di finzione incoraggia l'autocontrollo in quanto il bambino deve imparare a gestire l'ambiente immaginario e conformarsi ai diversi ruoli che il gioco richiede, così come a ragionare su eventi ipotetici. Il gioco fisico promuove la salute cardiovascolare e il

Immagine: Der Nürnberger trichter

L'imbutto di Norimberga, da un testo poetico del XVII secolo, è una scherzosa descrizione sulla modalità di insegnamento e su come apprende il bambino. Oggi sappiamo che l'apprendimento non è un processo passivo, ma attivo ed è sostenuto da una relazione sicura e calorosa con un adulto. L'apprendimento tramite il gioco è mosso da una motivazione interiore ed è uno strumento prezioso per apprendere le abilità socio-emotive e per sviluppare le funzioni esecutive. Il gioco, libero o guidato dagli adulti, sostenuto dal dialogo e da un sostegno all'apprendimento definito *scaffolding*, è il modello di apprendimento da preferire nei primi anni di vita sia in famiglia che nelle agenzie educative.



controllo del peso, oltre a stimolare positivamente il sistema endocrino e immunitario; inoltre il gioco fisico è associato a una diminuzione dei sintomi depressivi, dello stress, del rischio di lesioni e, se svolto prima dell'orario scolastico, migliora il livello di attenzione. La competizione fisica permette al bambino di misurarsi con il proprio autocontrollo, l'empatia necessaria per non fare del male all'altro e la gestione delle emozioni in caso di sconfitta.

Anche per gli adulti il gioco presenta dei benefici. Leggendo i libri per bambini, il genitore impara a vedere il mondo dalla prospettiva del bambino e si esercita a comunicare con il figlio in modo più efficace: un modo per favorire la reciprocità diadica e la costruzione di una sana relazione. Giocare insieme al proprio figlio fa vivere al genitore momenti di intensa gioia condivisa, riduce i livelli di stress e migliora la relazione con il figlio favorendone così lo sviluppo socioemotivo.

Il gioco è un'opportunità per il genitore per comprendere meglio il proprio figlio osservandone il comportamento non verbale e riconoscendone il nascere delle passioni.

Infine, il successo nella vita adulta può essere associato alle esperienze infantili di gioco che hanno sostenuto lo sviluppo di abilità come la creatività, la soluzione dei problemi, la disponibilità al lavoro di squadra, la flessibilità e l'innovazione.

Implicazioni per l'educazione prescolastica

La contrapposizione tra apprendimento formale e gioco nell'età dello sviluppo è falsa: oggi siamo a conoscenza dell'importanza del gioco libero o guidato nello sviluppo globale del funzionamento esecutivo. I bambini riescono a comprendere i meccanismi causali più rapidamente quando sono i primi attori del loro apprendimento rispetto a quando gli adulti indicano loro la soluzione. In più, le funzioni esecutive - che si sviluppano nei primi anni di vita - sono abilità mentali necessarie per il futuro successo scolastico. Gli asili e le scuole dell'infanzia, quindi, dovrebbero fornire ai bambini l'opportunità di gioco collaborativo e di sperimentazione in modo da offrire opportunità di apprendimento ludico invece che didattico. Molti programmi educativi sono oggi impiegati in queste agenzie educative per promuovere il pensiero, le strategie di pensiero alternativo e per sviluppare le funzioni esecutive che il bambino coltiva insieme alla gioia di imparare attraverso il gioco. Il compito degli educatori è quello di fornire appropriati stimoli attraverso il gioco guidato e un sostegno discreto e modulato al livello di capacità del bambino, definito Scaffolding nella pedagogia di Jerome Bruner (**Glossario**), lasciando al bambino l'impegno di sviluppare quelle abilità utili nel risolvere i problemi. Apprendere tramite il gioco coltiva le funzioni esecutive e le abilità socioemotive: un'attività ben differente dalle attività didattiche come recitare l'alfabeto, l'utilizzo di schede didattiche, i giochi con il computer o sottomettere il bambino all'esecuzione di compiti.

Le nuove sfide, il ruolo dei media, le barriere

L'utilizzo dei dispositivi elettronici o dei media (televisione, videogiochi, applicazioni per smartphone e tablet) spesso incoraggiano un atteggiamento passivo e un utilizzo della creatività altrui invece di stimolare l'apprendimento attivo e il gioco sociale interattivo. L'apprendimento più efficace avviene attraverso scambi tra persona e persona invece di un'interazione tra macchina e persona; inoltre, spesso i genitori sono fuorviati dalle informazioni pubblicitarie che reclamizzano i giochi educativi. Anche se

ci sono alcuni riscontri di utilizzo efficace dei dispositivi elettronici durante l'età pediatrica, l'utilizzo dei media è spesso associato a uno stile di vita sedentario e a maggiori rischi di obesità. Il bambino in età prescolare guarda circa 4-5 ore di televisione al giorno, un comportamento che riduce i momenti di conversazione con i genitori, l'esperienza di attenzione condivisa e l'attività fisica; infine, molte famiglie hanno più facilità d'accesso ai dispositivi elettronici per far giocare i bambini rispetto a spazi all'aperto sicuri e vicino a casa.

Un ostacolo al gioco è la presenza del marketing nella cultura del tempo libero e del gioco. Molti genitori pensano che siano necessari giochi costosi o dispositivi elettronici per permettere il gioco di apprendimento. In realtà il gioco e la creatività si sviluppano con oggetti domestici di poco costo e con la presenza e l'attenzione del genitore o del caregiver affettuoso che interagisce con il bambino. Nel caso in cui i genitori non possano essere disponibili a causa dei lunghi orari di lavoro o a causa della distanza del luogo di lavoro da casa, la presenza di un caregiver, di un altro parente, o programmi di attività per i bambini offerti dalla comunità possono sostenere questa funzione genitoriale. Molti bambini non hanno accesso a posti sicuri per giocare, soprattutto in quartieri dove la qualità degli spazi pubblici è critica a causa dell'insicurezza sociale o del traffico; in queste situazioni spesso ai bambini è fatto divieto di giocare all'aperto.

Per il raggiungimento degli obiettivi scolastici molti bambini impegnano il tempo a loro disposizione con i compiti a casa, o con ulteriori attività didattiche allo scopo di migliorare i loro risultati scolastici; tutte queste attività possono, alla fine, aumentare i livelli di stress e rischiano di procurare ansietà, depressione o mancanza di creatività. La carenza di tempo libero da trascorrere all'aperto o a contatto con la natura, o l'impossibilità ad accedere a spazi aperti sicuri e stimolanti ha portato ad ipotizzare un disturbo definito "*Nature deficit disorder*" che - anche se non riconosciuto dalla attuale nosografia delle malattie mentali - si esprime con disturbi del comportamento del bambino.

Un decalogo per il pediatra

- Riconoscere l'importanza del gioco e il ruolo del gioco nello sviluppo del bambino soprattutto per le abilità sociali, emotive e per le funzioni esecutive.
- Difendere la necessità del bambino di poter liberamente esprimere la propria curiosità e immaginazione, con particolare riguardo verso il bambino con disabilità.
- Collaborare con le istituzioni pubbliche per favorire la crescita nella comunità di una sensibilità verso i beni pubblici e sostenere la progettazione di spazi pubblici sicuri, puliti e accessibili a tutti i bambini.
- Incoraggiare i genitori a interagire con i bambini fin dai primi mesi di vita rispondendo alle forme di comunicazione non verbale dei loro figli. Rispondere al sorriso sociale è una delle prime forme di gioco che insegna al bambino una fondamentale abilità socio-emotiva; incoraggiando i genitori a osservare il comportamento dei bambini, i pediatri creano l'opportunità di un dialogo con i genitori in discussioni su come promuovere l'apprendimento del bambino, senza incorrere nel rischio di esprimere giudizi e critiche in quanto ci si basa sulle personali impressioni del genitore.
- Promuovere il gioco non strutturato sottolineandone i numerosi benefici per la mente e per le abilità motorie, utili per contrastare le malattie non trasmissibili (diabete, ipertensione, obesità).

- Sostenere l'importanza dell'apprendimento tramite il gioco rispetto alla didattica durante le attività dell'asilo nido o della scuola dell'infanzia, lasciando che il bambino segua la propria curiosità, premiando lo sviluppo delle abilità socio-emotive e delle funzioni esecutive.
- Incoraggiare i genitori nell'impegno di dedicare tempo per le attività ricreative e per l'attività fisica all'aperto attraverso il gioco.
- Informare i responsabili delle politiche legislative e i responsabili delle agenzie educative sul valore del gioco.
- Le guide anticipatorie dei primi due anni di vita devono prevedere, oltre alla lettura condivisa, il gioco come attività da svolgere in famiglia.

Conclusioni

I cambiamenti culturali hanno portato alla riduzione delle opportunità e delle possibilità di giocare, soprattutto in modo non strutturato, da parte dei bambini, favorendo il rischio di ridurre la futura preparazione scolastica e la salute psico-fisica. Il gioco, così come i momenti di ricreazione, deve rimanere un momento integrante della giornata di ogni bambino. Il gioco insegna al bambino le modalità di apprendimento, sviluppa l'attenzione e la risoluzione dei problemi. I genitori, i caregiver e gli educatori hanno il compito di sostenere questa attività del bambino all'interno di una relazione sicura, stabile e calorosa in modo da permettere la riduzione dello stress promuovendo al contempo la resilienza. Inoltre, l'interazione con l'adulto fornisce lo scaffolding per lo sviluppo delle competenze socio-emotive, del linguaggio, delle abilità matematiche, dell'autoregolazione e delle funzioni esecutive.

Commento

Ci sono diversi motivi alla base della riduzione del tempo che i bambini dedicano oggi al gioco non strutturato: la mercificazione del tempo libero proposta dalle industrie, l'assenza di spazi pubblici o parchi sicuri e accessibili a tutti, la credenza che un gioco rigidamente strutturato con la richiesta di un'esecuzione svolta in modo rigoroso o secondo tempi prestabiliti stimoli maggiormente l'apprendimento, e, non ultimo, la disponibilità dei giochi elettronici; questi motivi limitano fortemente l'esperienza di gioco libero dei bambini, mettendo a rischio il loro pieno sviluppo e rendendo più problematico il successo scolastico. Il gioco, per il quale il bambino ha una naturale intrinseca motivazione, sostiene lo sviluppo di preziose abilità della mente come l'attenzione, il controllo dello stress e le capacità esecutive. Per questi motivi il gioco e i momenti di ricreazione dovrebbero essere aspetti integranti della giornata di ogni bambino di cui i genitori, i caregiver, i pediatri e gli insegnanti dovrebbero essere ben consapevoli. La proposta di brevi guide anticipatorie, raggruppate per l'età del bambino, è uno strumento importante che il pediatra dovrebbe utilizzare durante gli incontri con le famiglie in ambulatorio per promuovere queste attività (**Box**). Il pediatra dovrebbe ricordare al genitore di non essere intrusivo nell'esperienza di gioco guidato con il bambino: se l'adulto spiega in modo preciso come utilizzare un gioco, il bambino ha meno interesse a scoprire altre caratteristiche dell'oggetto a differenza di un bambino che viene lasciato esplorare con libertà il gioco. Nel gioco guidato il genitore può giocare insieme al bambino oppure offrire al bambino la possibilità di giocare in tempi e spazi

sicuri con giochi adatti alla sua età e al suo momento di sviluppo: un impegno di *scaffolding* [1] che offre quel terreno formato non solo dall'affetto ma anche dal riconoscimento delle possibilità del figlio secondo il suo livello di sviluppo. Solo supportato in questo modo il bambino può nutrire progressivamente nuove abilità di linguaggio, di socializzazione, di risoluzione di problemi durante il tempo passato giocando. Questa è la zona di sviluppo prossimale così come è stata definita da Lev Vygotsky, zona in cui il bambino può apprendere o può risolvere un dato problema solo tramite la collaborazione con un adulto. La sensibilità del genitore, in questa zona dello sviluppo, sta nel comprendere le capacità del bambino e offrire la possibilità di una esplorazione indipendente del bambino, facilitandolo e incoraggiandolo ma senza essere invadente, evitando di insegnare ciò che il bambino sa già fare da solo (*zona di sviluppo attuale*) o ciò che in quel momento dello sviluppo non è ancora in grado di apprendere (*zona di sviluppo potenziale*) [2].

Il gioco libero è spontaneo, volontario, non ha degli obiettivi estrinseci alla volontà del bambino.

Tra i diversi tipi di gioco libero quello che spesso preoccupa i genitori è il gioco di finzione in quanto il bambino gioca da solo, parla in solitudine, inventa personaggi fantasiosi o compagni di gioco invisibili; se gioca con altri bambini viene descritto come gioco collaborativo di finzione. Per riuscire a realizzare una scena immaginaria in modo collaborativo, ogni bambino ha necessità di sviluppare una teoria della mente, ossia comprendere come gli altri attori del gioco vedono le cose dalla loro prospettiva; inoltre, per svolgere questo gioco i bambini devono impegnarsi a trovare un accordo comune [3]. Spesso i bambini scelgono per questi giochi di finzione eventi o situazioni che li hanno spaventati, sperimentando, nella finzione, diverse possibilità di comprensione e risoluzione dei conflitti: utilizzando il gioco e non situazioni concrete possono mettersi alla prova senza gestire elevati livelli di stress [4]. I bambini amano il gioco di finzione perché, come ha detto Vygotskij, il gioco consente loro di fare pratica dei ruoli adulti, permette di sperimentare una sensazione di controllo e, infine, facilita la comprensione delle norme sociali [5].

Secondo l'*Early Childhood Development Interventions Review Group* sono cinque le attività, a basso costo, che si possono fare in famiglia per nutrire la mente di ogni bambino: cantare, leggere, narrare, contare e giocare [6]. Tocca a noi pediatri sfruttare al meglio i pochi minuti di incontro con ogni famiglia per offrire loro le guide anticipatorie e le informazioni concrete utili a stimolare nel genitore l'interesse per queste attività da offrire ai propri figli.

1. Wood D, Bruner JS, Ross G. The role of tutoring in problem solving. *J Child Psychol Psychiatry*. 1976;17(2):89-100

2. Vygotskij LS. *Pensiero e linguaggio*. Laterza 2011

3. Jenkins JM, Astington JW. Theory of mind and social behavior: Causal models tested in a longitudinal study. *Merrill-Palmer Quarterly*. 2000 Apr 1:203-20

4. Corsaro WA. *The sociology of childhood*. Sage Publications;2017

5. Belsky J. *Experiencing the Lifespan*. Worth Publishers 2007

6. Britto PR, Lye SJ, Proulx K, et al. Nurturing care: promoting early childhood development. *Lancet*. 2017;389(10064):91-102

Per corrispondenza

costpan@tin.it

Glossario

La **regolazione** è un processo biologico e può essere definita come la capacità che un bambino possiede, fin dalla nascita, di regolare i propri stati emotivi e organizzare l'esperienza e le risposte comportamentali.

L'**autoregolazione** si riferisce a un insieme integrato di capacità e competenze che coinvolgono le funzioni esecutive e la capacità di regolare le emozioni, abilità necessarie per raggiungere i propri obiettivi. L'emergere delle abilità di autoregolazione sono una componente essenziale dello sviluppo e rappresenta nei primi anni della crescita un risultato di notevole complessità.

L'autoregolazione comprende una vasta gamma di processi come la regolazione fisiologica (fame, veglia, sonno ad esempio), la regolazione delle emozioni, il controllo volontario, il controllo della fatica, l'autocontrollo, il controllo inibitorio, la capacità esecutiva. Il controllo volontario del comportamento e delle emozioni si sviluppa soprattutto nel secondo anno di vita e viene considerato un traguardo evolutivo fondamentale per le successive abilità in campo sociale del bambino.

Inizialmente i bambini necessitano della presenza dei genitori o caregiver che sostengano il processo di regolazione offrendo strategie di regolazione che successivamente saranno interiorizzate dal bambino. Una mancata funzione regolativa del genitore può costringere il bambino a forme di autoregolazione o autoconsolazione che possono alterare la traiettoria dello sviluppo sociale e del comportamento.

Lo **stress tossico** è definito come l'eccessiva o prolungata attivazione dei sistemi di risposta allo stress fisiologico in assenza di una relazione responsiva e stabile che agisca come sistema di protezione per attutire l'impatto della situazione stressante.

L'**agentività** (agency, senso agente del bambino): è la facoltà di far accadere le cose, di intervenire sulla realtà, di esercitare un potere causale e di impegnarsi nello scambio con l'altro. I bambini che sperimentano con successo il controllo degli eventi ambientali diventano più attenti al proprio comportamento e più competenti nell'apprendimento di nuove risposte efficaci rispetto ai bambini per i quali si verificano gli stessi eventi ambientali indipendentemente da come si comportano.

Scaffolding (impalcatura): significa graduare il livello di supporto modulandolo sul bambino. Nel caso dell'interazione adulto-bambino, la maggior competenza dell'adulto viene messa a disposizione del bambino per favorire l'apprendimento di nuove abilità e per consolidare quelle già apprese; il dialogo è uno strumento importante di scaffolding.

Box. Possibili guide anticipatorie per i genitori

Dalla nascita, i bambini usano il gioco per esplorare il mondo che li circonda, per imparare e sviluppare importanti abilità.

0-6 mesi

- Mostra a tuo figlio oggetti interessanti, come una giostrina o un giocattolo dai colori vivaci.
- Parla spesso con tuo figlio per familiarizzarlo con la tua voce e rispondi quando vocalizza o fa dei versi.
- Metti tuo figlio in posizioni diverse in modo che possa vedere il mondo da diverse angolazioni.
- Permetti che tuo figlio porti oggetti sicuri in bocca in modo da esplorarli.
- Esprimi diverse espressioni facciali e gesti con il corpo in modo che tuo figlio possa imitarli. Imita i suoni che fa tuo figlio e inizia una conversazione con lui utilizzando questi suoni.

7-12 mesi

- Usa uno specchio per mostrare i volti a tuo figlio.
- Offri a tuo figlio un ambiente sicuro per gattonare ed esplorare.
- Proponi a tuo figlio diverse posizioni, ad esempio stare sulla pancia (tummy time), sul fianco e così via.
- Tuo figlio ha l'opportunità di imparare che le sue azioni hanno degli effetti (per esempio, quando lascia cadere un giocattolo a terra). Metti alcuni giocattoli alla sua portata in modo che possa prenderli per giocare.
- Gioca al gioco del cucù (ossia nascondere il proprio volto e poi mostrarlo).

1-3 anni

- Lascia del tempo a tuo figlio per giocare con oggetti o giocattoli che gli piacciono.
- Proponi a tuo figlio matite, pennarelli, pastelli e carta per esercitarsi a scarabocchiare.
- Incoraggia tuo figlio a interagire con i suoi pari.
- Aiuta tuo figlio ad esplorare il suo corpo attraverso i movimenti (ad esempio camminando, saltando o tenendosi in equilibrio su una gamba).
- Offri opportunità per creare situazioni immaginarie con oggetti (ad esempio, fingendo di farlo bere da una tazza vuota o offrire giocattoli od oggetti che permettano il gioco di finzione).
- Rispondi quando tuo figlio parla, rispondi alle sue domande e dà sempre un incoraggiamento verbale.
- Offri mattoncini, contenitori di plastica, cucchiai di legno e puzzle.
- Leggi regolarmente con tuo figlio dialogando con lui. Incoraggia il gioco di finzione basato sulle storie lette.
- Canta canzoni e suona in modo ritmico in modo che tuo figlio possa imparare divertendosi.

4-6 anni

- Proponi momenti di canto e danza a tuo figlio.
- Racconta storie a tuo figlio e chiedi a lui su ciò che ricorda.
- Dai a tuo figlio tempo e spazio per recitare scene, ruoli e attività immaginarie.
- Permetti a tuo figlio di spostarsi tra i giochi di finzione e la realtà (ad esempio, giocare a casa e aiutare nelle faccende domestiche).
- Organizza il tempo in modo che tuo figlio possa interagire con gli amici socializzando e costruendo amicizie.
- Incoraggia tuo figlio a provare una varietà di movimenti in un ambiente sicuro (ad esempio, saltellando, dondolando, arrampicandosi e facendo capriole).

Da: Yogman M et al. Pediatrics. 2018;142(3). pii: e20182058

Narrare l'immagine

Descrive l'immagine Cristina Casoli, Storico dell'arte
Impressioni di Marco Debernardi e Anna Maria Davoli



Jan Vermeer, *Bicchieri di vino*, 1659-1660, olio su tela, 66,3x76,5 cm, Berlino, Gemäldegalerie

“Vermeer è tutto qui. L'inventore più valido della pittura d'oggi è tutto qui. Ma mi pare che quel 'qui' sia una vastità” (Giuseppe Ungaretti, 1967)

Johannes, detto Jan, Vermeer è uno dei pittori più famosi e affascinanti della storia dell'arte occidentale, ma per uno strano scherzo del destino tanto sono note e celebrate le sue opere, quanto misteriosa e oscura la sua vita. Di lui sappiamo veramente poco; con certezza si conoscono la data di battesimo, il 31 ottobre 1632, i problemi economici e il difficile matrimonio con la cattolica Catharina Bolnes, madre dei suoi quattordici figli, che lo allontanò dalla fede calvinista. Non visse a lungo, solo qua-

rantatré anni, e senza particolari momenti epici; alla sua morte lasciò pochi quadri (circa quaranta a lui attribuiti, di cui solo sedici risultano autografi) e una montagna di debiti. La fama arrivò molto tardi, quasi due secoli dopo, e tra i primi ad accorgersi del suo straordinario talento fu un altro olandese, Vincent Van Gogh, che in una lettera del 1877 a Emile Bernard scrisse: «Conosci un pittore di nome Jan van der Meer? Ha dipinto una signora bella, molto distinta che è incinta»; e ancora: “La tavolozza di questo strano artista comprende l'azzurro, il giallo limone, il grigio perla, il nero e il bianco (...) riunire il giallo limone, l'azzurro spento e il grigio chiaro è in lui caratteristico”. Vermeer è pittore impenetrabile sotto ogni profilo. Misteriosa la sua biografia, dunque, ma misteriosa anche la sua pittura. Maestro impareggiabile nel dominare la luce, era in grado di ottenere colori trasparenti applicando i pigmenti con grande perizia, secondo una tecnica a velature. A parte qualche rarissima tela con ritratti o rappresentazioni di vedute esterne, tutte le opere dell'olandese sono interni borghesi con soggetti tratti dalla vita di tutti i giorni, narrati in modo amabile e colloquiale: affascinanti donne intente nelle loro faccende quotidiane. Talvolta suonano, altre volte semplicemente osservano. L'impostazione si ripete sempre secondo il medesimo schema: da una finestra sulla sinistra entra un fascio di luce che rivela figure e personaggi impegnati in conversazioni galanti, lezioni di musica, letture e scritte di lettere. Il pittore le “fotografa” con occhio implacabile entro prospettive rigorose, riflesso della ricca borghesia calvinista olandese, severa di costumi, indipendente e produttiva, che tanto ama parlare di sé. Sembra una pittura essenziale quella di Vermeer, pittore dell'anima, del silenzio e della luce, ma in realtà contiene una ricchezza straordinaria, di luci, colori, contrasti psicologici, emozioni, contenuti e messaggi. Non a caso ha affascinato nel tempo personalità del calibro di Marcel Proust e Giuseppe Ungaretti, che hanno colto nella sua opera la magia, la profondità, l'intimità, la concretezza di un popolo intero di pieno Seicento.

Cristina Casoli
ccasol@tin.it

Cosa ho visto, cosa ho sentito

Che cosa vedo? Siamo all'interno di una casa di condizione agiata. Lo si capisce dall'abbigliamento dei soggetti ritratti, dalla vetrata artistica della finestra socchiusa, dalla cornice e dal soggetto del quadro appeso alla parete, dal tappeto e dai libri posti sul tavolo, dai cuscini di velluto blu su panca e sedia, dallo strumento musicale a corde appoggiato su di essa. Una luce radiosa inonda la stanza. Lui, in visita di lei probabilmente incinta, la guarda intensamente, dopo averle versato da bere dal suo orcio, pronto a riversargliene ancora. Lei, con un braccio appoggiato sul grembo, concentra la sua attenzione sul calice della bevanda che le è stata offerta.

Che cosa sento? In una bella e calda giornata di sole, Ser Nicolò - un fratello, un amico o forse il dottore - rende visita a Donna Federica, che sa essere incinta, per assicurarsi di come sta, per sostenerla e per trascorrere con lei un momento fugace della sua dolce attesa. Ser Nicolò di sotto la finestra, dalla strada, ha sentito Donna Federica canticchiare sommessamente accompagnandosi con la mandola; non vorrebbe turbare l'intimità di quel momento. Sale in fretta, le chiede solo pochi minuti, neanche il tempo di levarsi cappello e tabarro e di sedersi, solo il tempo di un saluto e di poterle offrire, se possibile, un sorso di vita. All'arrivo di lui, Donna Federica ha deposto lo strumento. Ha imparato a suonarlo, da bambina, per allietare i momenti di festa della sua famiglia e dei suoi ospiti, ora, da mamma, per preparare ninne nanne alla creatura che sta aspettando. L'arrivo inatteso di Ser Nicolò e soprattutto l'offerta di un suo misterioso elisir la lascia perplessa, foss'anche il suo dottore a proporglielo ... e se sorseggiare quella bevanda facesse male al suo bimbo ... e a lei? Ha capito dallo sguardo garbato, affettuoso e intenso dell'ospite che lui sta donandoglielo con le migliori intenzioni, per far sangue e per far latte. Pur tuttavia il suo istinto e la sua natura di madre le impone una prudente diffidenza ... di questa pozione ne ha veramente bisogno? Certamente a Ser Nicolò è bastata la visita a Donna Federica per ricevere a

sua volta un sorso di vita, di cui non immaginava di avere bisogno.

Marco Debernardi
mardeber@gmail.com

Sono le cose che per prime catturano la mia attenzione, l'ambiente è colto ed elegante. Si avverte una sensazione di intensità che emana dagli oggetti, tipica dei ricordi d'infanzia. Vi è un invito ad ascoltare i misteri che le cose hanno da raccontare. Il silenzio pare d'oblio. Poi mi accorgo che nel bicchiere che dà il titolo al quadro non c'è più vino e anche la donna sembra guardare gli oggetti della stanza attraverso il vetro. Forse un gesto di calcolata timidezza o di reale soggezione nei confronti del giovane, maestro di musica?, così imperiosamente sicuro di sé, ma anche in attesa dell'esito di quella degustazione che è certo una sua iniziativa. Osservando l'uomo le sensazioni che il quadro mi trasmette cambiano di tono. La ferma tranquillità della stanza è percorsa da un fremito. Dalla finestra aperta entra non solo una splendida luce, ma anche un mondo esterno più vivace e insidioso. Da dove viene quel cavaliere? ed il vino è italiano? spagnolo? cosa è venuto a portare in una così tranquilla abitazione borghese, quale scompiglio? I ragionamenti dissolvono l'effetto magico della prima impressione. Quella mano ferma sulla bottiglia è pronta ad una nuova mescita. E la ragazza non guarda attraverso il vetro del bicchiere, è costretta a tenerlo in quella posizione. La sua buona educazione le impedisce di alzare il capo mentre beve. Reggere così il bicchiere è l'unico modo per vuotarne il contenuto. Mi ritrovo a fare misurazioni geometriche sulla inclinazione del viso e del bicchiere. Ma certo! Mi convinco che la seduzione ha già avuto successo.

Anna Maria Davoli (insieme a Stefano)
annamaria.davoli@ausl.re.it

FaD 2019

www.acp.it

QACP

- ✓ Le leishmaniosi: diagnosi e terapia
F. M. Rosanio, M. Sarno, C. Mandato, P. Siani
- ✓ La dismenorrea in età adolescenziale: clinica e terapia
G. Tridenti, C. Vezzani
- ✓ Le cefalee in età pediatrica
G. Tricomi
- ✓ Celiachia: tre, due, una, nessuna biopsia?
P. Femicola, M. Fornaro, E. Valletta
- ✓ Asma grave: quando ricorrere ai farmaci biologici
G. Piacentini, L. Tenero
- ✓ Il Follow-UP del neonato pretermine: a piccoli passi verso il futuro
A. Coscia, P. Di Nicola, C. Pella

• **Qualità elevata**
... senza sponsor

€ .60,00 per i soci ACP

- **Problematicità**
- **Interattività**
- **Messa in pratica**

18
ECM*