

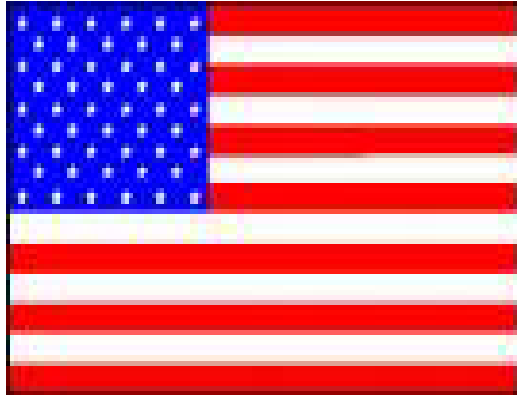
EPIDEMIOLOGIA DELLA DIARREA ACUTA

(BAMBINI DI ETÀ < 5 ANNI DI ETÀ)



3-5 miliardi di casi/anno

2-3 miliardi di morti/anno



1.5 milioni di visite ambulatoriali/anno
220.000 ammissioni in ospedale/anno
(10%)

300 morti/anno

\$ 1 miliardo/anno

Diarrea Acuta nel Bambino in Italia: Dimensioni del Problema

Diarrea ambulatoriale

- **< 3 aa: 0.6 - 0.9 episodi di diarrea/bambino/anno**
- **2 milioni di bambini: 1.14 - 1.94 milioni di episodi/anno**
- **Costo medio di un singolo episodio di diarrea: 110 euro**
- **125.4 - 213.4 milioni di euro**

Diarrea in ospedale

- **41.400 ricoveri**
- **6.1 giorni degenza media: 252.540 giorni degenza complessiva**
- **103.8 milioni di euro**

Totale: 229.2 – 317.2 milioni di euro

PRINCIPALI CAUSE DI DIARREA ACUTA

Infettiva

Parenterale

Farmaci

Malattie metaboliche

Malattie di pertinenza chirurgica

Intolleranze o allergie alimentari

Prevalenza dei principali patogeni responsabili di diarrea acuta nel bambino e rispettive modalità diagnostiche

Patogeni	Frequenza	Indagini
Virus	<i>Rotavirus</i> (10-35%) <i>Adenovirus</i> (sierotipi 40-41) (2-10%) <i>Norovirus</i> (2-20%)	<i>Test ELISA, anche rapidi</i>
Batteri	<i>Salmonella spp.</i> (5-8%) <i>Campylobacter spp.</i> (4-13%) <i>Shigella spp.</i> (0.3-1.4%) <i>E. coli enterotossigeni</i> (0-0.5%) <i>E. coli enteropatogeni</i> (1-4.5%) <i>E. coli enteroaggregativi</i> (0-2%) <i>E.coli produttori di tossina shiga</i> (0-3%) <i>Y. enterocolitica</i> (0.4-3%)	<i>Coprocoltura standard</i> <i>PCR</i> <i>Coprocoltura con terreni specifici</i>
Parassiti	<i>Cryptosporidium parvum</i> (0-3%) <i>Giardia lamblia</i> (1-3%) <i>Entameba histolytica</i> (0-4%)	<i>Es.parassitologico; Test ELISA/EIA, anche rapidi</i>

European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Executive Summary

*Alfredo Guarino (Coordinator), *Fabio Albano, †Shai Ashkenazi, ‡Dominique Gendrel, §J. Hans Hoekstra, ||Raanan Shamir, and ¶Hania Szajewska: The ESPGHAN/ESPID Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe Expert Working Group

KEY POINTS

The reader is referred to the full-length document for the complete list of recommendations and statements resulting from the systematic review of the literature (see Supplement to this issue of the *Journal*). The main conclusions and recommendations emerging from this project are listed below:

1. Acute gastroenteritis is an extremely common problem in childhood, particularly in the first 3 years of life. In Europe, it is usually, although not always, a mild disease, and death is an exceptional outcome. However, gastroenteritis is associated with a substantial number of hospitalisations and high costs.
2. The severity of gastroenteritis is related to aetiology rather than to age, and rotavirus is responsible for the most severe cases.
3. Dehydration is the main clinical feature of acute gastroenteritis and generally reflects disease severity. Weight loss, prolonged capillary refill time, skin turgor, and abnormal respiratory pattern are the best individual clinical signs of dehydration.
4. Hospitalisation should be reserved for children in need of procedures that can only be carried out in hospital, such as intravenous rehydration.
5. Microbiological investigations are generally not needed.
6. Rehydration is the key treatment and should be applied as soon as possible. Reduced osmolality oral rehydration solution should be used, and it should be offered ad libitum.
7. Regular feeding should not be interrupted and should be carried on following initial rehydration. Regular milk (lactose-containing) formulas are appropriate in the vast majority of cases.
8. Drugs are generally not necessary; however, selected probiotics may reduce the duration and intensity of symptoms. Other drugs may be effective but require further investigations.
9. Antibiotic therapy is not needed in most cases of AGE and may induce a carrier status in case of *Salmonella* infection. Antibiotic treatment is effective mainly in shigellosis and in the early stage of *Campylobacter* infection.
10. Prevention with antirotavirus vaccination is recommended for all European children and is expected to consistently reduce the burden of gastroenteritis and to prevent most of the severe cases in the most susceptible age groups.

Gestione della diarrea

- ✓ **Riconoscere il paziente a rischio**
- ✓ **Stimare il grado di disidratazione**
- ✓ **Terapia reidratante e rialimentazione**
- ✓ **Indicazioni al ricovero**
- ✓ **Riconoscere la disidratazione ipernatremica e l'acidosi**
- ✓ **Terapia farmacologica**
- ✓ **Indagini microbiologiche**

Riconoscere il paziente a rischio: Indicazioni alla visita medica

GESTIONE TELEFONICA:



informarsi circa

- età
- n° episodi di diarrea/vomito
- intake di fluidi
- volume urinario
- condizioni neurologiche
- esposizione a possibili fonti di infezione

garantire

- adeguata reidratazione
- dieta libera per l'età



VALUTAZIONE AMBULATORIALE PEDIATRICA

Età < 2 mesi

> 8 evacuazioni/die ed età < 5 anni

Vomito persistente

Patologie croniche (diabete, insufficienza renale)

Dolori addominali invalidanti

	<u>lieve</u>	<u>moderata</u>	<u>severa</u>
Perdita peso corporeo	<3%	3-9%	≥10%
Condizioni generali	Vigile, irrequieto, assetato	Letargico, sonnolento	Ridotta temperatura corporea, cianosi delle estremità, pallori, crampi muscolari
Polso radiale	Normale	Rapido e debole	Molto rapido, flebile sino a impalpabile
Respirazione	Normale	Profonda ± rapida	Profonda e rapida
Globi oculari	Normali	Infossati	Molto infossati
Fontanella anteriore	Normale	Infossata	Molto infossata
P. A. sistolica	normale	Normale o ridotta, ipotensione ortostatica	Bassa, talora non misurabile
Lacrime	Presenti	Scarse o assenti	Assenti
Stato delle mucose	Umide	Asciutte	Molto aride
Retrazione pliche cutanee	Rapida	Lenta	Molto lenta
Ritorno capillare	Normale (< 2 sec.)	Prolungato (circa 2 sec.)	Molto prolungato (≥ 3 sec.)
Diuresi	Normale	Ridotta, urine scure	Oliguria grave o anuria
Deficit (ml/kg)	30-50	60-100	≥ 100

Valutazione clinica

Valutazione stato di disidratazione

Lieve

Moderata

Reidratazione

Domicilio

Domicilio/
ambulatorio

ORS:
50/ml/kg in 4 ore

ORS:
100/ml/kg in 4 ore

Rivalutazione
stato idratazione
ogni 2 ore

Rivalutazione
stato idratazione
ogni ora

Mantenimento

Rialimentazione

ORS fino al termine
dei sintomi secondo le perdite

TERAPIA REIDRATANTE: ALCUNE BEVANDE COMUNI

	glucosio mmoli/L	Na mmoli/L	Osmolalità mOsm/kg
Succo pera			850
Coca Cola	700	2	750
Succo mela	690	3	730
Aranciata			660
Brodo di pollo	0	250	500
Spremuta di arancia			450
Gatorade	255	20	330
ORS ESPGHAN	74-110	60	200-250

TERAPIA REIDRATANTE ORALE

Table 3 Composition of oral rehydration solutions

	WHO, 1975	ESPGHAN, 1992	WHO, 2002
Glucose, mmol/L	111	74–111	75
Sodium, mmol/L	90	60	75
Potassium, mmol/L	20	20	20
Chloride, mmol/L	80	60	65
Base, mmol/L	30	10 (citrate)	30
Osmolarity, mosm/L	331	225–260	245

Valutazione clinica

Valutazione stato di disidratazione

Lieve

Moderata

Grave

Reidratazione

Domicilio

Domicilio/
ambulatorio

Ospedale

Shock

ORS:
50/ml/kg in 4 ore

ORS:
100/ml/kg in 4 ore

+
sol. fisiologica ev: 10-
20/ml/kg in 30-60'

-
ev in 24 ore: glucosata 5%+ NaCl
20-40 Eq/L + K lattato 20-25 Eq/L
<10 kg ⇒ 100 ml/kg
10-20 kg ⇒ 1 lt+ 50 ml/kg > 10
>20 kg ⇒ 1.5 lt+ 20 ml/kg > 20

Rivalutazione
stato idratazione
ogni 2 ore

Rivalutazione
stato idratazione
ogni ora

Rivalutazione
stato idratazione
dopo un ora poi ogni 4-6 ore

Mantenimento

Rialimentazione

ORS fino al termine
dei sintomi secondo le perdite

Indicazioni all'ospedalizzazione



Età neonatale

Disidratazione severa ($\geq 9\%$)

Shock

Sepsi

Compromissione neurologica (letargia, convulsioni)

Vomito incoercibile o biliare

Fallimento della reidratazione per o.s.

Ridotta compliance familiare

Sospetto di causa chirurgica

Compliance familiare

ORS

Vomito

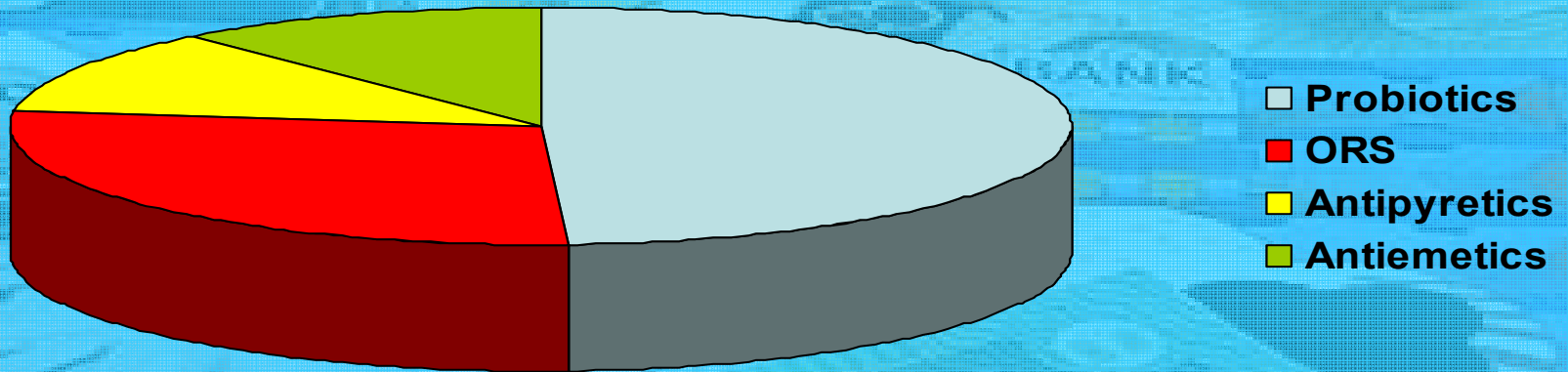
Palatabilità



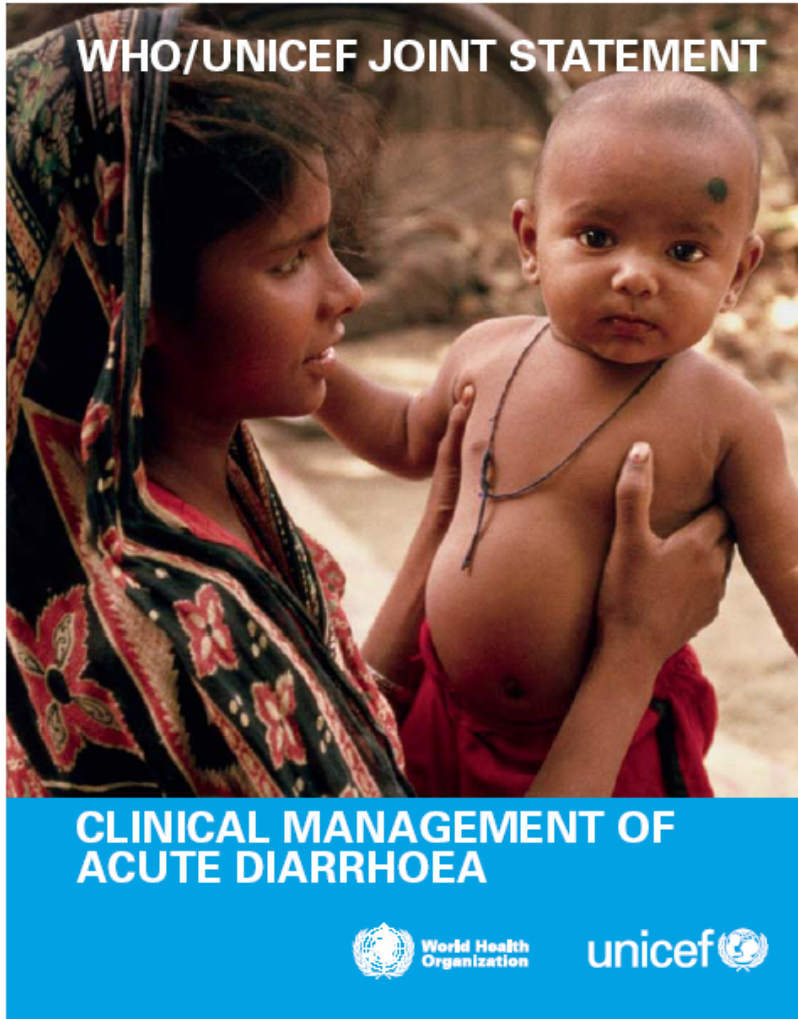
COSTS ASSOCIATED WITH OUTPATIENT DIARRRHEA IN INFANTS AND TODDLERS

Fontana M, Zuin G, Pancheri P, Fusco F, Lambertini A, Berni Canani R
SIGENP Working Group on Intestinal Infections
Dig Liv Dis 2004; 36:523-7

**94% OF CHILDREN WITH DIARRRHEA RECEIVED
AT LEAST ONE MEDICATION**



ZINCO WHO/UNICEF 2004



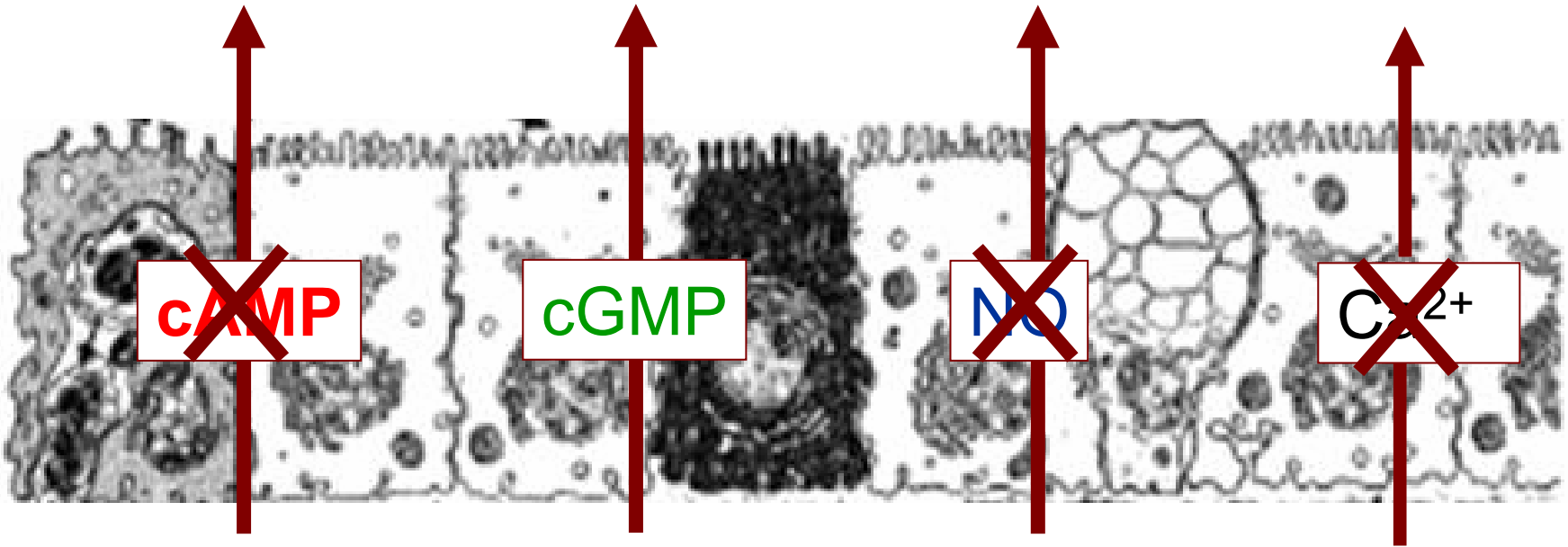
Lo Zinco è stato proposto nella prevenzione e nel trattamento della diarrea acuta e protratta nei Paesi in via di sviluppo.

(10 mg/die età < 6 mm; 20 mg/die età >6 mm per 10-14 gg)

I meccanismi d'azione non sono ancora ben definiti.

Sono necessari RCT per valutare l'efficacia terapeutica di ORS+Zn²⁺ nel trattamento della diarrea acuta di bambini di paesi industrializzati

MEDIATORI INTRACELLULARI DI SECREZIONE INTESTINALE INIBITI DALLO ZINCO



V. Cholerae toxin

Salmonella toxin

C. Jejuni toxin

B. fragilis

E. coli LT

P. aeruginosa toxin

Shigella dysenteriae toxin

E. coli ST

Yersinia STI, STII

K. pneumoniae toxin

E. coli EAST1

V. cholerae non-01 toxin

Shigella (ET1)

Citrobacter r

Rotavirus (NSP4)

C. difficile toxin

HIV-1 Tat

V.parahaemoliticus

H. pylori VaCa

C. parvum toxin

Ciguatera toxin

RISULTATI DI UNO STUDIO SIGENP SU L'UTILIZZO DI UNA NUOVA SOLUZIONE REIDRATANTE ORALE CONTENENTE ZINCO E PREBIOTICI

Caratteristiche delle preparazioni commerciali ORS utilizzate

	Standard ORS	Super ORS
Osm (mOsm/L)	215	200
Na (mmol/L)	60	50
K (mmol/L)	20	20
Cl (mmol/L)	50	40
Citrato (mmol/L)	10	10
Glu (mmol/L)	88	75
Zn (mmol/L)	-	1.0
Fructo-oligo (g/L)	-	0.35
Xilo-oligo (g/L)	-	0.35

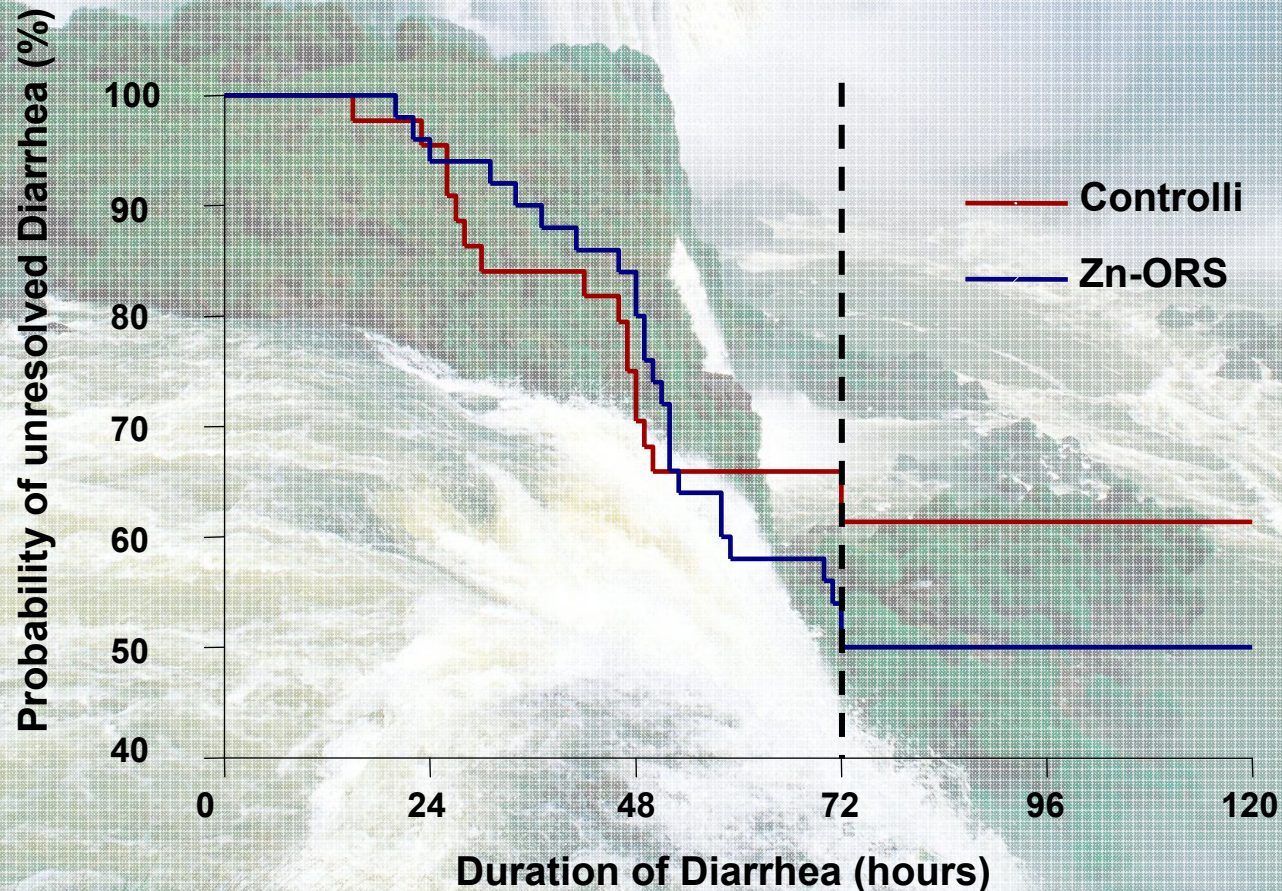
RISULTATI DI UNO STUDIO SIGENP SU L'UTILIZZO DI UNA NUOVA SOLUZIONE REIDRATANTE ORALE CONTENENTE ZINCO E PREBIOTICI

Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti arruolati

Gruppo	ORS standard	Super ORS
n.	44	44
Maschi (%)	59	61.3
Età media, mesi (SD)	18.4 _{+9.5}	18.9 _{+12.0}
Peso medio, Kg (SD)	10.6 _{+2.9}	11.3 _{+3.3}
Modalità di allattamento (%)		
Latte materno	13.5	11.7
Formula	55.8	55.0
Latte vaccino	30.7	33.3
Durata mediana della diarrea prima dell'inizio del trattamento, ore (IQR)	9.0 (9.0)	10.0 (13.0)

RISULTATI DI UNO STUDIO SIGENP SU L'UTILIZZO DI UNA NUOVA SOLUZIONE REIDRATANTE ORALE CONTENENTE ZINCO E PREBIOTICI

Outcome principale



RISULTATI DI UNO STUDIO SIGENP SU L'UTILIZZO DI UNA NUOVA SOLUZIONE REIDRATANTE ORALE CONTENENTE ZINCO E PREBIOTICI

Outcome secondari

Gruppo	Standard ORS	Super ORS	P value
ORS assunto prime 24 ore (ml/Kg)	22	50	<0.001
Ospedalizzazione (%)	4%	0%	0.525
Assenze dal lavoro dei genitori (%)	98%	12%	<0.001
Media dei giorni di lavoro persi dai genitori	1.2	0.3	0.021
Utilizzo di altri farmaci (%)	50%	0%	0.032
Scarsa compliance (%)	50%	10%	0.012

Antiemetici



SI

Stress

Disidratazione moderata-severa

Reidratazione e.v.

Ospedalizzazione

Polmoniti da aspirazione

NO

Bambini a basso rischio di disidratazione

Costi

Eventi avversi

Insufficienti evidenze per la raccomandazione ad un uso routinario

Antiemetics for Children With Gastroenteritis: Off-Label but Still On in Clinical Practice

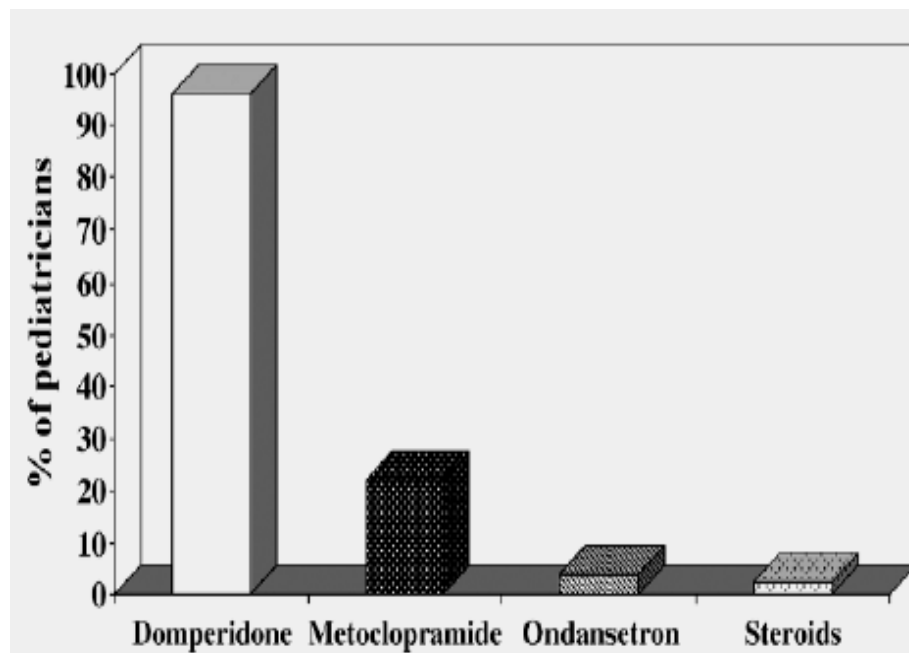
Fabio Albano, Eugenia Bruzzese, Maria Immacolata Spagnuolo, and Giulio De Marco

Department of Pediatrics, University Federico II of Naples, Naples, Italy

TABLE 1. Frequency of antiemetic use by FP and HP

	FPs	HPs
Never	4 (5.5)	29 (34)
Occasionally	10 (14)	27 (34)
Frequently	36 (51)	25 (29.4)
On a regular basis	21 (29.5)	4 (4.6)
	71 (100)	85 (100)

Values are given as n (%).



ORIGINAL ARTICLE

Oral Ondansetron for Gastroenteritis in a Pediatric Emergency Department

Stephen B. Freedman, M.D.C.M., Mark Adler, M.D., Roopa Seshadri, Ph.D.,
and Elizabeth C. Powell, M.D., M.P.H.

2 mg (8-15 Kg); 4mg (15-30 Kg); 8 mg (> 30 Kg)

Table 3. Outcome Measures.*

Outcome	Ondansetron Group (N=107)	Placebo Group (N=107)	Relative Risk (95% CI)†	P Value‡
Vomited during oral rehydration — no. (%)	15 (14)	37 (35)	0.40 (0.26–0.61)	<0.001
Mean no. of vomiting episodes	0.18	0.65	0.30 (0.18–0.50)	<0.001
Vomiting episodes per patient — no. (%)				
0	92 (86)	70 (65)		<0.001
1	12 (11)	21 (20)		0.13
2	2 (2)	7 (7)		0.17
≥3	1 (1)	9 (8)		0.02
Intravenous rehydration — no. (%)	15 (14)	33 (31)	0.46 (0.26–0.79)	0.003
Hospitalization — no. (%)	4 (4)	5 (5)	0.80 (0.22–2.90)	1.00
Oral-rehydration fluid consumed — ml	239±112	196±92		0.001
Intravenous fluid administered — ml/kg	38±8.9	46±9.1		0.002
Length of stay in emergency department — min	106±53	120±63		0.02

* Plus-minus values are means ±SD.

† The adjusted relative risk is reported for dichotomous outcomes. CI denotes confidence interval.

‡ All reported P values were adjusted as described in the text.

EFFICACIA DELL'ONDASETRON NEL TRATTAMENTO DEL VOMITO ASSOCIATO A DIARREA ACUTA

Comparison or outcome	RCT(s)	Experiment/control	Statistical method	Effect size (95% CI)	NNT (95% CI)
Cessation of vomiting (while in ED or during ORT)	3	235/231	RR	1.3 (1.2–1.5)	5 (4–8)
Cessation of vomiting in 24 h	2	76/68	RR	1.2 (0.9–1.7)	N.S.
Intravenous rehydration	2	181/178	RR	0.4 (0.3–0.7)	7 (5–14)
Hospitalization	3	235/231	RR	0.6 (0.4–1.01)	N.S.
Return visit to emergency department	3	235/227	RR	1.3 (0.8–2.2)	N.S.

RCT, randomized-controlled trial; RR, relative risk; RB, relative benefit; WMD, weighted mean difference; negative values indicate that the outcome was shorter (or reduced) in the ondansetron group than in the control group; NNT, number needed to treat; CI, confidence interval.

Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations

Roberto Berni Canani, assistant professor of paediatrics,¹ Pia Cirillo, paediatrician,¹ Gianluca Terrin, paediatrician,¹ Luisa Cesarano, paediatrician,¹ Maria Immacolata Spagnuolo, paediatrician,¹ Anna De Vincenzo, paediatrician,¹ Fabio Albano, paediatrician,¹ Annalisa Passariello, paediatrician,¹ Giulio De Marco, paediatrician,¹ Francesco Manguso, consultant physician in gastroenterology,² Alfredo Guarino, professor of paediatrics¹

Table 2 | Primary outcome index: duration of diarrhoea (hours) in study groups

Group	Treatment	Median (IQR) duration (hours)	Estimated difference (95% CI)*	P value†
1	Oral rehydration solution alone	115.5 (95.2-127)	—	—
2	<i>Lactobacillus casei</i> subsp <i>rhamnosus</i> GG	78.5 (56.5-104.5)	-32 (-41 to -23)	<0.001
3	<i>Saccharomyces boulardii</i>	105.0 (90-104.5)	-5 (-13 to 5)	0.38
4	<i>Bacillus clausii</i>	118.0 (95.2-128.7)	1 (-7 to 8)	0.76
5	<i>L delbrueckii</i> var <i>bulgaricus</i> , <i>L acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>B bifidum</i>	70.0 (49-101)	-37 (-47 to -25)	<0.001
6	<i>Enterococcus faecium</i> SF 68	115.0 (89-144)	2 (-5 to 11)	0.61

IQR=interquartile range.

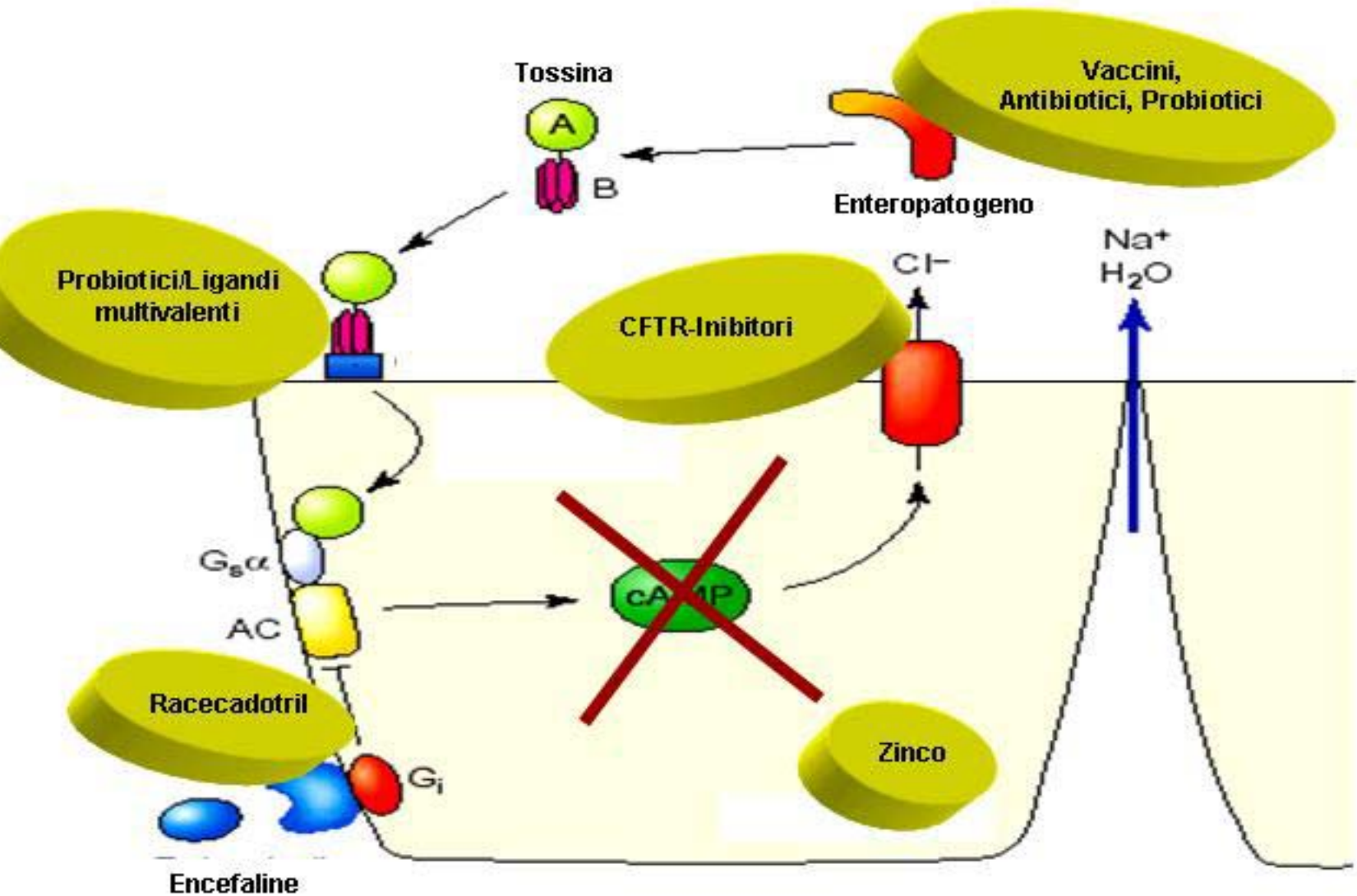
*Compared with oral rehydration solution alone.

†Mann-Whitney U test. P value for comparison with oral rehydration solution alone.

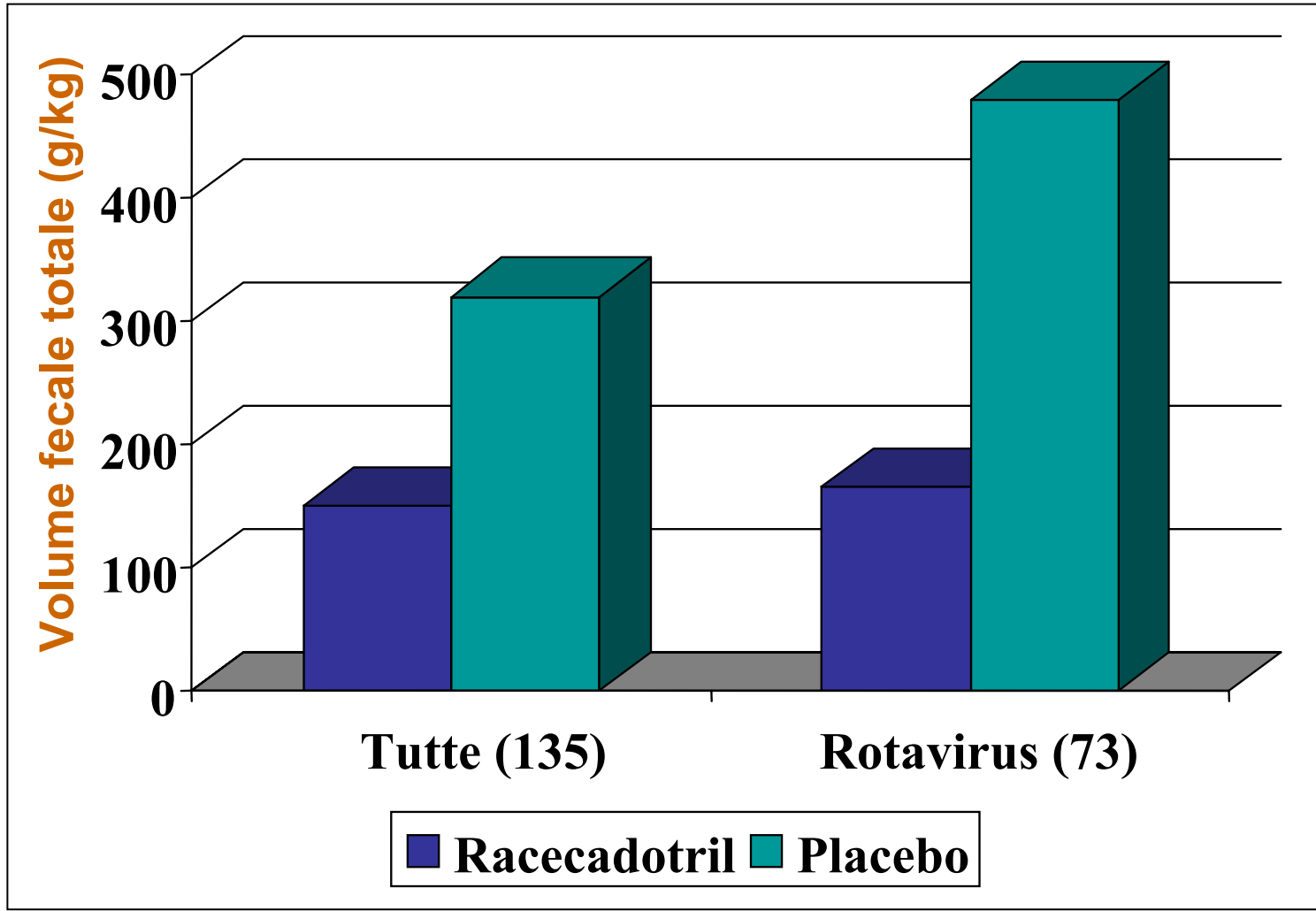
Indicazioni e dosaggi suggeriti per l'uso dei probiotici nella prevenzione e nel trattamento delle diarrea acuta in età pediatrica

Gastroenterite acuta infettiva		
Indicazione	Probiotici	Dosi
Trattamento	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus</i> GG • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (573 L/1, L/2, L/3) • <i>Lactobacillus acidophilus</i>/ <i>Lactobacillus. delbrueckii var. bulgaricus</i> • <i>Lactobacillus reuteri</i> • <i>Saccharomyces boulardii</i> 	<p>1-2x10¹⁰ – 1x10¹¹ CFU/die per 5 giorni</p> <p>2x10⁸ – 1x10¹¹ CFU/die per 5 giorni</p> <p>1 x 10¹⁰ germi vivi (500 mg)/die per 5 giorni</p>
Diarrea da antibiotici		
Trattamento	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Saccharomyces boulardii</i> 	1 x 10 ¹⁰ germi vivi (500 mg)/die per la durata del trattamento antibiotico
Prevenzione	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus</i> GG 	1-2 x 10 ¹⁰ CFU/die per la durata del trattamento antibiotico
Colite da <i>C. difficile</i>		
Trattamento o prevenzione	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Saccharomyces boulardii</i> 	1 x 10 ¹⁰ germi vivi (500 mg)/die per 7-14 giorni

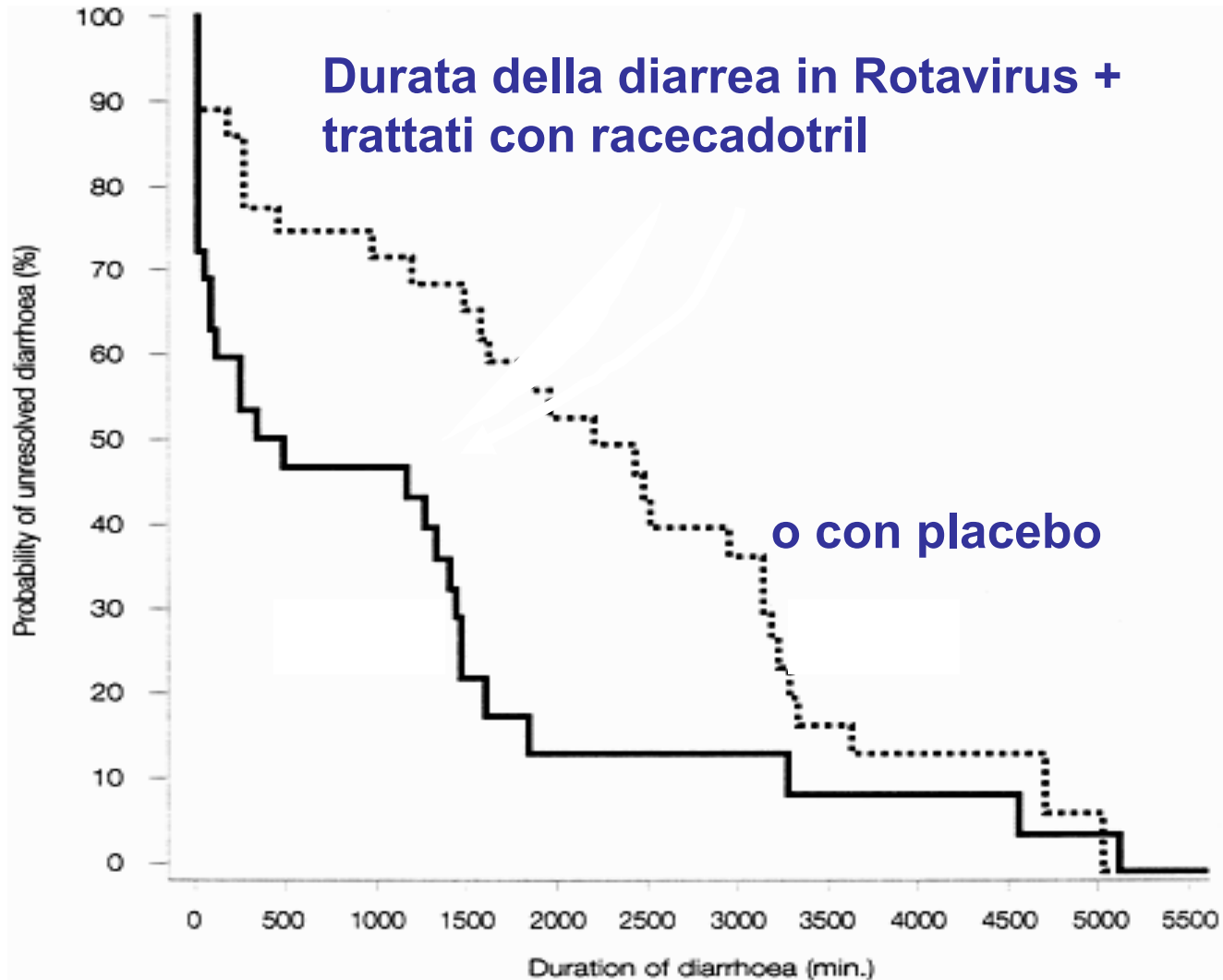
Diarrea acuta ad eziologia infettiva e potenziali "target" terapeutici e di prevenzione



EFFETTO DI RACECADOTRIL NELLA GASTROENTERITE ACUTA IN ETA' PEDIATRICA



RACECADOTRIL NELLA DIARREA ACUTA SEVERA



RACECADOTRIL

- Granuli in bustine da 10 e 30 mg
- Bambini di età > 3 mm
- 1.5 mg/kg dose, ogni 8 ore per 5 gg
- Granuli aggiunti al cibo, dispersi in un bicchiere d'acqua o nel biberon

Vaccini anti-Rotavirus

Profili dei prodotti

Azienda / Nome commerciale	Dose	Derivazione	Investimento stimato (\$)
-------------------------------	------	-------------	------------------------------

Merck RotaTeq™	3 dosi	Ceppo Bovino Pentavalente	900M
---------------------------------	--------	------------------------------	------

GSK Rotarix™	2 dosi	Ceppo Umano Monovalente	500M
-------------------------------	--------	----------------------------	------



Science, 24 September 2004

European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Evidence-Based Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe: Executive Summary

*Timo Vesikari, †Pierre Van Damme, ‡Carlo Giaquinto, §Jim Gray, ||Jacek Mrukowicz, ¶Ron Dagan, #Alfredo Guarino, **Hania Szajewska, and ††Vytautas Usonis, Expert Working Group

Recommendation 1: It is recommended that RV vaccination should be offered to all healthy infants in Europe (high-quality data; net benefit; strong recommendation; 1A).

Recommendation 2: Both RV vaccines licensed for use in Europe can be administered separately or concomitantly with inactivated, injectable childhood vaccines. Rotavirus vaccination can be integrated into the majority of European vaccination schedules (high-quality data; net benefit; strong recommendation; 1C+).

Recommendation 3: In European countries where oral poliovirus vaccine is still in use, concomitant administration with RV vaccine is not suggested (low-quality data; no clear net benefit; weak strength recommendation; 2B).

Recommendation 4: It is recommended that the first dose of RV vaccine should be given between the age of 6 and 12 weeks, and the full schedule (Rotarix 2 doses; RotaTeq 3 doses) should be completed by the age of 6 months (high-quality data; net benefit; strong recommendation; 1A).

Recommendation 5: It is suggested that for some special populations of infants—premature infants or those with HIV infection—RV vaccination may be considered at calendar age according to recommendations for healthy infants, at the discretion of the physician (low-quality data; less certain of the magnitude of benefit; very weak strength recommendation; 2C).

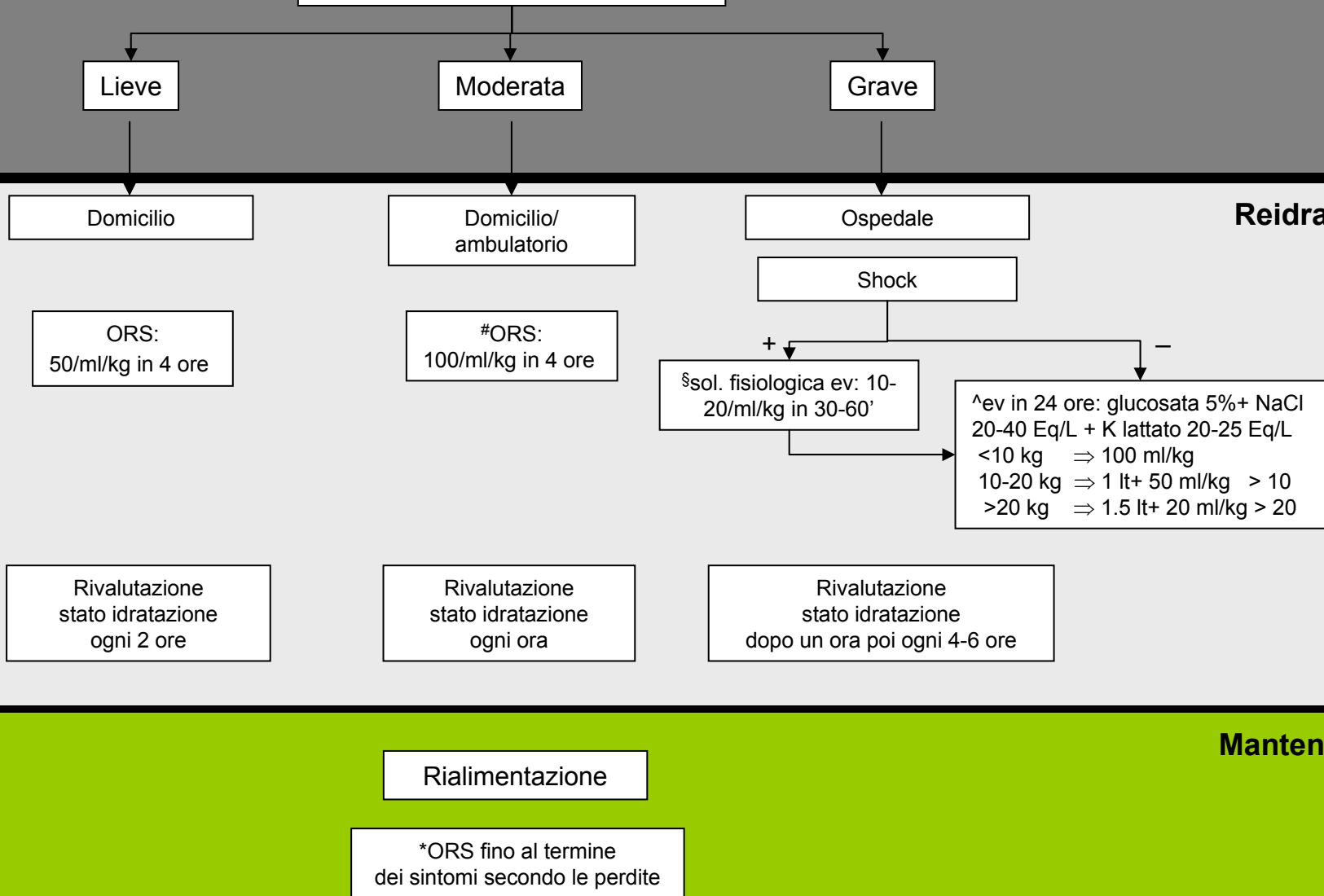
Recommendation 6: For infants with severe immunodeficiency, RV vaccination is not recommended (low-quality data; no clear net benefit; strong recommendation; 1C).

Recommendation 7: It is recommended that continued monitoring for serious adverse events should be in place for RV vaccination (high-quality data; net benefit; strong recommendation; 1C+).

Valutazione stato di disidratazione

Reidratazione

Mantenimento



Somministrare con sondino nasogastico in caso di rifiuto per os. .

§ Se la prima infusione non è sufficiente a correggere lo shock, l'infusione può essere ripetuta. La mancata risoluzione della sintomatologia dopo la seconda infusione impone di riconsiderare la diagnosi (shock endotossico o cardiogeno) e quindi mettere in atto altre misure.

^ Correzione del 50% dell'e e perdite nelle prime 6 ore ed il 50% nelle successive 18 ore. In caso di disidratazione ipernatriemica la correzione deve avvenire con le seguenti modalità: 1/3 nelle prime 24 ore e 2/3 nelle successive 48 ore.