



PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Strategie "evidence based" per il controllo della febbre

Raccomandazioni sulla terapia sostitutiva
dell'allergia al latte

Olio d'oliva e medicina preventiva

Linee guida italiane sulla gestione delle
faringotonsilliti in età pediatrica

XXIV Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria
Preventiva e Sociale

BAMBINI DI VETRO

12 - 15 Settembre
2012
Grand Hotel Vanvitelli
Caserta



Presidenti Onorari

Armando Rubino
Francesco Tancredi

CONSIGLIO DIRETTIVO SIPPS

Presidente

Giuseppe Di Mauro

Vice Presidenti

Sergio Bernasconi
Alessandro Fiocchi

Consiglieri

Chiara Azzari
Alessandra Graziottin
Giuseppe Banderali
Giacomo Biasucci

Segretario

Susanna Esposito

Tesoriere

Nico Maria Sciolla

Revisore dei conti

Lorenzo Mariniello
Leo Venturelli

I bambini sono trasparenti e fragili, basta poco per romperli. Possiamo incollare i pezzi quando si spezzano, ma rimane comunque il segno, e le cicatrici sono sofferenze.

Quando fratture e incollature si susseguono troppo spesso essi possono perdere la trasparenza, non li vediamo più dentro e, diventati più fragili, riusciamo sempre meno ad impedire che si rompa il loro equilibrio. Dobbiamo maneggiarli con cura, sia fisicamente che psicologicamente, e dobbiamo pretendere che tutti facciano così. Abbiamo l'obbligo di aiutarli a rimanere trasparenti, dentro e fuori, come quando sono piccoli. Non basta prevenire le loro malattie fisiche e psichiche, oggi sono forse più pericolose quelle sociali, quelle relazionali e quelle dell'anima. Dobbiamo proteggerli e insegnar loro a proteggersi, dargli il tempo di crescere fino ad essere indipendenti, sicuri e autonomi. Un bambino è di vetro, ma non è un soprammobile, da esporre come un trofeo; è piuttosto qualcosa di prezioso, di eccezionale e di unico a cui dobbiamo rispetto e nel quale dobbiamo far crescere la dignità.

Segreteria Organizzativa



iDea congress
Via della Farnesina, 224
00135 Roma
Tel. 06 36381573
Fax 06 36307682
E-mail: info@ideacpa.com
www.ideacpa.com





Editoriale

Cari Amici,
è con grande piacere che Vi presentiamo la nuova rivista della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale. Un "fiocco rosa" che non poteva essere esposto in un momento più propizio. La recente proposta nell'ambito della bozza di Riordino delle cure primarie presentata dai Direttori Generali degli Assessorati Regionali alla Sanità, secondo cui la pediatria perderebbe la gestione dei bambini al di sopra dei 6 anni di età, ha, infatti, avuto senz'altro un merito: suscitare una levata di scudi generalizzata a difesa del ruolo del pediatra di famiglia. Genitori, mondo accademico, mondo ospedaliero e la stessa medicina di base, che avrebbe dovuto prendersi carico della quota di minori nella fascia 7-14 anni, sono concordi nel ritenere che il modello di assistenza ai bambini vigente nel nostro paese rappresenti un fiore all'occhiello della sanità italiana, apprezzato anche all'estero. I pediatri italiani sono tra gli specialisti più preparati tra i discepoli di Ippocrate, una preparazione che rappresenta un baluardo nella difesa di quella che è la parte più preziosa di una collettività, perché ne rappresenta il futuro. L'elevato profilo professionale che caratterizza la nostra specialità non è casuale, ma il frutto di un insegnamento ai più alti livelli da parte delle scuole di specialità e di un costante aggiornamento medico, reso possibile anche dallo sforzo da parte delle società scientifiche nell'offerta di una formazione continua di qualità. La SIPPS si distingue in questo senso per la sua vocazione non solo alla trasmissione e allo scambio tra i soci di informazioni "tecniche", ma anche per l'attenzione al "mondo", nelle sue diverse sfaccettature, in cui il pediatra si trova a svolgere la sua delicata professione.

È proprio nel nome di questa "mission" che la nostra Società propone il rinnovamento della rivista che state leggendo. Abbiamo ritenuto utile offrire ai nostri associati uno strumento di informazione che desse voce in modo più organico e strutturato ai diversi ambiti in cui opera la SIPPS, attraverso nuove rubriche e una nuova veste grafica.

Un mezzo che unisce la cultura scientifica a quella umanistica nel senso più ampio, mettendo nero su bianco quella che è l'essenza stessa del pediatra, medico a tutto tondo. Questo rinnovato strumento di aggiornamento è pensato per tutti noi: ogni vostro contributo risulta, quindi, prezioso per una diffusione sempre più efficace di nozioni e per uno scambio di esperienze, nell'ottica di una dialettica importante per la costante crescita professionale.

Proprio pensando al futuro, uno spazio è dedicato anche ai giovani, specializzandi e già specializzati, nell'intento di promuovere un dialogo costruttivo e proficuo per la società scientifica nel suo insieme.

Non ci resta che augurarvi una buona lettura esortandovi a inviarci i vostri suggerimenti e consigli.

A tutti voi i più cordiali saluti.

Dr. Giuseppe Di Mauro
Presidente SIPPS

Dr. Guido Brusoni
Direttore Responsabile



PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PRESIDENTE

Giusepper Di Mauro

VICE PRESIDENTI

Sergio Bernasconi
Alessandro Fiocchi

CONSIGLIERI

Chiara Azzari
Giuseppe Banderali
Giacomo Biasucci
Alessandra Graziottin

SEGRETARIO

Susanna Esposito

TESORIERE

Nico Sciolla

REVISORI DEI CONTI

Lorenzo Mariniello
Leo Venturelli

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

DIRETTORE RESPONSABILE

Guido Brusoni

DIRETTORE

Giuseppe Di Mauro

COMITATO EDITORIALE

Chiara Azzari
Giuseppe Di Mauro
Sergio Bernasconi
Giuseppe Banderali
Giacomo Biasucci
Susanna Esposito
Luigi Falco
Alessandro Fiocchi
Alessandra Graziottin
Nico Sciolla
Lorenzo Mariniello
Leo Venturelli

AGORÀ

4

REVIEW

Strategie "evidence based" per il controllo della febbre

6

ESPERIENZE

Adesione alle vaccinazioni in alcuni consultori pediatrici di Milano

14

CASO CLINICO

Italia, paese d'immigrazione in un mondo di migranti:
la prevenzione dell'epatite A in età pediatrica

18

APPROFONDIMENTI

Raccomandazioni sulla terapia sostitutiva dell'allergia al latte:
come è cambiata la situazione italiana

22

Olio d'oliva e medicina preventiva dalla leggenda alle evidenze
scientifiche

27

DOCUMENTI

Linee Guida Italiane per la gestione della faringotonsillite in età
pediatrica: sintesi e commento

34

SPAZIO GIOVANI

Gli specializzandi chiedono alla SIPPS più visibilità per crescere

40

La Società Scientifica sposa le richieste dei giovani medici

41

Editore

Sintesi InfoMedica S.r.l.

Redazione

redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

Marketing e vendite

Marika Calò
m.calò@sintesiinfomedica.it

Stampa

Grafica Esseo Team - Via R. Boscovich 14
20124 Milano - Italia

Norme per gli autori

1. **Pediatria Preventiva & Sociale - Organo della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale**

è una rivista che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori scientifici originali inerenti il tema della Medicina Pediatrica, in particolare sotto l'aspetto della prevenzione e dell'impatto sociale.

2. I lavori debbono essere inviati tramite e-mail alla Redazione della Rivista, corredati di titolo del lavoro (in italiano e in inglese), di riassunto (in italiano e in inglese), parole chiave (nelle due lingue), didascalie delle tabelle e delle figure. Nella prima pagina devono comparire: il titolo, nome e cognome degli Autori per esteso e l'Istituto o Ente di appartenenza, il nome e il recapito telefonico e postale dell'Autore cui sono destinate le bozze e la corrispondenza, le parole chiave e il riassunto in italiano e in inglese. Nella seconda e successive il testo dell'articolo. La bibliografia e le didascalie di tabelle e figure devono essere in calce all'articolo. Le immagini e le tabelle devono essere fornite a parte su supporto cartaceo e su file. Ciascun lavoro nella sua esposizione deve seguire i seguenti criteri: 1) introduzione; 2) materiale e metodo; 3) risultati; 4) discussione e/o conclusione. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte compresi iconografia, bibliografia e riassunto (una pagina corrisponde circa a 5.000 battute spazi inclusi). Legenda di tabelle e figure a parte. Il riassunto e il summary (in lingua inglese) non devono superare le 250 parole ciascuno.

3. Gli articoli devono essere accompagnati da una richiesta di pubblicazione e dalla seguente dichiarazione firmata dagli autori: "L'articolo non è stato inviato ad alcuna altra rivista, né è stato accettato altrove per la pubblicazione e il contenuto risulta conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca".

Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

4. Particolarmente curata dovrà essere la bibliografia che deve comprendere tutte, ed esclusivamente, le voci richiamate nel testo che devono essere numerate e riportate secondo l'ordine di citazione. Devono comparire i cognomi dei primi 6 autori; per i lavori con un numero superiore di autori il cognome dei primi 3 sarà seguito dalla dicitura "et al."; seguiranno nell'ordine: cognome dell'Autore ed iniziale del nome, titolo dell'articolo, titolo della Rivista secondo l'abbreviazione in uso e conforme ad Index medicus, l'anno, il volume, la pagina iniziale e quella finale con numeri abbreviati (per es.: 1023-5 oppure 1023-31). Non utilizzare carattere corsivo, grassetto, sottolineato o tutto maiuscolo.

Per articoli:

- You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4
- Goate AM, Haynes AR, Owen MJ, Farrall M, James LA, Lay LY, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on line chromosome 21. *Lancet* 1989; 1: 352-5

Per libri:

- Taussig MJ. *Processes in pathology and microbiology*. Second Edition. Oxford: Blackwell, 1984

Per capitoli di libri o atti di Congressi:

- Kuritzke JF. Some epidemiologic features compatible with an infectious origin for multiple sclerosis. In Burdzy K, Kallos P eds. *Pathogenesis and etiology of demyelinating diseases*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72

5. I riferimenti della bibliografia nel testo devono essere attuati con un numero arabo tra parentesi tonde non ad apice; quando gli autori devono essere citati nel testo, i loro nomi vanno riportati per esteso nel caso che non siano più di 2, altrimenti si ricorre dopo il primo nome alla dizione: et al. seguiti dal corrispondente numero.

6. I dattiloscritti devono essere corredati (per facilitare la pubblicazione) da supporto elettronico che deve rispettare i seguenti programmi:

- su sistema operativo Windows: Word salvato in a) formato Word per Windows 8.0 o inferiori; b) formato Word Mac 5.1 o inferiori; c) formato Word Perfect 5.0
- su sistema operativo Macintosh: a) Word 5.1 o inferiori; b) Xpress 3.31; Xpress Passport 4.0 o inferiori

7. Illustrazioni (supporto cartaceo): fotografie, disegni, grafici, diagrammi devono essere inviati in formato cartaceo con dimensioni minime di 10x15 cm (formato cartolina). Ogni fotografia va segnata a matita sul retro con numero progressivo, nome dell'autore principale e verso (alto e basso accompagnato da una freccia).

8. Illustrazioni (supporto informatico): file allegato ad e-mail, dischetto o CD formattati PC o MAC. Per fotografie, disegni, grafici, diagrammi:

- risoluzione almeno 300 dpi, formato JPEG, Tiff, eps
 - risoluzione almeno 800 dpi per il formato bmp
- Le immagini vanno salvate come singolo file.

9. Gli Autori hanno diritto al file formato "pdf" del loro articolo pubblicato. Per eventuali altri ordini di estratti potranno contattare direttamente l'Editore, che fornirà informazioni e costi.

10. I lavori devono essere indirizzati a:

Dr.ssa Giorgia Camera

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

Sintesi InfoMedica

Via G. Ripamonti, 89 - 20141 Milano

Tel. +39 02 56665.1 - Fax +39 02 97374301

E-mail: redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

L'ITALIAN PUBLIC AFFAIRS AWARD ASSEGNATO ALLA SIPPS PER LA CAMPAGNA "MIVOGLIOBENE"

La Società italiana di pediatria preventiva e sociale, affiliata alla Società italiana di pediatria (Sip), è stata insignita del titolo di eccellenza 2011 dall'Italian Public Affairs Award, nella categoria società e associazioni scientifiche, per il progetto di prevenzione primaria dell'obesità infantile "MiVoglioBene". Il dottor Giuseppe Di Mauro, presidente della Sipps, ha ritirato il prestigioso premio in occasione della cerimonia di consegna tenutasi nella sala Capitolare del Senato. L'Italian Public Affairs Award ha come obiettivo quello di evidenziare i successi e promuovere le best practices in tutta la comunità italiana ed internazionale dei Public Affairs, attraverso il riconoscimento ad organizzazioni, reports e campagne attive nello sviluppo delle tematiche inerenti il settore della sanità e della salute. Tempestività, efficacia, completezza dati e rilevanza socio-sanitaria sono alcuni dei criteri di valutazione del progetto "MiVoglioBene", che è stato premiato dalla giuria dei Public Affairs Award nella categoria società e associazioni scientifiche. «Sono onorato di ricevere questo importante riconoscimento, in qualità di presidente della Società italiana di pediatria preventiva e sociale – ha dichiarato Di Mauro. È per noi motivo di orgoglio che la Public Affairs Association abbia giudicato e apprezzato la validità scientifica di un importante progetto di preven-

zione primaria, qual è "MiVoglioBene". L'iniziativa è stata ideata e sviluppata dai pediatri della Sipps, nell'ambito del protocollo d'intesa siglato tra il presidente della Società italiana di pediatria, Alberto Ugazio, e il ministro della Salute del precedente governo, professor Ferruccio Fazio. Il piano di lavoro prevede il coinvolgimento di migliaia di pediatri in tutta Italia e ha lo scopo di verificare se l'attività di sensibilizzazione dei genitori attuata dal pediatra di famiglia attraverso dieci azioni preventive sarà efficace nel ridurre la prevalenza di eccesso ponderale a 6 anni. Le azioni saranno messe in atto a partire dalla nascita e per tutti i primi 6 anni di vita.

"BAMBINI DI VETRO" TITOLO-GUIDA DEL XXIV CONGRESSO NAZIONALE SIPPS A CASERTA DAL 12 AL 15 SETTEMBRE 2012

Il XXIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale si terrà dal 12 al 15 settembre 2012 nella splendida cornice del Grand Hotel Vanvitelli di Caserta. "Bambini di vetro" è il titolo-guida dell'importante kermesse scientifica che riunisce il gotha della pediatria italiana. «I bambini sono trasparenti e fragili, basta poco per romperli», dice Giuseppe Di Mauro, Presidente SIPPS nella brochure di annuncio del meeting. «Possiamo incollare i pezzi quando si spezzano, ma rimane comunque il segno, e le cicatrici sono sofferenze. Quando fratture e incollature si susseguono troppo spesso essi possono perdere la trasparenza, non li vediamo più dentro e, diventati più fragili, riusciamo sempre meno ad impedire che si rompa il loro equilibrio». Non basta prevenire le loro malattie fisiche e psichiche, perché oggi sono ugualmente pericolose, se non di più, anche quelle sociali, quelle relazionali. Emerge dunque un ruolo cruciale del pediatra, spesso lasciato in secondo piano, che va oltre quello del clinico.

Un ruolo che va di pari passo con una nuova consapevolezza: quella che un bambino potrà essere "di vetro", ma non è un soprammobile. «È piuttosto qualcosa di prezioso, di eccezionale e di unico a cui dobbiamo rispetto e nel quale dobbiamo far crescere la dignità», sottolinea il presidente SIPPS. Il Congresso Nazionale sarà pertanto l'occasione per una puntualizzazione delle conoscenze che andranno oltre gli aspetti tecnico-scientifici. L'appuntamento è quindi a settembre "all'ombra" della Reggia, capolavoro vanvitelliano.

AL VIA LA CAMPAGNA DI DIABETE ITALIA: "CHI HA IL DIABETE NON CORRE DA SOLO"



Mantenere alta l'attenzione sul diabete per tutto l'anno, veicolando due messaggi chiari: il diabete è un percorso, da fare non da soli ma insieme a tutta la collettività, famiglia, affetti, istituzioni, presidi sanitari. È il fulcro della campagna di comunicazione sociale "Chi ha il diabete non corre da solo", realizzata, sotto il patrocinio del ministero della Salute, da Diabete Italia l'organizzazione che nel nostro paese rappresenta il mondo del diabete. «I dati Istat evidenziano come il numero delle persone con diabete nell'ultimo decennio sia cresciuto del 33%: da 2.250.000 a 3.000.000, un aumento pari al 33%», riferisce nell'incontro di presentazione della campagna



Umberto Valentini, presidente di Diabete Italia. Mentre nel 2002 era il 3,9% degli italiani a soffrire di questa malattia, nel 2010 la percentuale è salita al 4,9; contestualmente è cresciuta anche la popolazione, passata da 57,3 a poco più di 60 milioni di abitanti. A questi vanno aggiunte inoltre quasi 1 milione di persone che hanno il diabete senza saperlo e che alzano la percentuale stimata per il nostro paese a circa il 6%. «È alla luce di questi dati che Diabete Italia, in sintonia con l'International Diabetes Federation (IDF) e il Ministero della Salute, promuove una campagna di comunicazione che nel corso del 2012 si propone di sensibilizzare le istituzioni e l'opinione pubblica sull'importanza sociale della malattia, ma soprattutto comunicare che la persona con diabete oggi non è lasciata sola ad affrontare questa condizione e può aspirare a vivere una vita attiva, sempre più vicina alla normalità» dice Valentini. La campagna di sensibilizzazione viene realizzata tramite varie iniziative: uno spot veicolato attraverso spazi gratuiti concessi dagli editori su radio, televisioni, tv degli aeroporti e metropolitane, sale cinematografiche e, in forma di annuncio, sulla carta stampata; la distribuzione di materiali informativi a cura delle associazioni di volontariato, nelle strutture diabetologiche, negli ospedali; un'attività di sensibilizzazione dei media in modo da raggiungere capillarmente la popolazione, sana e con diabete; l'attivazione di un'apposita sezione sul sito di Diabete Italia (www.diabeteitalia.it)».

NASCITE PREMATURE: RICERCA INTERNAZIONALE CONFERMA LA SCARSA CONOSCENZA DEI FATTORI DI RISCHIO E DELLE COMPLICANZE

La maggior parte delle mamme ignora i problemi connessi alla prematurità, le sue cause e le sue possibili conseguenze e talvolta anche la loro stessa esistenza.

È quanto emerge dai risultati di un sondaggio, condotto dall'Istituto di ricerca internazionale P/S/L Research e commissionata da Abbott su 1.300 mamme e future mamme in 13 paesi nel mondo, tra cui l'Italia. L'obiettivo principale è stato quello di valutare la comprensione e la consapevolezza della prematurità in generale, le problematiche e i rischi ad essa associati. Oltre i due terzi delle intervistate non conosce l'incidenza dei parti prematuri e il 42% delle madri nel mondo sottostima questo dato, ritenendolo molto inferiore rispetto al dato reale pari al 10%. Le mamme italiane, al contrario, risultano essere le più informate sul tema: solo il 17% dichiara di non conoscere l'incidenza dei parti prematuri e l'età gestazionale del neonato pretermine. Un aspetto merita particolare attenzione. Molti bambini prematuri sono soggetti ad una fase di insufficienza respiratoria soprattutto nelle prime ore di vita. La causa principale di gravi infezioni dell'apparato respiratorio è il virus respiratorio sinciziale (VRS) per il quale esistono efficaci strategie di prevenzione. Il numero dei neonati pretermine con infezioni respiratorie è doppio rispetto al numero dei neonati a termine, ma il 40% delle mamme con neonati prematuri non sa quali misure preventive possono essere adottate per proteggere i bambini da questo tipo di infezioni. «Il neonato prematuro presenta una "immaturità" della maggior parte degli organi ed apparati per cui incontra quasi inevitabilmente notevoli difficoltà ad espletare tutte le funzioni necessarie alla vita autonoma al di fuori del grembo materno – dichiara il Prof. Paolo Giliberti, Presidente della Società Italiana di Neonatologia. È fondamentale, quindi, che i genitori vengano prontamente e correttamente



informati sui rischi correlati alle possibili complicanze ed è necessario offrire loro sostegno per aiutarli ad affrontare nel migliore dei modi anche il delicato momento del ritorno a casa».

MALATTIE RARE: UN NUOVO PORTALE DEDICATO AI MALATI



Nei giorni scorsi è stato lanciato un nuovo portale dedicato alle malattie rare. Promosso da Cittadinanzattiva attraverso il Tribunale per i diritti del malato e il Coordinamento nazionale Associazioni Malati Cronici, il sito ha lo scopo di aiutare il malato e le persone interessate alle malattie rare a districarsi tra la grande quantità di fonti, siti e notizie riguardanti malattie e tumori rari. Il portale fornisce informazioni sulle malattie rare, sulla loro diffusione e sui numeri regionali. Inoltre, contiene schede sintetiche sui principali spazi internet delle istituzioni e associazioni che si occupano di patologie rare. All'interno si possono trovare indicazioni sul percorso da compiere per ricevere una diagnosi corretta, sui farmaci orfani (destinati alla cura delle malattie rare), sui centri di riferimento della propria Regione. Infine, sono presenti informazioni su come ottenere l'invalidità civile, i permessi lavorativi, l'esenzione dai ticket sulle prestazioni sanitarie e le differenze che esistono da Regione a Regione. L'indirizzo è <http://www.malattierare.cittadinanzattiva.it/>



Strategie “evidence based” per il controllo della febbre

Giuseppe Di Mauro

Pediatra di famiglia, Presidente Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

Lorenzo Mariniello

Pediatra di famiglia, Componente Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

Dora Di Mauro

Scuola di Specializzazione in Pediatria Università degli Studi di Parma

La febbre rappresenta uno dei più frequenti problemi clinici in pediatria e determina oltre il 90% di richieste di visite a domicilio e tra il 20 e il 30% delle visite in Pronto Soccorso pediatrico (1). A fronte della rilevanza numerica della problematica esistono ancora dubbi sulla gestione ottimale di questa condizione, soprattutto sull'uso degli antipiretici. Vale, pertanto, la pena puntualizzare le conoscenze in questo ambito per chiarire le “aree grigie” nella cura di questo sintomo.

La febbre è uno dei più frequenti indicatori di malattia. I genitori, in ansia per la malattia del bambino, spesso identificano la febbre con la stessa malattia e richiedono una lotta contro di essa, piuttosto che contro la causa che la sta determinando. In realtà la febbre è il sintomo di tante malattie diverse. Spetta al pediatra ristabilire la realtà sfatando i pregiudizi e chiarendo i corretti

rapporti tra i diversi sintomi e segni (2). La febbre è definita come un incremento della temperatura corporea centrale al di sopra dei limiti di normalità, in seguito all'aumentata concentrazione di prostaglandine E2 (PGE2) in specifiche aree cerebrali (3).

Tali limiti possono presentare variabilità individuali e si modificano secondo un ritmo circadiano. Inoltre, la misurazione della temperatura centrale (idealmente la temperatura del sangue nell'area ipotalamica) non è routinariamente misurabile. È più utile riferirsi alla definizione pratica fornita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità che individua come temperatura centrale normale

quella compresa fra 36,5° e 37,5°C (4). Dunque vi sono ampie oscillazioni circadiane indipendenti dalla temperatura ambientale. Tale regolazione è assicurata dal centro termoregolatore situato nella regione anteriore dell'ipotalamo tramite 2 meccanismi:

- perdita di calore in periferia tramite vasodilatazione-vasocostrizione
- produzione di calore nel fegato e nei muscoli striati.

La febbre va distinta dalla condizione di ipertermia, nella quale l'aumento di temperatura è dovuto ad un accumulo di calore di origine esogena (colpo di calore) o endogena (per esempio, sforzo fisico intenso).

Figura 1- Meccanismo fisiopatologico della febbre

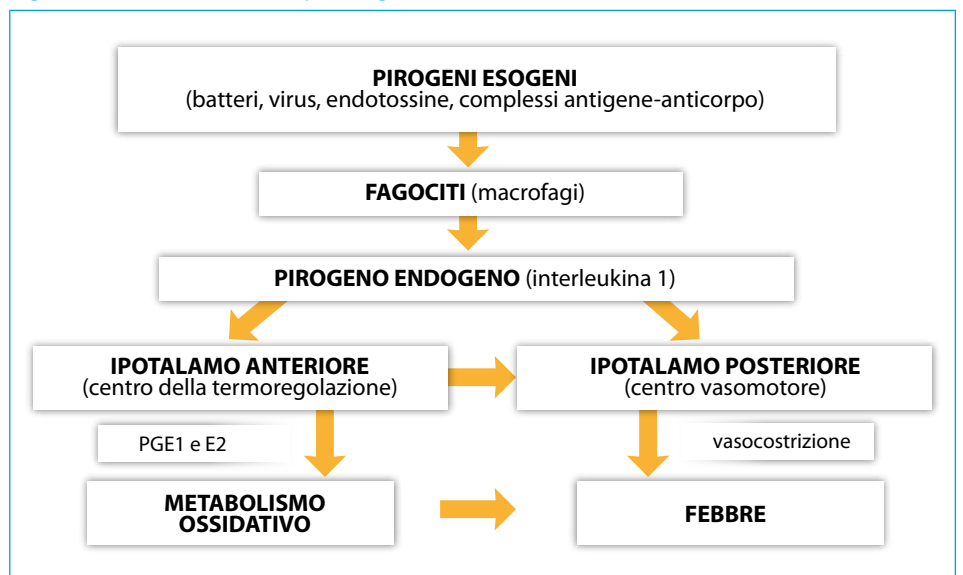


Tabella 1. Pro e contro dei vari termometri

Tipo di termometro	Vantaggi	Svantaggi	Note
A mercurio	Facile lettura. Basso costo.	È fragile, la colonnina di mercurio può frantumarsi. Non può essere ritarato. Quello classico (non prismatico) necessita di diversi minuti prima di una lettura stabilizzata del valore della temperatura. Il mercurio è tossico.	Nel 2010 è stato ritirato dal commercio in base alla normativa europea per motivi di tossicità.
Elettronico	Elevata affidabilità e basso costo. Breve tempo di permanenza nella sede di rilevazione (1-2 minuti). Dotati di allarme acustico alla fine della rilevazione.	La pila può esaurirsi. Non può essere controllata la taratura facilmente.	Da preferire i modelli con asta flessibile per ragioni di sicurezza. Il tipo incorporato nel ciuccio non è affidabile.
A striscia reattiva	Semplice impiego. Infrangibile. Non tossico.	Scarsa accuratezza e riproducibilità.	Risulta più affidabile il giudizio della madre con il semplice tocco della mano.
A raggi infrarossi	Estrema brevità della rilevazione (pochi secondi). Limitatamente a quelli non di contatto con la pelle, non è necessario disinfettare il termometro o di destinarne uno a ciascun paziente.	Assenza di standardizzazione fra i diversi modelli. Possibilità di taratura non precisa. Difficoltà di posizionamento per alcuni tipi (auricolare). Criticità della distanza di rilevamento in quelli a distanza.	La misurazione auricolare può dare risultati precisi e riproducibili in mani esperte, ad esempio in ambiente ospedaliero; tuttavia è poco affidabile se utilizzata dai genitori.

La figura 1 chiarisce il meccanismo fisiopatologico a monte del rialzo febbrile. La febbre è la conseguenza dell'azione di numerose sostanze denominate pirogeni esogeni. Fra queste le più frequentemente in causa sono i prodotti virali e batterici, ma anche quelli fungini e protozoari nonché alcuni farmaci, ormoni, prodotti tumorali, complessi antigeni-anticorpo, sali biliari, fattori del complemento. Queste sostanze non agiscono direttamente sul centro termoregolatore, ma su alcune cellule dell'organismo, soprattutto macrofagi e monociti, ma anche cellule endoteliali, cheratinociti e astrociti cerebrali inducendo la sintesi di citochine (pirogeni endogeni). Il più potente pirogeno endogeno è l'interleukina 1 (IL-1), ma è implicato anche il fattore di necrosi tumorale (TNF), gli interferoni e l'interleukina 6. I pirogeni endogeni raggiungono col sangue i neuroni del centro termoregolatore determinando la febbre tramite l'induzione della sintesi di prostaglandine E2 (PGE2) a partire dall'acido arachidonico sotto l'azione della ciclossigenasi. Le PGE2 aumenta-

no il livello del termostato ipotalamico attraverso un'azione mediata dall'AMP ciclico. La febbre insorge in seguito a riduzione delle perdite di calore periferico (vasocostrizione con sensazione di freddo) e ad aumento della produzione di calore che si accompagna a brivido e pelle d'oca. In seguito all'azione di antipiretici o al superamento della malattia, la febbre scompare per vasodilatazione e riduzione della produzione di calore: il soggetto ha caldo e suda (2). I farmaci antipiretici agiscono tramite l'inibizione reversibile (ibuprofene, paracetamolo) o irreversibile (acido acetilsalicilico) della ciclossigenasi impedendo all'interleukina 1 di aumentare la sintesi delle prostaglandine. Ciò riporta la regolazione del termostato ipotalamico a livelli normali. Per quanto attiene la misurazione ottimale della febbre, le più recenti linee guida raccomandano l'utilizzo di termometri elettronici ascellari per la rilevazione della temperatura corporea a domicilio (tabella 1). Raccomandazione analoga vale anche in ambito ospedaliero per i bambini di età fino a 4 setti-

mane; oltre questa età può essere rilevata anche la temperatura timpanica mediante termometro a infrarossi. Da evitare la rilevazione orale e quella rettale al di sotto dei 5 anni di età a causa dell'invasività e del disagio provocato (5). Stabilito che il bambino è in stato febbrile, quando è corretto ricorrere agli antipiretici? Dobbiamo sottostare alla richiesta dei genitori di combattere la febbre? Vi sono evidenze a favore e contro tale decisione.

- La febbre non è una malattia, ma una reazione di difesa (così come la tosse e lo starnuto) del nostro organismo quando viene aggredito dall'esterno (6). Numerosi studi hanno dimostrato che l'aumento della temperatura corporea diminuisce la replicazione batterica nell'organismo. La febbre può avere un effetto positivo in caso di infezioni invasive severe (porpora infettiva, setticemia) ed è stato inoltre osservato un aumento di mortalità nei casi di infezioni gravi non febbrili (7-11). Inoltre alcune pubblicazioni

scientifiche asseriscono che l'uso di antipiretici può ritardare la risoluzione di alcune infezioni virali (12-14).

- Molte azioni dell'IL1 che si esplicano attraverso la sintesi delle prostaglandine (attivazione delle piastrine, azione sulla proteolisi e glicogenolisi muscolare al fine di fornire materiale energetico, mobilizzazione dei lipidi, liberazione di ACTH, d'insulina dal pancreas e di cortisolo e catecolamine dal surrene) possono essere bloccate dall'antipiretico.
- La risposta immunitaria è stimolata dall'aumento della temperatura, in particolare quando la febbre sale si ha attivazione delle cellule T e della mitogenesi. L'IL1 attiva le cellule T, facilita la liberazione di IL2 e promuove la proliferazione di cellule B.
- Il trattamento della febbre può occultare una sintomatologia poco chiara come espressione di batteriemia, infezione urinaria, meningite (nasconderla può essere controproducente).
- La febbre può associarsi a convulsioni febbrili che, per quanto benigne, allarmano la famiglia. Non vi sono studi che dimostrino che il trattamento precoce della febbre diminuisca il rischio di convulsione.



- La febbre provoca malessere, mentre la defervescenza farmacologica migliora le condizioni generali del bambino e la sua possibilità di alimentarsi (2).

In definitiva, pur tenendo in debito conto che la febbre esplica un ruolo protettivo agendo sulla risposta immunitaria e sulla mobilizzazione dei nutrienti, la defervescenza migliora talmente le condizioni soggettive che è difficile negare la terapia.

Le linee guida del National Institute for Health and Clinical Excellence (15) indicano che gli antipiretici non dovrebbero essere impiegati routinariamente nella gestione del bambino febbrile, ma essere limitati ai casi con evidente malessere generale del bambino.

La febbre si può accompagnare a disturbi importanti (riduzione della vigilanza e dell'appetito, delle attività sociali, presenza di cefalea, cambiamenti di umore, ecc.) la cui risoluzione giustifica l'utilizzo dei farmaci antipiretici. Tali farmaci non debbono essere impiegati per il trattamento dell'ipertermia, condizione non legata alla elevazione centrale della temperatura corporea per l'azione di pirogeni endogeni, ma ad altri meccanismi che agiscono al di fuori del centro ipotalamico e sui quali tali farmaci non agiscono. In questi casi per ridurre la temperatura corporea sono utili i mezzi fisici (5).

I metodi fisici come i bagni freddi o tiepidi, o le spugnature, invece, non sono consigliabili per il controllo della febbre da infezione o infiammazione. Infatti, il salire della febbre dà al malato una sensazione spiacevole di freddo e brividi. Se si cerca di raffreddare con spugnature il corpo del bambino febbrile, il suo "termostato" cercherà di mantenere alta la temperatura, quindi farà aumentare i brividi e la sensazione di freddo, e peggiorerà quello che noi vorremmo eliminare, cioè il malessere del paziente.



I farmaci antipiretici

Il problema a questo punto è quale farmaco antifebbrile scegliere. I farmaci con azione antipiretica sono il paracetamolo, l'acido acetilsalicilico (ASA) insieme agli altri antiinfiammatori non steroidei (FANS) ed i corticosteroidi, che agiscono attraverso differenti meccanismi d'azione (16).

L'acido acetilsalicilico è stato considerato fino agli anni 80-90 farmaco di scelta nel trattamento della febbre, ma è stato praticamente abbandonato per il rischio, anche se raro e limitato ai pazienti con influenza e varicella, di sindrome di Reye (17). L'aspirina può anche provocare sanguinamento gastrico, prolungamento del tempo di protrombina, inibizione dell'aggregazione piastrinica che persiste per tutta la durata di permanenza in circolo delle piastrine (il blocco della ciclossigenasi è irreversibile).

Gli steroidi sono caratterizzati da un basso rapporto tra effetti positivi e rischio di effetti collaterali, quando usati come antipiretici e inoltre comportano un possibile rischio di ritardare la diagnosi di patologie di varia origine, mascherandone sintomi e segni di esordio.

Tra i FANS, indometacina, naprossene sodico e diclofenac si associano a un rischio intermedio di effetti collaterali gravi a carico del tratto gastroenterinale superiore, laddove piroxicam comporta un rischio elevato (18). Per tale motivo questi farmaci non devono, quindi, essere impiegati come antipiretici nel bambino.

In definitiva, in età pediatrica i farmaci utilizzabili con finalità antipiretiche si riducono sostanzialmente a due, paracetamolo e ibuprofene (19).

Efficacia farmacologica

Per il paracetamolo e l'ibuprofene sono disponibili vari studi randomizzati e controllati e metanalisi che ne dimostrano efficacia e sicurezza quando usati come antifebbrili in ambito pediatrico. Se consideriamo come obiettivo terapeutico quello di migliorare le condizioni generali del bambino piuttosto che l'apiressia, il paracetamolo si distingue per una migliore azione sull'attività e sulla vigilanza (20). Paracetamolo è il farmaco da banco più utilizzato in assoluto per la riduzione della febbre nei bambini.

Tra gli studi che hanno documentato l'efficacia di paracetamolo è in particolare interessante uno studio randomizzato, controllato con placebo in doppio cieco, condotto dal gruppo di Gupta, in cui 210 bambini di età compresa tra 6 mesi e 6 anni, ricoverati in un reparto pediatrico per infezioni non complicate dell'apparato respiratorio, hanno ricevuto paracetamolo (15 mg/kg, n=103) o placebo (n=107) se la temperatura ascellare si dimostrava $\geq 37,6^{\circ}\text{C}$ (21). La tabella 2 riassume le caratteristiche principali del trial.

Non sono insorti effetti avversi clinici o farmacologici significativi nel corso dello studio e non è stata rilevata alcuna tossicità epatica, evidenziata da un movimento delle transaminasi.

Gli autori concludono affermando che il paracetamolo esplica un'efficace e

sicura attività antipiretica e assicura un rapido sollievo sintomatico nei bambini con malattia febbrile, senza prolungamento della durata della febbre.

Lo studio, in doppio cieco, a gruppi paralleli e randomizzato di Jean Marc Tréluyer dimostra l'efficacia di paracetamolo sia in dose di carico sia di mantenimento nella riduzione della temperatura corporea in situazione di ipressia (22). Le tabelle 3 e 4 ne riassumono i tratti salienti.

Un altro trial clinico randomizzato controllato in doppio cieco multicentrico su 301 bambini (3 mesi-12 anni) randomizzati a ricevere ibuprofene (10 mg/kg) o paracetamolo (15 mg/kg) non ha

riportato differenze significative nei 2 gruppi sulla riduzione della temperatura corporea a 4 e a 8 ore ($p=0,82$) (23).

Lo studio condotto dal gruppo di Erlewyn-Lajeunesse ha valutato una popolazione di 123 bambini presentatisi al pronto soccorso con temperatura timpanica $>38^{\circ}\text{C}$. I piccoli pazienti sono stati randomizzati a ricevere paracetamolo 15 mg/kg o ibuprofene 5 mg/kg o entrambi. Gli autori non hanno osservato differenze significative nella temperatura corporea a un'ora tra i bambini randomizzati ai due farmaci ($p=0,166$) (24).

Nello studio è stata riscontrata una significativa differenza nel senso di una maggiore riduzione della temperatura

Tabella 2. Elementi salienti dello studio di Gupta

Parametro		Paracetamolo (n=103)	Placebo (n=107)
Età (in mesi)		26,1 ± 16,9	27,1 ± 17,1
Peso (kg)		11,5 ± 3,1	11,8 ± 3,1
Durata della malattia (ore)		38,3 ± 21,8	41,4 ± 22,9
Durata della febbre (ore)		20,1 ± 12,4	21,7 ± 13,0
Temperatura all'arruolamento ($^{\circ}\text{C}$)		38,9 ± 0,9	38,8 ± 0,8
Miglioramento livello di attività	4 h	29 (28%)	4 (4%)
	6 h	62 (60%)	17 (16%)
Miglioramento stato di allerta	4 h	22 (21%)	4 (4%)
	6 h	60 (58%)	22 (21%)
Miglioramento del comfort	4 h	19 (18%)	9 (8%)
	6 h	38 (37%)	8 (7%)
Miglioramento dell'umore	4 h	11 (11%)	3 (3%)
	6 h	37 (36%)	13 (12%)
Miglioramento dell'appetito	4 h	7 (7%)	1 (1%)
	6 h	21 (20%)	1 (1%)
Miglioramento assunzione di liquidi	4 h	3 (3%)	2 (2%)
	6 h	23 (22%)	2 (2%)

Tabella 3. Studio di Tréluyer: dati clinici dei pazienti inclusi nell'analisi intention to treat

	Dose di carico 30 mg/kg	Dose di mantenimento 15 mg/kg
Età media in anni (DS)	3,22 (2,10)	2,89 (1,78)
Peso medio (DS) in kg	14,59 (4,87)	13,95 (4,16)
Sesso:		
femmine	27	24
maschi	31	38
Durata della febbre (ore)	20,1 ± 12,4	21,7 ± 13,0
Temperatura al basale ($^{\circ}\text{C}$) media (DS)	39,35 (0,24)	39,35 (0,28)

Tabella 4. Studio di Tréluyer: efficacia antipiretica di paracetamolo sia nella dose di carico sia in quella di mantenimento

	Tempo (min) per ottenere T<38,5°C	T (°C) minima	Riduzione massima di T (°C)	Tempo (min) per riduz. massima di T (°C)	Tasso di riduz T (°C/min)	Intervallo di tempo con T < 38,5°C (min)	N° di trattamenti modificanti la temperatura
15 mg/kg	139,4 ± 112,68	37,6 ± 0,6	1,76±0,59	161,0±63,08	0,012±0,006	200,76±117,62	16
30 mg/kg	110,71±94,32	37,1±0,8	2,27±0,72	190,10±80,64	0,014±0,009	255,23±87,86	6
Signific. statistica	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05

corporea nel gruppo di bambini che riceveva paracetamolo e ibuprofene combinati rispetto al trattamento singolo ($p=0,023$). È stato, però, suggerito che la combinazione di antipiretici potrebbe aumentare il rischio di sovradosaggio, a causa dei possibili errori posologici da parte dei familiari (25). L'uso combinato o alternato di ibuprofene e paracetamolo non è, pertanto, raccomandato (5).

Una metanalisi di 17 trial clinici condotti per valutare efficacia e sicurezza di paracetamolo e ibuprofene come antipiretici e analgesici, ha riscontrato un'efficacia antipiretica solo lievemente superiore per ibuprofene al dosaggio di 10 mg/kg rispetto a un dosaggio analogo di paracetamolo e nessuna differenza su attività antidolorifica e sicurezza tra i due preparati (26).

Per quanto riguarda ibuprofene, però, esistono studi che documentano un aumentato rischio di empiema toracico in corso di polmonite, di insufficienza renale in corso di diarrea e disidratazione e di complicanze infettive da streptococco in corso di varicella (27). Inoltre, è stato dimostrato che l'uso di ibuprofene in corso di malattia di Kawasaki inibisce l'effetto antiaggregante piastrinico dell'ASA (28). Questi studi, pur necessitando di ulteriori conferme, rappresentano un "warning" da tenere presente nella scelta terapeutica.

La stessa AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco, responsabile del controllo dei farmaci in Italia, ha pubblicato un documento ufficiale che mette in guardia contro i possibili, gravi effetti avversi degli antiinfiammatori non steroidei

(FANS) nel bambino, soprattutto di ibuprofene e ketoprofene (29). Nel documento, l'AIFA indica, per esempio, che il tasso delle segnalazioni di effetti avversi anche gravi per le confezioni pediatriche di ibuprofene è più che raddoppiato tra il 2005 e il 2010 (Raccomandazione WGP sull'uso di FANS nei bambini, novembre 2010).

Questo aumento di reazioni avverse con i FANS nel bambino, secondo l'AIFA, è da attribuirsi al consumo crescente che ha portato a un vero e proprio abuso dei FANS in pediatria e questo ha avuto come conseguenza un aumento del tasso di eventi avversi (per ogni 100.000 confezioni vendute nel 2010 si registrano 1,7 segnalazioni contro le 0,7 registrate nel 2005 per lo stesso numero di confezioni). Nessuna sorpresa allora che l'AIFA, in un altro documento ufficiale, asserisca che «Il paracetamolo è il farmaco analgesico antipiretico di prima scelta in pediatria».

Sicurezza dei farmaci antifebbrili

La sicurezza rappresenta, d'altronde, un capitolo centrale quando si parla di farmaci, che diventa ancor più im-

portante quando si tratta di pazienti nei primi anni di vita.

A tal proposito è particolarmente significativo lo studio condotto da Samuel Lesko su 27.065 bambini di età <2 anni con febbre trattati in ambulatori privati con paracetamolo 12 mg/kg/die, ibuprofene 5 mg/kg/die o ibuprofene 10 mg/kg/die (30).

L'obiettivo dello studio era valutare l'incidenza di effetti collaterali gravi, quali rischio di ospedalizzazione per sanguinamento gastrointestinale, insufficienza renale acuta, anafilassi, sindrome di Reye, asma, bronchiolite e vomito. L'autore ha rilevato che la necessità di ricovero per le condizioni considerate nelle 4 settimane dopo l'arruolamento era un'evenienza remota, dell'ordine dell'1,4% e non variava in funzione dell'antipiretico utilizzato. Va però notato che i tre casi di sanguinamento grave del tratto gastrointestinale verificatisi nello studio sono insorti in bambini trattati con ibuprofene.

Paracetamolo risulta, quindi, un farmaco sicuro. Recentemente, però, sono stati pubblicati studi che hanno puntato l'indice sul paracetamolo quale possibile fattore di rischio



per l'insorgenza di asma nei bambini quando usato dalla madre nei primi mesi della gravidanza o in età pediatrica precoce (31, 32). Lo studio condotto da Adrian Lowe ha, però, raggiunto conclusioni molto diverse e tranquillizzanti (33). Il trial prospettico di coorte ha voluto infatti determinare, in una popolazione di bambini ad elevato rischio di atopia, se l'uso del paracetamolo nei primi anni di vita sia effettivamente un fattore di rischio di asma, come prospettato da studi precedenti. Allo studio hanno partecipato 620 bambini, nati tra il 1990 e il 1994, con storia familiare di malattie allergiche. È stato documentato un utilizzo del paracetamolo in 18 occasioni, dalla nascita fino ai 2 anni di età, e i bambini sono stati seguiti fino all'età di 7 anni. Il paracetamolo è stato utilizzato nel 51% (295/575) dei bambini a 12 settimane di età e nel 97% (556/575) a 2 anni. L'80% (495/620) dei bambini tra i 6 e 7 anni è stato sottoposto a follow up, di questi il 30% (148) aveva l'asma. L'aumento della frequenza di utilizzo del paracetamolo era debolmente associato a un aumentato rischio di asma infantile (OR 1.18, IC 95% 1,00-1,39). Tuttavia, dopo aggiustamento per la frequenza d'infezioni respiratorie, quest'associazione sostanzialmente scompare (OR 1,08, IC 95% 0,91-1,29). L'uso del paracetamolo per cause non-respiratorie non si è associato con alcun rischio di asma (OR 0,95, IC 95% 0,81-1,12). Gli autori pertanto concludono affermando che, nei bambini con una storia familiare di malattie allergiche, nessuna associazione è stata trovata tra l'uso precoce del paracetamolo e il rischio di sviluppare successive malattie allergiche, dopo aggiustamento per la frequenza d'infezioni respiratorie o quando l'uso del paracetamolo è stato limitato a infezioni delle vie non respiratorie. Questi risultati suggeriscono che l'uso precoce del paracetamolo non aumenta il rischio di asma. Una con-

Tabella 5. Controindicazioni e precauzioni degli antipiretici

	Paracetamolo	FANS	Aspirina
Controindicazioni	Ipersensibilità al paracetamolo	Ipersensibilità ai FANS	Ipersensibilità all'aspirina
	Insufficienza epato-cellulare	Precedenti episodi di eruzioni cutanee, asma, shock anafilattico da FANS o aspirina	Precedenti episodi di eruzioni cutanee, asma, shock anafilattico da aspirina o FANS
		Insufficienza renale grave	Insufficienza renale grave
		Ulcera gastro-duodenale in evoluzione	Ulcera gastro-duodenale in evoluzione
		Insufficienza epatica grave	Insufficienza epatica grave
		Insufficienza cardiaca grave non controllata	Insufficienza cardiaca grave non controllata
		Lupus Eritematosus Sistemico (per l'ibuprofene)	Malattie a rischio emorragico costituzionali o acquisite
Precauzioni particolari		Da evitare in caso di varicella	Da evitare in caso di virus, quali varicella e sindromi influenzali
		Un'insufficienza renale funzionale può verificarsi in presenza di fattori di rischio, quale l'ipovolemia (diarrea, vomito) o di una malattia renale pre-esistente	Un'insufficienza renale funzionale può verificarsi in presenza di fattori di rischio, quale l'ipovolemia (diarrea, vomito) o di una malattia renale pre-esistente

siderazione importante, e conclusiva al momento, in questo contesto viene dal Pharmacovigilance Working Party della European Medicines Agency (EMA), che nel Monthly Report del 24 febbraio 2011 afferma: «Le evidenze disponibili non supportano una relazione causale tra paracetamolo e asma nei bambini dopo esposizione al farmaco durante la gravidanza o al suo uso in età pediatrica precoce» (34). La necrosi epatica acuta è un evento avverso potenzialmente fatale, dose-dipendente, che si può verificare in caso di overdosing di paracetamolo (5). L'intossicazione da paracetamolo si può verificare in seguito all'assunzione di una singola dose massiccia di natura accidentale o intenzionale. In alternativa quadri di epatotossicità si sono verificati anche in seguito alla somministrazione multipla di dosi eccessive (5). Alcuni autori hanno, però, rilevato che l'antipiretico/antidolorifico potrebbe indurre nei bambini un danno epatico acuto non solo in caso di overdosing, ma anche quando usato

a dosaggio standard (35, 36). Ha chiarito questo dubbio la recente metanalisi di Lavonas, che ha preso in esame gli studi presenti in Medline, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials in cui il paracetamolo è stato somministrato in popolazioni pediatriche definite per un periodo ≥ 24 ore a dosaggio terapeutico (≤ 75 mg/kg/die per os o endovena e ≤ 100 mg/kg/die per via rettale) (37). Sono stati analizzati 62 trial per un totale di 32.414 bambini. In nessun bambino (0%, IC 95% 0,000-0,009) sono stati rilevati segni e sintomi di epatopatia, o necessità di somministrare un antidoto o procedere a un trapianto di fegato. Eventi avversi a carico del fegato sono stati riscontrati in 10 bambini in tutto (0,031%, IC 95% 0,015-0,057). In 9 di 22 case-reports il punteggio di Naranjo (6-7) ha indicato paracetamolo come probabile causa di reazioni avverse epatiche evidenziate mediante innalzamento delle transaminasi, il cui significato clinico, però, resta non chiaro. Gli au-

tori concludono sostenendo che l'epatotossicità da paracetamolo usato con dosaggio in range terapeutico è un'evenienza estremamente rara, che interessa meno dello 0,01% dei bambini in cui si usa il farmaco.

La tabella 5 evidenzia le precauzioni e le controindicazioni della somministrazione di antipiretici.

Formulazioni preferibili

Assodato, pertanto, che il paracetamolo è una molecola efficace e sicura nel trattamento delle condizioni febbrili pediatriche, va chiarita quale sia la forma farmaceutica migliore da utilizzare.

È stato osservato che la via di somministrazione rettale del paracetamolo determina picchi plasmatici del farmaco ampiamente variabili in quanto non costantemente si raggiungono concentrazioni plasmatiche comprese fra 10 e 20 µg/ml, necessarie per ottenere l'effetto antipiretico (38).

Inoltre, il paracetamolo somministrato per via rettale necessita di un tempo maggiore per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica (39).

La somministrazione per via orale del paracetamolo è, quindi, preferibile per l'assorbimento più costante e la maggior precisione nei dosaggi in base al peso corporeo, mentre la somministrazione per via rettale è da valutare solo in presenza di vomito o di altre condizioni che impediscano l'impiego di farmaci per os (5).

Nel bambino, specialmente nella prima infanzia, può risultare particolarmente vantaggiosa una formulazione in gocce del paracetamolo.

Conclusioni

La febbre nel bambino costituisce il più importante motivo di preoccupazione per i genitori e di consulto del pediatra.

Dal 1949, anno in cui il paracetamo-

lo ha iniziato ad essere impiegato in clinica per i suoi effetti antipiretici e antidolorifici, moltissime sono state le scoperte nel campo della comprensione dei meccanismi che portano al rialzo della temperatura corporea e che determinano il dolore. Ad oggi il paracetamolo resta una pietra miliare nell'armamentario terapeutico del

medico e, in particolare del pediatra. La sua sicurezza ed efficacia ne fanno il farmaco di prima scelta nel bambino per il controllo del rialzo termico e del corteo sintomatologico tipico dello stato febbrile.

Una sicurezza per i nostri piccoli pazienti, per i loro genitori e per noi medici stessi.

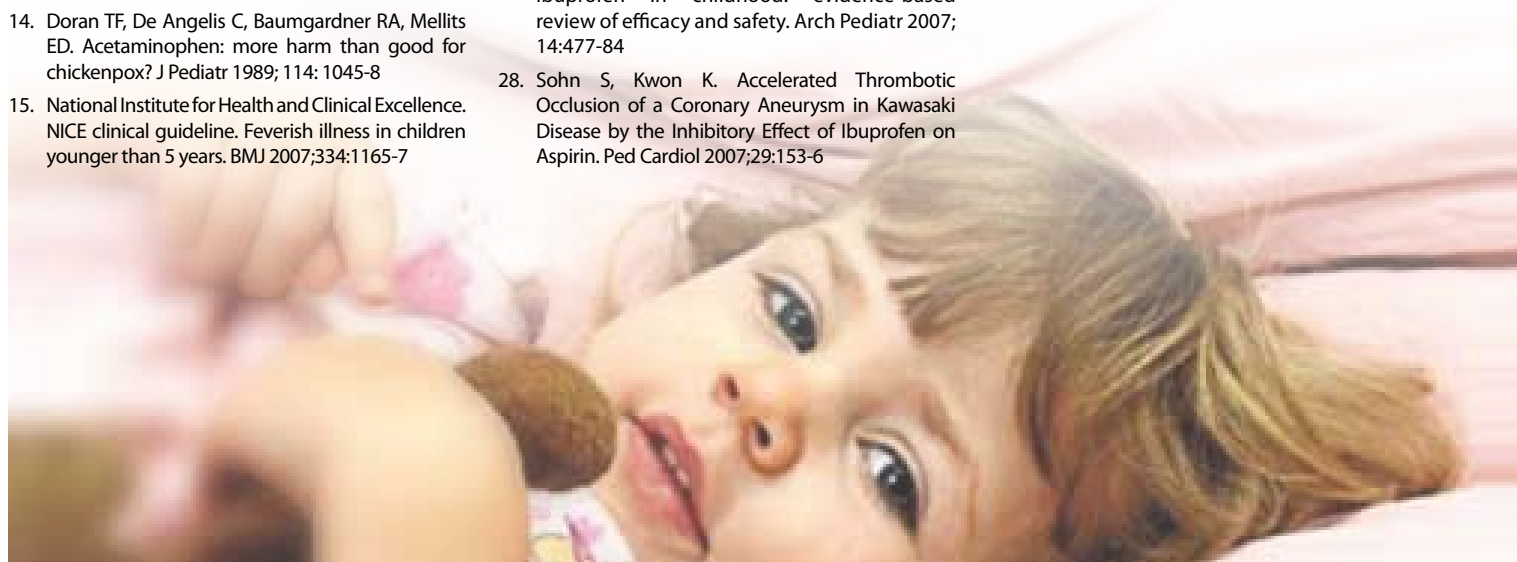
Consigli per ridurre il rischio di intossicazione da farmaci antipiretici

Ai genitori o tutori del bambino devono essere fornite in modo dettagliato, per iscritto, anche in occasione di visite pediatriche di controllo, tutte le seguenti informazioni:

- Indicazioni corrette e dettagliate sul tipo di formulazione da impiegare incluse dose corretta, frequenza e durata della terapia
- Insegnare a calcolare la quantità per kg di peso e per dose, in modo che i genitori possano applicare il calcolo anche in occasioni successive
- Indicare la dose massima che il bambino può assumere in un giorno
- Spiegare i rischi legati al sovradosaggio del farmaco
- Spiegare l'utilizzo corretto del dosatore quando applicabile, facendo ripetere al genitore/tutore l'operazione assicurandosi che abbia capito (eventualmente marcare il dosatore in corrispondenza della dose da somministrare)
- Spiegare l'importanza di non impiegare nel bambino formulazioni da adulti (ad esempio, compresse da dividere)
- Spiegare le differenze nella gestione di gocce e sciroppo pediatrico
- Spiegare che non è vero che "più è meglio": cioè che dosi maggiori di antipiretico non si associano a maggior efficacia
- Scoraggiare l'impiego contemporaneo di ibuprofene e paracetamolo, per l'aumentato rischio di intossicazione
- Scoraggiare l'uso della formulazione per via rettale senza prescrizione medica, per la difficoltà a raggiungere dosaggi precisi in base al peso corporeo
- Spiegare che il farmaco deve essere sempre somministrato sotto la supervisione di un adulto
- Spiegare i possibili segni e sintomi di intossicazione dal farmaco (anoressia, nausea, vomito, malessere, oliguria, dolore addominale, alterazioni dello stato di coscienza, ipotermia) e, nel caso si verificano, condurre immediatamente il bambino presso un Pronto Soccorso

Bibliografia

- Liu Y, Zhang B, Fu W, Li J, Singal B; Hamilton GC. A preliminary epidemiological study of the patient population visiting an urban ED in the Republic of China. *Am J Emerg Med.* 1994 Marzo; 12(2): 247-9
- Di Mauro G, Mariniello L. La gestione della febbre e del dolore. *Giornate di Pediatria Preventiva e Sociale.* Capri 10-11 Ottobre 2008
- Powell KR. Fever. In Nelson A. *Textbook of Pediatrics* 18th Ed. Philadelphia (USA): Saunders Elsevier Ed, 2007; 1084-7
- WHO, 1996
- Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria. Linee Guida della Società Italiana di Pediatria. www.sip.it
- Lodder MC, Schildkamp RL, Bijlmer HA et al. Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease: a study of 562 patients. *J Med Microbiol* 1996; 45: 16-20
- Wong VK, Hitchcock W, Mason WH. Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 224-7
- Sprung CL, Peduzzi PN, Clayton HS. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1990; 18: 801-6
- Leclerc F, Beuscart R, Guillois B et al. Prognostic factors of severe infectious purpura in children. *Intensive Care Med* 1985; 11: 140-3
- Clemmer TP, Fisher CJ Jr, Bone RC et al. Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome. *Crit Care Med* 1992; 20: 1395-401
- Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27: 699-707
- Stanley ED, Jackson GG, Panusarn C et al. Increased virus shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection. *JAMA* 1975; 231: 1248-51
- Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM et al. Adverse effects of aspirin, acetaminophen and ibuprofen on immune function, viral shedding and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis* 1990; 162: 1277-82
- Doran TF, De Angelis C, Baumgardner RA, Mellits ED. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? *J Pediatr* 1989; 114: 1045-8
- National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline. Feverish illness in children younger than 5 years. *BMJ* 2007;334:1165-7
- Aronoff D, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med* 2001;111:304-15
- Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs* 2007;9:195-204
- BNF for children. The essential resource for clinical use medicines in children 2007. www.bnfc.org
- Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD003676. DOI: 10.1002/14651858.CD003676
- Kramer MS, Naimark LE, Roberts-Brauer R et al. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet* 1991; 337: 591-4
- Gupta H et al. Role of paracetamol in treatment of childhood fever: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatrics* 2007;44:903-911.
- Jean Marc Tréluyer, Sylvie Tonnelier, Philippe d'Athis, Beatrice Leclerc, Isabelle Jolivet-Landreau and Gérard Pons. Antipyretic Efficacy of an Initial 30-mg/kg Loading Dose of Acetaminophen Versus a 15-mg/kg Maintenance Dose. *Pediatrics* 2001;108:e73
- Autret-Leca E, Gibb IA, Goulder MA. Ibuprofen versus paracetamol in pediatric fever: objective and subjective findings from a randomized, blinded study. *Curr Med Res Opin* 2007;2205-11
- Erlwein-Lajeunesse MD, Coppens K, Hunt LP et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child* 2006;91:414-6
- Del Vecchio MT; Sundel ER. Alternating antipyretics: in this an alternative? *Pediatrics* 2001;108:1236-7
- Perrot DA, Piira T, Goodenough B et al. Efficacy and safety of Acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:521-6
- Leroy S, Mosca A, Landre-Peigne C et al. Ibuprofen in childhood: evidence-based review of efficacy and safety. *Arch Pediatr* 2007; 14:477-84
- Sohn S, Kwon K. Accelerated Thrombotic Occlusion of a Coronary Aneurysm in Kawasaki Disease by the Inhibitory Effect of Ibuprofen on Aspirin. *Ped Cardiol* 2007;29:153-6
- "Raccomandazione WGP sull'uso di FANS nei bambini", AIFA novembre 2010
- Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999;104:e39.
- Beasley R, Clayton T et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008; 372: 1039-48
- Beasley RW, T O Clayton TO et al. Acetaminophen Use and Risk of Asthma, Rhinoconjunctivitis and Eczema in Adolescents: ISAAC Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med*, Agosto 2010, DOI:10.1164/RCCM.201005-0757OC.
- Lowe AJ, Carlin JB, Bennet CM et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010;341:C4616
- Patient Health Protection EMA/CHMP/PhVWP/132783/2011
- Alonso EM, Sokol RJ, Hart J, Tyson RW, Narkewicz MR, Whittington PF. Fulminant hepatitis associated with centrilobular hepatic necrosis in young children. *J Pediatr* 1995;127(6):888-94
- Miles FK, Kamath R, Dorney SF, Gaskin KJ, O'Loughlin EV. Accidental paracetamol overdosing and fulminant hepatic failure in children. *Med J Aust* 1999;171(9):472-5.
- Lavonas EJ, Reynolds KM and Dart RC. Therapeutic Acetaminophen Is Not Associated With Liver Injury in Children: A Systematic Review. *Pediatrics* 2010;126:e1430
- Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK et al. Twenty-four-hour-pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations. *Anesthesiology* 1997;87:244-52
- Cullen S, Kennedy D, Ward OC et al. Paracetamol suppositories: a comparative study. *Arch Dis Child* 1989;64:1504-5





Adesione alle vaccinazioni in alcuni consultori pediatrici di Milano

Alberto Pozzi
ASL Città di Milano

Parole chiave:

MCV (vaccino antimeningococco);
PNM (vaccino antipneumococco);
MMR, HBVAX (vaccino antiepatite B);
HAVAX (vaccino antiepatite A); IPV.

Abstract:

The study is turned to observe the adhesion to vaccinations of the Italian and foreign population afferent to the Centre providing health and social service of the City of Milan. Adhesion much neighbor to the standards wished for the discreet hesavalent vaccine and for MMR, not still adapted to the cover for this last and low land for the PNM and the MCV; prevalence of adhesion to vaccination from the foreign population for all vaccinations regarding that Italian who must still improve its adhesion to optional vaccinations.

Lo studio è rivolto ad osservare l'adesione alle vaccinazioni della popolazione italiana e straniera afferente ai consultori pediatrici della Città di Milano. Adesione molto vicina agli standard desiderati per l'esavalente e discreta per MMR; non ancora adeguata la copertura per quest'ultima e bassa per il PNM ed il MN; prevalenza di adesione alle vaccinazioni da parte della popolazione straniera per tutte le vaccinazioni rispetto a quella italiana che deve ancora migliorare la sua adesione alle vaccinazioni raccomandate.

Introduzione

Dal lontano momento in cui Edward Jenner (1749-1823), con le sue osservazioni durate 25 anni, decise di inoculare con del materiale pustoloso prelevato dalle ulcere delle mani di Sarah Nemels, una mungitrice di vacche, il piccolo James Phipps, di 8 anni, è cambiata la storia della malattia vaiolosa nel mondo, grazie a quest'esperimento e constatata la reazione immunitaria con conseguente protezione dalla malattia vaccinica. Sono stati fatti molti passi in avanti, fino ad arrivare al 1980, anno in cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato il mondo libero dal vaiolo. Inizia così la storia delle vaccinazioni, in quel lontano 14 maggio 1796. Quanti progressi nella scienza e nella tecnologia di produzione di vaccini: tutti questi progressi ci hanno portato oggi a considerare normali le vaccinazioni e un atto quasi comune ed apparentemente semplice. In tutto il mondo è avvertito il problema di non abbassare la guardia sulla profilassi. (1) Altrettanto è diminuita la percezione della gravità delle malattie che preveniamo con le vaccinazioni, anzi è data più enfasi ai possibili effetti collaterali e reazioni ed errori che possono avvenire quando si somministrano farmaci.(2,3) Preoccupandosi piuttosto di questi che delle malattie vere e proprie, perdendo completamente di vista, non vedendo più queste malattie e la loro gravità con le conseguenze a queste legate. (4) La maggioranza degli italiani, grazie ai piani vaccinali e all'obbligatorietà delle vaccinazioni, non ha mai visto, o completamente dimenticato, determinate malattie infettive come la poliomielite, la difterite, le encefaliti post-morbillo, il tetano con gli spasmi tetanici post-infezione. La mancanza di questa percezione, questo dimenticare, ignorare, il bassissimo senso di tolleranza della malattia, del sintomo, porta ad enfatizzare gli effetti collaterali delle vaccinazioni, suscitando timori per lo più ingiustifi-

cati, legati all'errata percezione del rapporto rischio-beneficio, sostenuta da un'informazione spesso imprecisa che fa poco per ricordare che il rischio del contagio è oggi basso perché c'è chi si vaccina.(5) La differenza che esiste tra la popolazione italiana e gli immigrati è che questi ultimi quando tornano al loro paese di origine spesso vedono ancora le malattie che noi abbiamo dimenticato e al loro rientro in Italia sono loro stessi a richiedere e ad approfittare dell'offerta vaccinale.(6) Dalla apparente maggior frequenza degli extracomunitari nei nostri consultori e all'impressione che si vaccinassero di più degli italiani è scaturita la semplice considerazione che poteva in certe realtà essere un'impressione veritiera ed è per questo che è iniziata quest'osservazione.

Materiali e metodi

Abbiamo considerato l'adesione alle vaccinazioni in un gruppo di consultori pediatrici sparsi per il territorio dell'ASL Città di Milano, prima della

loro chiusura. Abbiamo preso un campione di 9 consultori, rappresentativo di varie realtà culturali, di istruzione e livello sociale, fattori anche questi importanti nell'adesione alle vaccinazioni. Per campione sono state prese le prime cento cartelle cliniche dei piccoli che vi hanno afferrito dal gennaio 2008. Tale raccolta dati è stata fatta tra la fine di dicembre 2009 e marzo 2010, avendo così modo di poter osservare l'intero ciclo vaccinale sia per le vaccinazioni obbligatorie sia per quelle raccomandate. In Italia, per le vaccinazioni antitetanica, antidifterite, antipoliomielite e per l'epatite B, vige ancora il regime dell'obbligatorietà. Nel nostro studio, tra le vaccinazioni effettuate obbligatoriamente, abbiamo incluso due raccomandate: l'anti pertosse e l'anti haemophilus poiché sono presenti nel vaccino esavalente. Tra quelle raccomandate figurano anti morbillo-parotite-rosolia (MMR), l'antipneumococco (PNM), antime-ningococco (MCV) e per i soggetti a rischio per viaggi in zone endemiche l'antiepatite A (HAVAX).

Grazie al sistema informatizzato di registrazione delle vaccinazioni, che collega tutti i centri vaccinali e i consultori, abbiamo verificato la situazione vaccinale degli inadempienti per convinzione, che in tutto il nostro campione sono stati solo 4. Lo stesso per i soggetti di cui si perdono le tracce per trasferimenti fuori dal comune, al fine di essere certi della situazione vaccinale dei pazienti non più presentatisi nel consultorio di origine.

Risultati dello studio

Nel nostro lavoro sono state prese in considerazione le prime 100 cartelle dei primi 100 bambini che afferrivano ad ogni singolo consultorio dal 1 gennaio 2008. Abbiamo utilizzato 9 consultori pediatrici sparsi sul territorio cittadino e rappresentanti la popolazione che utilizza questo servizio (tabella 1).

Sono stati suddivisi tra italiani e stranieri, intendendo per stranieri coloro che avevano entrambi i genitori stranieri, seguendo i criteri utilizzati nelle raccolte dati dall'ISTAT, in modo da poter

Tabella 1. Dati raccolti in nove consultori pediatrici sul territorio cittadino.

Consultori		N° pz.	vaccinati %	ESAVALENTE	%	MMR	%	PNM	%	MN	%
1	stranieri	35	95,65	33	94,2	31	88,5	23	65,7	13	37,1
	italiani	69		67	97,1	62	89,8	57	82,6	44	63,7
2	stranieri	20	100	20	100	17	85	19	95	8	40
	italiani	80		80	100	67	83	71	88	43	53
3	stranieri	15	99,4	15	100	10	66	4	26	3	20
	italiani	86		85	98,8	76	88,3	59	68,6	30	34,8
4	stranieri	20	99,5	20	100	15	75	14	70	10	50
	italiani	100		99	99	88	88	79	79	72	72
5	stranieri	37	94,2	35	94,5	26	70,2	17	45,9	15	40,5
	italiani	66		62	93,9	59	89,3	52	78,7	47	71,2
6	stranieri	22	97,05	21	95,4	21	95,4	6	27,2	7	31,8
	italiani	78		77	98,7	68	87,1	20	25,6	18	23
7	stranieri	8	97,5	8	100	7	87,5	8	100	7	87,5
	italiani	40		38	95	35	87,5	36	90	33	82,5
8	stranieri	29	98,2	28	96,5	25	86,2	21	72,4	13	44,8
	italiani	72		72	100	52	72,2	50	69,4	18	25
9	stranieri	57	97,9	57	100	44	77,1	47	82,4	35	61,4
	italiani	40		38	95	30	75	33	82,5	20	50

distinguere l'adesione alle vaccinazioni ed influenza nella scelta di quelle raccomandate tra i due gruppi. Delle circa 900 cartelle raccolte, alcune sono state escluse perché non complete per trasferimento ad altri comuni, di cui si erano perse quindi le tracce, gli inadempienti per convinzione, pochi per il nostro studio. Abbiamo incluso nei dati anche i bambini che per convinzione dei genitori hanno fatto le vaccinazioni strettamente obbligatorie (DT, HBVAX, IPV). Ne abbiamo utilizzate quindi 874. Maschi: 453, Femmine: 423 e abbiamo un totale di 631 italiani e di 243 stranieri. In tutta la popolazione afferente ai consultori abbiamo una copertura vaccinale per il vaccino esavalente del 97,6%, senza una significativa differenza tra popolazione italiana e straniera, che ci porta ad avere un lieve miglioramento rispetto a quanto osservato negli anni 90 da un nostro analogo lavoro nello stesso ambito territoriale, in cui la copertura per DT e per DTP, vaccini associati allora disponibili, era del 95,1%. (7,8)

Per la vaccinazione MMR abbiamo una copertura media dell'82,8% con differenze di copertura che vanno dal 76% al 91,2% sul territorio in parte dovute anche all'afflusso di popolazione straniera. Per questa vaccinazione la situazione è decisamente migliore, quasi in linea con le raccomandazioni ministeriali, abbiamo una copertura che va da un minimo del 72,2% per gli italiani e del 66% per gli extracomunitari per arrivare ad eccellenze dell'89,8% per gli italiani e del 95,4% per gli extracomunitari. (9)

Per il vaccino antipneumococco le coperture sono molto più basse si va da punte del 95% a minimi del 26,4% con una media di copertura sul territorio del 69,3%. In questo caso la percentuale di copertura migliora leggermente per arrivare ad avere in 5 consultori un'adesione maggiore tra la popolazione extracomunitaria, ma ad avere accanto a coperture molto

alte anche coperture molto basse addirittura del 27,2% per gli italiani e del 25,6% per gli extracomunitari.

Lo stesso succede per il vaccino antimeningococco ove abbiamo punte di eccellenza di copertura dell'85% a minimi del 27,4%, con una media di copertura sul territorio ancora più bassa, pari al 49,3%.

Nel caso della vaccinazione antimeningococco si può osservare una differenza di adesione o di offerta tra i due gruppi, con consultori ove è sovrapponibile l'adesione tra italiani e stranieri ed altri con una netta prevalenza di vaccinazione per gli extracomunitari sugli italiani, altri ancora con un'adesione bassa per entrambi i gruppi in percentuale. La vaccinazione antiepatite A è stata offerta prevalentemente ai soli cittadini extracomunitari per il loro rientro e soggiorno prolungato nel loro paese di origine, anch'essa con notevoli differenze tra un consultorio e l'altro, non legate al numero di cittadini extracomunitari afferenti, o alla loro etnia. La copertura è insignificante, siamo al 6,7%. Per la vaccinazione antinfluenzale offerta ai soggetti a rischio, con patologie, la copertura è in pratica inesistente. Questa vaccinazione da noi è offerta solamente alle persone a rischio per patologie specifiche, al contrario di quanto suggerito dall'AAP e dall'ACIP, la copertura sul territorio è in pratica inesistente.

Discussione

Pur non rilevando grandi differenze di adesione alle vaccinazioni tra italiani ed extracomunitari, l'apparente impressione di maggior frequenza di vaccinazioni è forse dovuta ad una maggior frequenza di utilizzo del servizio per controllo peso, infezioni ricorrenti, mancati appuntamenti e successivo rinnovo appuntamento.

Dai dati esposti si osserva che, pur essendo in una grande città, vi sono note-

voli differenze tra zona e zona. L'adesione alle vaccinazioni appare influenzata dal numero di stranieri, dalla loro etnia, dal livello culturale o dalla conoscenza della lingua italiana, ma anche altre varianti appaiono entrare in gioco: come il personale infermieristico ed il personale medico, con le loro convinzioni personali. La vaccinazione antinfluenzale al contrario di quanto raccomandato dall'AAP, da noi è offerta ai soli soggetti a rischio per patologie specifiche.(10) La vaccinazione antiepatite A è stata offerta prevalentemente ai soli cittadini extracomunitari per il rientro nel paese d'origine con notevoli differenze tra un consultorio e l'altro, non strettamente al numero dei cittadini extracomunitari frequentanti. L'offerta della vaccinazione prevalentemente agli stranieri e a pochi italiani è pressoché dimenticata. I pochi casi infatti non consentono valutazioni attendibili. Osservando la tabella 1 si può notare che per la vaccinazione MMR la situazione è decisamente migliore, quasi in linea con le raccomandazioni ministeriali di protezione. La copertura va da un minimo del 72,2% per gli italiani e del 66% per gli extracomunitari per giungere ad eccellenze dell'89,8% per gli italiani e del 95,4% per gli extracomunitari.

Dall'analisi di questi risultati si può notare come si possano osservare differenze a volte significative tra un consultorio e l'altro. Queste non sembrano essere dovute al numero di stranieri afferenti al singolo consultorio, poiché, analizzate per singolo consultorio, le vaccinazioni esavalente ed MMR differiscono poco tra italiani e stranieri, pur diminuendo le adesioni se si confronta l'MMR con l'esavalente. Questo dato suggerisce che non viene incentivata la vaccinazione MMR e che non è presentata come importante. (11)

Per la vaccinazione antipneumococco la percentuale di copertura migliorano leggermente per arrivare ad avere 5 consultori con un'adesione maggiore tra la popolazione extracomunitaria,

ma accanto a coperture molto alte, in un consultorio si osserva, per esempio, una bassa copertura: 27% per gli italiani e 25,6% per gli extracomunitari.

Quando si inizia ad esaminare la vaccinazione anti PNM si può osservare un ulteriore calo delle adesioni soprattutto in alcuni consultori, ove evidentemente non è presentata nel modo adeguato dal personale amministrativo, infermieristico e medico probabilmente per convinzioni personali, con grosse differenze se confrontata con altre vaccinazioni raccomandate come MMR che riporta percentuali di adesione maggiori: 95,4% per gli stranieri e 89,8% per gli italiani. Per la vaccinazione anti PNM abbiamo per gli italiani punte del 90% accanto a punte per gli extracomunitari del 100% in un consultorio. Anche qui si osservano notevoli differenze tra un consultorio e l'altro, con percentuali di adesione alla vaccinazione esigue per la loro popolazione: per esempio con un consultorio ha una media di vaccinati del 26,4%.

Proseguendo nel caso della vaccinazione antimeningococco, le adesioni in tutti i consultori sono minori tranne poche eccezioni che mantengono una buona copertura anche se non superiore all'anti PNM. Si raggiungono picchi di adesione per gli italiani dell'82,5% e per gli extracomunitari dell'87,5%. Per questa vaccinazione si può osservare una differenza di adesione, o di offerta tra due gruppi di popolazione, con consultori ove è sovrapponibile l'adesione dei due gruppi di popolazione ed altri con una netta prevalenza di vaccinazione per gli extracomunitari sugli italiani. Altri ancora ove l'adesione è bassa per entrambi i gruppi, a conferma della poca convinzione dell'utilità della vaccinazione da parte di chi deve proporla.(12,13)

Da questi dati si evidenzia che abbiamo 5 consultori su 9 ove l'adesione alle vaccinazioni è maggiore per gli extracomunitari. Emerge dunque l'importanza delle convinzioni e la preparazione del personale nel proporre la vaccinazione, nel conoscere la popolazione del proprio territorio e nel convincerla dell'importanza della pratica vaccinale. Spesso si hanno di fronte genitori preda di incapacità e tenuta psicologica con conseguente caduta di forza dei genitori generalizzata, spesso bisogna accogliere genitori pieni di ansia in cui prevale il non razionale, a cui bisogna porsi in ascolto attivo per capire meglio ciò che intendono dire, evitando di contrapporsi, di dare giudizi di valore, dare valutazioni negative dell'obiezione, evitare di polemizzare, banalizzare. Trascurare le incertezze e le loro difficoltà non porta a un consenso cosciente e ad avere un'adesione alle vaccinazioni convinta. Vanno invece contrastate le cattive ed erronee affermazioni e notizie divulgate dalle associazioni anti vaccinali. Questo tipo di informazione deve fare parte del compito dei medici, dei pediatri e dei medici dei centri vaccinali, deve essere effettuato nei confronti dei neogenitori dando loro modo di essere coscienti delle pratiche vaccinali a cui sottoporranno i figli. (14-16) Da qui l'importanza di mantenere un personale qualificato e motivato nei centri vaccinali, di promuovere corsi sui nuovi vaccini e reazioni, di disporre di informazioni sempre aggiornate sui prodotti in uso, non lasciando abbandonata la profilassi poiché è grazie ad essa se è migliorata la qualità della vita e la sua stessa durata.

Si ringrazia il personale infermieristico dei consultori per la collaborazione prestata.

Bibliografia

1. Black S, Rappuoli R. A crisis of public confidence in vaccines. *Sci Transl Med* 2010 Dec;8;2(61):mrt
2. Bundy DG et al. Pediatric vaccination errors: Application of the "5 Rights" framework to a national error reporting database. *Vaccine* 2009; 27: 3890-6
3. Chattejee A, O'Keefe C. Current controversies in the USA regarding vaccine safety. *Expert Rev Vaccines* 2010 May;9(5):497-502
4. Freed GL, Clark SJ, Butchart AT et al. Preoccupazioni dei genitori sulla sicurezza dei vaccini nel 2009. *Pediatrics* ed.it. Aprile 2010;vol.22(2):40-1
5. Luthy KE, Beckstrand RL, Callister LC. Parental hesitation in immunizing children in Utah. *Public Health Nrs* 2010 Jan-Feb;27 (1):25-31
6. Meleleo C, Zaratti L, Serino L, Franco E. Vaccinations in the multicultural Italian scenario. *Ig Sanità Pubbl* 2010 Mar-Apr;66 (2):257-63
7. Pozzi A, Giordano F. Adesione alle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate nel Centro di Milano. *Riv Inf Ped* 1991; vol 6(4):189-92
8. Profeta ML, Lecchi GM, De Donato S, Fraizzoli G. Survey of the use of vaccination against measles and pertussis in a city of the Milanese hinterland. *Ann Ig* 1989 Sep-Oct;1 (5):1173-84
9. Stampi S, Ricci R, Ruffilli I, Zanetti F. Compulsory and recommended vaccination in Italy: evaluation of coverage and non-compliance between 1998-2002 in Northern Italy. *BMC Public Health* 2005 Apr.21;5:42
10. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza raccomandazioni per la stagione 2010-2011. www.ISS.IT.SITE
11. Matsumura T, Nakayama T, Okamoto S, Ito H. Measles vaccine coverage and factors related to uncompleted vaccination among 18-month-old and 36-month-old children in Kyoto, Japan. *BMC Public Health* 2005, Jun 4; 5:59
12. Bonanni P, Bergamini M. Factors influencing vaccine uptake in Italy. *Vaccine* 2001 Oct 15; 20 Suppl 1:S8-12 discussion S1
13. Profeta ML, Ferrante P, Porro De'Somenzi C. A survey on factors affecting acceptance of measles vaccine. *Eur J Epidemiol* 1986;Jun,2(2):128-33
14. Conferenza Permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, determinazione del 3 marzo 2005. *Gazzetta Ufficiale it.* 2005 Aprile 14;86:29-34.
15. Regione Lombardia Bollettino Ufficiale 24 gennaio 2006; I suppl. straordinario: 20-5
16. Hammer LD, Curry ES, Harlor AD, Laughlin JJ et al. Increasing immunization coverage. *Pediatrics* 2010 Jun;125(6):1295-304 Epub 2010 May 31



Italia, paese d'immigrazione in un mondo di migranti: la prevenzione dell'epatite A in età pediatrica

Sara Bertelli, Valentina Bonifacci, Elena Desiderio, Carlotta Farneti, Maria Chiara Garani, Paola Gallo

Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna Ferrara.

E-mail per la corrispondenza: desiderioelena@libero.it

Caso Clinico 1

A. 6 anni, si presenta presso il nostro pronto soccorso, è tornato dal Pakistan, la sua terra d'origine, da circa 40 giorni. Da 15 giorni presenta febbre, associata a prurito e subittero, vengono inoltre riferiti alcuni episodi di vomito e diarrea. All'esame obiettivo le condizioni generali sono buone, il faringe è lievemente iperemico all'arco con tonsille ipertrofiche. L'addome è piano, trattabile, non dolente, il fegato è palpabile a 1 cm dall'arcata costale. Si eseguono quindi esami ematochimici che evidenziano: ALT 266 U/l, GGT 107 U/l, bilirubina totale 2.69 mg/dl. All'ecografia addominale emerge un "fegato lievemente aumentato di volume, ad ecostruttura più ecogena che di norma". Controllando il libretto vaccinale riscontriamo che il bambino non ha eseguito il vaccino anti epatite A usualmente indicato per chi si reca nei paesi ad alta endemia come in questo caso. La sierologia per epatite A è in seguito risultata positiva. A. viene dimesso dopo 4 giorni di ricovero in buone condizioni generali. È stata quindi spiegata ai genitori l'importanza della vaccinazione, per evitare l'eventuale futura insorgenza di tale malattia negli altri membri della famiglia: in seguito tutto il nucleo familiare è stato vaccinato.

Caso Clinico 2

S. 7 anni, presenta febbre da 4 giorni (t max 39,8 °C), dopo 2 giorni accompagnata da vomito (5-6 episodi/die), dolore addominale e tosse stizzosa. Il bambino era stato visto dal curante che aveva consigliato terapia con claritromicina. Visto il peggioramento delle condizioni i genitori hanno portato S. in Pronto Soccorso Pediatrico. Dall'anamnesi emerge, anche in tal caso, un soggiorno in Pakistan. Il bimbo sarebbe tornato da tre mesi. Approfondendo l'anamnesi scopriamo che due cugini del bambino sono rientrati da un mese circa in Italia. I genitori affermano di non essersi recati presso la Pediatria di Comunità per l'esecuzione del vaccino anti epatite A nonostante abbiano ricevuto l'invito a casa. All'esame obiettivo le condizioni generali appaiono discrete. Il bimbo è apiretico ma estremamente sofferente. Presenta subittero. L'obiettività cardiaca è regolare. Il respiro è appoggiato, al torace l'ingresso aereo è buono, senza rumori aggiunti. Alla palpazione dell'addome è presente dolenza in ipocondrio destro ed in epigastrio; il fegato è apprezzabile a 2 cm dall'arcata costale. Viene effettuata una radiografia del torace che risulta nella norma e un'ecografia dell'addome che descrive: "fegato di dimensioni ai limiti superiori della norma ad ecostruttura omogenea". S. viene posto a digiuno e inizia infusione di soluzione elettrolitica. Gli esami ematochimici e sierologici evidenziano: ALT 4172 U/l, GGT 92 U/l, bilirubina totale 3.71 mg/dl, positività per HAV IgG e IgM. Nei giorni successivi le condizioni cliniche del paziente sono progressivamente migliorate e S. ha ripreso a bere e ad alimentarsi regolarmente. In ottava giornata di ricovero viene dimesso in buone condizioni generali. Anche in questo caso l'intero nucleo familiare viene sottoposto a vaccinazione.

Elementi chiave:

- Recente soggiorno in Pakistan (paese ad alta endemia per epatite A)
- Mancata esecuzione del vaccino anti epatite A nonostante l'invito da parte della Pediatria di Comunità.
- Proflassi post-espositiva nei familiari, unici esposti, poiché i bambini durante l'infezione si trovavano a casa per le vacanze estive.

Discussione

L'epatite A è una malattia virale acuta causata da un virus a RNA della famiglia dei picornavirus genere enterovirus. Il virus si moltiplica a livello epatico e viene eliminato con la bile, per cui è presente in grande quantità nelle feci da una a tre settimane prima dell'inizio della malattia fino a una settimana o più dall'inizio dell'ittero.

La via più frequente di trasmissione è da persona a persona, per contaminazione fecale e ingestione orale di cibi e bevande contaminati (via oro-fecale). (1)

La malattia è diffusa in tutto il mondo in particolar modo in America Centrale, Sud America, Africa, Medio Oriente, Asia e Pacifico Occidentale, paesi in cui il 20-25% delle epatiti è causata da HAV. (2) Per prevenire il contagio è consigliato evitare cibi e acqua potenzialmente contaminati (bevande con ghiaccio, frutti di mare crudi, verdure crude) in particolare per chi si reca in viaggio in aree ad alta endemia.

Il decorso della malattia, che insorge dopo un periodo di incubazione di 15-50 giorni (mediamente 25-30), è variabile. Il 70% delle infezioni nei bambini con età inferiore ai 6 anni è asintomatica o paucisintomatica (astenia, anoressia, nausea, vomito, alvo irregolare). (3) L'elevata frequenza di queste forme è alla base della diffusione silente del virus. L'"untore" dell'epatite A può quindi essere proprio il bambino dei primi anni. (1) Le forme sintomatiche, tipiche dei bambini più grandi e dell'adulto (75% dei casi), si protraggono per diverse settimane e sono caratterizzate dalla comparsa di ittero, prurito, urine ipercromiche, feci ipocoliche.

Si possono verificare casi prolungati con ricadute per 6 mesi. Il quadro clinico poco frequente e più temibile è la forma fulminante che presenta: encefalopatia, manifestazioni emorragiche, edemi e ascite. (3,4)

In uno studio è riportato che l'epatite fulminante da virus A è responsabile del 10% dei trapianti epatici nei bambini in Francia e del 20% in Argentina. (5) La malattia conferisce un'immunità permanente e non cronizza.

Agli esami di laboratorio si può ritrovare: aumento delle aminotransferasi (ALT, AST), della fosfatasi alcalina e della bilirubinemia diretta e indiretta. Un marcato prolungamento del tempo di protrombina (di Quick) è poco frequente ma, se presente, indica una forma grave.

La conta dei globuli bianchi è solitamente bassa o normale e lo striscio del sangue periferico evidenzia spesso alcuni linfociti atipici. La diagnosi di infezione in atto viene posta rilevando gli anticorpi anti-HAV della classe IgM. (3)

In Italia sono disponibili due vaccini fortemente immunogeni costituiti dal virus inattivato, praticati per via intramuscolare, che determinano una protezione già dopo 14-21 giorni dalla somministrazione di una singola dose. Il richiamo somministrato dopo 6-12 mesi conferisce una protezione per oltre venti anni. In ambienti come le "comunità chiuse" (asili nido e scuole materne) il rischio di trasmissione è elevato. Dopo la segnalazione del primo caso è consigliato vaccinare i fa-

miliari conviventi, compagni di classe, insegnanti e personale direttamente a contatto. Per i ragazzi più grandi (> 11 anni) la vaccinazione è suggerita quando vi sia la prova di trasmissione secondaria all'interno della comunità: deve cioè verificarsi un nuovo caso secondario dopo 15 giorni dall'inizio dei sintomi nel caso indice.

Per le comunità aperte di piccole dimensioni (<5000 abitanti) viene consigliata la vaccinazione a coorti di età maggiormente suscettibili come bambini e adolescenti. (1)

Per le comunità aperte di grandi dimensioni in cui si verificano epidemie periodiche a distanza di anni (per esempio, come in Puglia) è consigliabile prevedere una vaccinazione per i nuovi nati. (6) L'efficacia protettiva del vaccino è molto elevata (94-100%) non solo nella fase pre-espositiva.

Studi recenti dimostrano la sua efficacia anche nella fase post-espositiva nei conviventi del caso indice, se somministrato entro 8 giorni dall'inizio dei sintomi. (7) La profilassi post-espositiva prevede l'uso, in alternativa al vaccino, delle immunoglobuline (0,02 ml/kg) efficaci nel prevenire l'epatite A sintomatica nell'85% dei casi se somministrate entro 2 settimane dall'inizio dei sintomi del caso indice. (tabelle 1 e 2, Red Book 2009).

Tabella 1. Immunoprofilassi pre-esposizione dell'epatite A (Red Book 2009, modif.)

Età	Probabile esposizione	Profilassi raccomandata
< 1 anno	3 mesi	Ig 0,02 ml/kg
	3-5 mesi	Ig 0,06 ml/kg
	A lungo termine	Ig 0,06 ml/Kkg ogni 5 mesi
>1 anno	-	Vaccino anti-HAV

Tabella 2. Immunoprofilassi post-esposizione dell'epatite A (Red Book 2009, modif.)

Tempo dell'esposizione	Età del paziente	Profilassi raccomandata
≤ 2 settimane	<1anno	Ig 0,02 ml/kg
	>1anno	Vaccino anti-HAV
>2 settimane	<1anno	Nessuna profilassi
	>1anno	Nessuna profilassi, ma il vaccino anti-HAV potrebbe essere indicato per esposizioni ulteriori

Alcune considerazioni vanno però fatte sui due preparati:

- Il vaccino conferisce una protezione duratura, rispetto ai soli 3 mesi di copertura delle immunoglobuline.
- Il vaccino è assolutamente sicuro. In uno studio, su 65 milioni di dosi non sono mai stati rilevati eventi avversi gravi, attribuibili con certezza al vaccino.
- Le immunoglobuline, essendo derivati del sangue, portano con sé il rischio d'infezioni.
- In Italia sono molto diffuse le Ig da usare per via endovenosa, molto più costose rispetto a quelle per via intramuscolare.
- In caso di allergia, in bambini di età inferiore ai 12 mesi, negli immunocompromessi e nelle persone con malattie croniche del fegato le Ig sono da preferire al vaccino.
- Ai bambini con età inferiore ai 12 mesi che si rechino in aree ad alta endemia è consigliata una singola dose di immunoglobuline prima della partenza. (7-9)

Conclusioni

L'Italia è un paese a bassa prevalenza di epatite A. In considerazione degli importanti flussi migratori che caratterizzano il nostro paese e della comparsa della malattia in coincidenza con il ritorno di un bambino o di un

suo familiare da un paese ad alta endemia, è consigliabile eseguire la vaccinazione prima della partenza.

È vero che l'epatite A ha un'evoluzione prevalentemente benigna e spesso in età pediatrica è asintomatica, ma qualora si manifesti clinicamente, come nei casi presentati, può richiedere il ricovero per l'importanza della sintomatologia e le possibili complicanze.

Uno studio dimostra che l'introduzione della vaccinazione in alcune regioni come la Puglia, in cui periodicamente si sono verificate epidemie, ha portato ad una progressiva riduzione dell'incidenza della malattia. (6)

Purtroppo, in molte circostanze, la barriera linguistica e culturale non consente un'adeguata informazione sull'importanza della prevenzione vaccinale per evitare la malattia.

Nei nostri casi, durante la raccolta della storia clinica è emerso che i genitori, nonostante l'invito all'esecuzione del vaccino, non avevano compreso il vantaggio che tale misura preventiva avrebbe portato non solo al soggetto interessato ma alla famiglia e all'intera comunità.

La vaccinazione rimane il "gold standard" nella strategia per il contenimento della malattia, anche in paesi a bassa endemia come il nostro ma con importanti fenomeni migratori ed emigratori. In conclusione, le figure

sanitarie (pediatra di libera scelta, medici di medicina generale, medici impegnati nella sanità pubblica ...) che ruotano intorno a questi bambini e alle loro famiglie dovrebbero favorire e attuare un'efficace comunicazione per promuovere la vaccinazione e prevenire la diffusione post-esposizione.

Bibliografia

1. Bartolozzi G. La prevenzione dell'epatite A con il vaccino contro l'HAV. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2004; 7 (2)
2. Hussain S, Husain A, Fahad N et al. Immunological and molecular epidemiological characteristics of acute and fulminant viral hepatitis A. *Virology Journal* 2011, 8:254
3. Maglietta V. *Diagnosi e terapia pediatrica pratica*. X ed. Casa Editrice Ambrosiana 2010;156-8.
4. Debray D, Cullufi P, Devicor D, et al. Liver failure in children with hepatitis A *Hepatology* 1997 Oct 26; 4: 1018-22.
5. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000 Feb;18 Suppl 1:71-4
6. Martinelli D, Bitetto I, Tafuri S et al. Control of hepatitis A by universal vaccination of children and adolescents: an achieved goal or a deferred appointment? *Vaccine* 2010 Sep 24; 28(41):6783-8
7. Victor JC, Monto AS, Surdina TY et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2007 Oct 25; 357(17):1685-94
8. Bonanni P, Boccalini S, Bechini A et al. Vaccination against hepatitis A in children: A review of the evidence. *Ther Clin Risk Manag* 2007 Dec; 3(6):1071-6
9. Bartolozzi G. Vaccino contro l'epatite A versus immunoglobuline per la profilassi postesposizione. *Medico e Bambino Pagine Elettroniche* 2008; 11(7)

La **giusta crescita** senza alcun sintomo per **tutti i bambini** con APLV

da oggi
prezzo al
pubblico
-25%



Advance
Per bambini
dal 12° mese



con 35% di **MCT**
100kcal/100ml

Spoon
Pappa per lo
svezzamento
dal 6° mese



dose maggiorata
di **vitamina D,**
calcio, e ferro

LCP
Per lattanti
da 0 a 12 mesi



con **Nucleotidi**
(miglior gusto)
rapporto
ARA:DHA 1:1

NUTRICIA
Neocate

La scelta migliore nei casi di APLV

Raccomandazioni sulla terapia sostitutiva dell'allergia al latte: come è cambiata la situazione italiana

Alessandro Fiocchi¹, Marco Albarini¹, Daniele Ghigloni¹, Alberto Martelli², Luigi Terracciano¹

¹Ospedaliero Macedonio Melloni, Dipartimento Materno-Infantile Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli ed Oftalmico, Milano

²Resp. U.O.C. Pediatria, Presidi Osp. di Bollate e Garbagnate M.se



Ormai tutti sanno che l'allergia alimentare è disciplinata da linee guida il cui obiettivo è quello di mettere ordine in un campo fervido di ricerca, nuove idee, e opinioni. Così fervido da mettere a volte i pediatri in dubbio davanti ai singoli pazienti, che possono essere confusi da risposte difformi ricevute da diversi esperti. Ascoltiamo le voci dei nostri genitori:

- “a me il mio pediatra ha detto di anticipare l'introduzione del pesce, per prevenire l'allergia alimentare”
“a me il mio ha detto di posticiparla...”
- “il mio bimbo è allergico all'uovo, il mio pediatra mi ha detto che posso dargli il panettone”
“davvero? Ma sai che il mio mi ha detto il contrario?”

Alzi la mano chi non ha avuto a che fare con opinioni da discutere, temperare, orientare. Questo ci mette in difficoltà e nuoce all'immagine del pediatra presso i suoi pazienti. In realtà, ferma restando la cittadinanza di ogni opinione, oggi i pediatri hanno uno strumento che li può orientare; sono le linee guida. Negli ultimi anni sono uscite parecchie linee guida, un numero tale da fare osservare che siamo di fronte a una vera febbre (1). E sono in particolare uscite linee guida fatte con il metodo GRADE, un metodo che a partire dagli anni '90 ha rivoluzionato il campo. Si tratta delle linee guida americane NIAID (2), di quelle inglesi (3) e, per l'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), delle linee guida DRACMA (4).

Le raccomandazioni GRADE per l'allergia al latte

Il sistema GRADE si è venuto strutturando a partire dal 1991 come un sistema in grado di superare una serie di problemi che si presentavano con le precedenti linee-guida (5). Non voglio qui entrare nei dettagli tecnici, ma in una parola si tratta di rendere le evidenze di letteratura fruibili in termini di processo decisionale. Davanti a que-

sto o quel bambino, con questo o quel problema di supposta allergia alimentare, qual è la decisione giusta da prendere? Questa è una domanda che ci facciamo ogni giorno davanti ad ogni paziente, a cui le linee guida ci aiutano a rispondere senza obbligarci a conoscere i minimi dettagli della letteratura – cosa ormai impossibile. Sono state costruite così:

- a. è stato costituito un panel di esperti
- b. questo ha deciso di usare la metodologia GRADE per definire alcune questioni diagnostiche e terapeutiche (6-10)
- c. Il panel ha definito i quesiti clinici sui quali deve essere formulata la raccomandazione, cioè: “nel caso di un bambino con la seguente condizione, qual è l'intervento diagnostico o terapeutico migliore rispetto ad un intervento di controllo?”
- d. Il panel ha anche definito in quale popolazione di soggetti la raccomandazione si applica (nel nostro caso, i bambini con allergia al latte immediata)
- e. E ha definito quali sono gli outcome che vengono valutati per eseguire la comparazione; cioè che cosa ci aspettiamo da un intervento medico. Nel nostro caso, che caratteristiche deve avere una formula per essere considerata un buon sostituto del latte?

Ciò fatto, il panel di evidenzialisti ha percorso l'intera letteratura biomedica per individuare tutti gli effetti favorevoli e non, determinati dall'intervento in questione. In questa fase sono state considerate in primo luogo le più recenti revisioni sistematiche che rispondessero alle domande cliniche rilevanti, poi l'analisi è stata estesa ai singoli trial clinici ed eventualmente agli studi osservazionali per stabilire una stima complessiva d'effetto per l'intervento in questione. Questo è stato integrato da una valutazione qualitativa delle prove scientifiche e delle loro eventuali limitazioni dettagliata e critica, un caposaldo del modello GRADE e la base per formulare un giudizio di attendibili-

tà delle stime rinvenute. Così i membri del panel si sono visti restituire un sommario esaustivo e trasparente della letteratura, pronta per essere trasformata in ponderate raccomandazioni. È evidente che la raccomandazione dipende dall'importanza relativa degli outcome: pertanto per ogni domanda clinica sono stati distinti outcome importanti ed essenziali (critici) da outcome importanti ma non essenziali e outcome non importanti; il giudizio complessivo di importanza relativa per ciascun outcome è stato espresso su una scala crescente da 1 a 9 dal GRADE Working Group, in funzione del punteggio fornito separatamente dai singoli componenti del panel.

Così la formulazione delle raccomandazioni è dipesa dal bilancio tra aspetti favorevoli (benefit) e non favorevoli (downside) collegati all'intervento, senza tralasciare l'impatto che possono avere le preferenze dei pazienti, i costi e altri fattori da valutare caso per caso. La forza di queste raccomandazioni è tanto maggiore quanto più è netto e chiaro il suddetto bilancio.

Le revisioni sistematiche prodotte per DRACMA

Dunque le linee guida, un tempo generate dal consenso di esperti, e come tali possibilmente biasate da vari fattori interferenti (un esempio per tutti: linee guida, peraltro eccellenti, sponsorizzate da aziende produttrici di formule ipoallergeniche) (11), hanno ora assunto una struttura di massima trasparenza. La loro struttura è il risultato del parere dell'intero gruppo di lavoro. I membri del gruppo GRADE hanno esplicitamente valutato l'importanza di tutti i risultati graduandoli su una scala da 1 a 9, dove l'estremità superiore della scala (7-9) individua i risultati di fondamentale importanza per il processo decisionale, le valutazioni da 4 a 6 rappresentano risultati che sono importanti, ma non critici e le valutazioni da 1 a 3 sono elementi di importanza limitata. Abbiamo preparato tre revisioni sistematiche mirate sulle problematiche coperte dalle linee guida (la diagnosi, l'uso di formule e l'immunoterapia della APLV). Abbiamo sviluppato i profili di evidenza GRADE (sintetizzati in tabelle) per i quesiti clinici basati sulle revisioni sistematiche. Le sintesi delle evidenze sono state riviste dai membri del gruppo che hanno espresso commenti e incluso correzioni. Abbiamo valutato la qualità delle evidenze secondo la metodologia descritta dal GRADE system, in cui sulla base di espliciti criteri metodologici essa viene classificata come "alta", "moderata", "bassa" o "molto bassa". Il gruppo di lavoro linee guida DRACMA ha rivisto le sintesi delle evidenze e le bozze delle linee guida, e ha formulato le sue raccomandazioni incluse le considerazioni esplicite di

qualità delle evidenze, benefici, danni, oneri, costi, valori e preferenze. Si è raggiunto il consenso su tutte le raccomandazioni. Nel documento l'espressione "valori e preferenze" si riferisce al peso relativo che si attribuisce a particolari benefici, danni, oneri e costi per determinare il loro bilanciamento. Si è utilizzato il percorso decisionale descritto in precedenza per determinare la forza delle raccomandazioni (1,10). Le informazioni disponibili, per il gruppo, sui costi della diagnosi e del trattamento dell'allergia al latte vaccino IgE-mediata sono scarse ed è molto probabile che esse varino notevolmente tra le differenti aree geografiche e giurisdizioni. Il costo, pertanto, svolge un ruolo limitato in queste raccomandazioni; non però così limitato da non farci prendere in considerazione le spese e i costi delle risorse.

Se per il singolo paziente il costo potrebbe non essere un problema quando la strategia della prestazione od il trattamento è fornito a prezzo ridotto o gratuito, tuttavia medici e pazienti devono considerare le conseguenze sulle risorse locali in sede di interpretazione di queste raccomandazioni. Per le raccomandazioni forti abbiamo usato la dicitura "raccomandiamo", per le raccomandazioni condizionate la dicitura "si consiglia". Sulla base di questo metodo abbiamo risposto al seguente quesito: *le formule a base di aminoacidi, di proteine di latte vaccino altamente idrolizzate, di soia, di riso possono essere usate nei bambini affetti da allergia IgE-mediata alle proteine di latte vaccino?*

Gli outcome delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva

Cosa è importante per la scelta di una formula sostitutiva? Le caratteristiche individuate dal gruppo GRADE sono riportate nella tabella 1. Per ciascuna caratteristica, si tratta di un effetto riportato in almeno un lavoro scientifico sull'argomento. Al panel clinico è stato chiesto di dare un punteggio alle possibili conseguenze negative dell'uso di una formula sostitutiva, e ciascuno ha fornito separatamente la sua classifica. Su queste caratteristiche sono state impostate le raccomandazioni.

Quindi ad esempio la palatabilità ha pesato meno del rischio nutrizionale, e quello che più è richiesto è stato che la formula non riproduca i sintomi della APLV: soprattutto quelli gravi, ma neanche gli altri. Allora perché la meno reattogena delle formule, la miscela di aminoacidi, è stata riservata alle forme gravi di APLV? Non certamente per il rischio nutrizionale che genera; anzi, è stato rilevato che la crescita, misurata come peso di bambini alimentati con miscele di aminoacidi confrontati a bambini alimentati con idrolisati di proteine del latte, è adeguata, benché i risultati pubblicati siano "imprecisi".

Tabella 1. Caratteristiche indesiderabili di una formula sostitutiva.

<i>cosa una formula non deve comportare</i>	<i>Importanza</i>
Sintomi gravi di APLV (edema laringeo severo, asma grave, anafilassi)	9
Reazione allergica alle proteine nella formula	7
Sintomi di APLV di media gravità (edema laringeo lieve, asma lieve)	7
Scarso accrescimento	7
Enteropatia, entero-proctocolite	7
Deficit nutrizionali di proteine e lipidi	7
Deficit di ferro, calcio, vitamina D, minerali, vitamine	7
Riduzione dello z-score peso/altezza	7
Sintomi lievi di APLV (eritema, orticaria, angioedema, prurito, vomito, diarrea, rinite, congiuntivite)	7
Riduzione della qualità di vita del paziente	6
Aumento della durata di APLV	6
Gusto sgradevole (il bambino potrebbe rifiutare la formula)	6
Riduzione della qualità di vita dei genitori	6
Cross-reattività con il latte vaccino	5
Aumento dell'uso di risorse (costi)	5
Eccesso ponderale	5
Sviluppo di sensibilizzazione secondaria alle proteine della formula	5

Vediamo in dettaglio le raccomandazioni:

Raccomandazione 1

In bambini con alto rischio di reazione anafilattica (pregressa storia di anafilassi) si suggerisce l'uso di formule a base di aminoacidi, a meno che non stiano già utilizzando formule altamente idrolizzate (raccomandazione condizionale/evidenza di qualità molto bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto al rischio di una reazione anafilattica e un valore relativamente basso al costo delle formule a base di aminoacidi.

Commento: in ambienti controllati si può considerare appropriato un pasto di prova con formula altamente idrolizzata.

Raccomandazione 2

In bambini con basso rischio di reazione anafilattica (non storia precedente di anafilassi) si suggerisce l'uso di formule altamente idrolizzate (raccomandazione condizionale/evidenza di qualità molto bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto al costo delle formule a base di aminoacidi in situazioni dove il costo è elevato. In situazioni in cui il costo degli aminoacidi è basso, entrambi possono essere usati.

Dunque è stato anche il costo ad orientare le raccomandazioni: infatti, dopo un survey sui prezzi a livello globale, è stato

osservato che la formula di aminoacidi costava più del doppio (318 contro 149€ per bambino/mese, valori rilevati nell'agosto 2009), generando un importante consumo di risorse. È anche stato sottolineato che questa stima può solo grossolanamente servire come guida per decisioni in altri contesti: i costi diretti misurati in un unico paese e giurisdizione ad un certo punto nel tempo certamente non sono applicabili a tutte le situazioni. Nel documento, il costo è stato stimato considerando che i bambini riportati in letteratura (età media 8 mesi) consumassero circa 750 ml di formula ogni giorno.

<i>Latte/formula</i>	<i>Costo per litro (€)</i>	<i>Costo al mese (€)</i>
Latte vaccino	0,9	20
Latte formulato	2,0	45
Formula di soia	5	112
Idrolisato estensivo di proteine del latte	6,5	135
Idrolisato di riso	6	135
Miscela di aminoacidi	14	318

Se la formula di soia costa meno

Mi è capitato di presentare le linee guida DRACMA in contesti in cui il costo delle formule è radicalmente differente da quello del resto del mondo. Ad esempio, il costo della formula di soia è nettamente più basso in paesi come l'Iran e il Brasile rispetto al costo delle formule idrolizzate.

In questi paesi non vi è idrolisato di riso. Il reddito medio pro-capite è assai più basso di quello europeo e americano (per ora...). In queste situazioni, come può variare la raccomandazione 7.3? Leggiamola:

«In bambini con allergia IgE-mediata alle proteine del latte si suggerisce l'uso di formule altamente idrolizzate piuttosto che formule di soia (raccomandazione condizionale/evidenza di qualità molto bassa)

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto all'evitare reazioni avverse alle proteine della soia e un valore relativamente basso all'accettazione e al costo dell'idrolisato. In situazioni in cui questo non sia un problema la scelta può essere ragionevolmente equivalente».

Dunque, sappiamo che la soia può dare più reazioni dell'idrolisato. Questa raccomandazione è certamente adatta per Paesi del mondo maturi, con un buon reddito pro capite: in altre parole presumiamo di muoverci in un contesto in cui la bassa differenza di prezzo, e la buona disponibilità economica delle famiglie, valorizza la sicurezza della formula idrolisata rispetto a quella di soia.

Dunque stiamo dicendo: "se devi scegliere una macchina, la differenza di qualità tra una Mercedes e una Great Wall vale la

differenza di prezzo; anche se costa il doppio, compra la Mercedes". Già, ma se mi trovo davanti una famiglia o una regione o una nazione in cui mediamente il reddito può permettere al massimo una Great Wall? O se la differenza di prezzo tra la Great Wall e la Mercedes è di tre volte? In questo caso ovviamente dirò: "piuttosto che andare a piedi, comprati una Great Wall".

Questa è la situazione in parecchi paesi del mondo. Qui la raccomandazione deve essere applicata diversamente. Vi sono poi paesi nei quali esistono tali differenze sociali per cui si dovrebbero fare raccomandazioni diverse per diverse fasce di reddito: pensiamo ad esempio ad alcuni paesi arabi.

Ecco perché in Brasile, in Iran, in una parte dei medesimi Stati Uniti la raccomandazione 7.3 può essere applicata diversamente. Tuttavia debbo ammettere che non abbiamo ancora un modello matematico che ci consenta di porre l'asticella all'altezza giusta situazione per situazione, né forse mai lo avremo perché valori e preferenze sono refrattari alla sistematizzazione matematica.

E in Italia?

Applicando la raccomandazione alla situazione italiana di febbraio 2012, questi sono i valori:

Latte/formula	Costo per litro (€)	Costo al mese (€)
Latte vaccino	1,65	37
Latte formulato in polvere (Nidina 1 o Humana1)	2,8	63
Latte formulato in polvere 2 (Transilat o Mellin 2)	2,0	45
Latte formulato liquido 1 (Primigiorni, Mellin 1)	4,1	92
Latte formulato liquido 2 (Transilat o Mellin 2)	2,4	54
Formula di soia (Isomil)	6	135
Idrolisato di riso	7,5	168
Idrolisato estensivo di proteine del latte (Nutramigen)	6,3	143
Idrolisato estensivo di proteine del latte (Hypolac)	9,4	212
Idrolisato estensivo di proteine del latte (Althera)	9	202
Miscela di aminoacidi (Neocate)	18,4	406
Miscela di aminoacidi (Nutramigen AA)	16,9	380

*Fonte: farmacia "Spina", Monza, visitata il 1 febbraio 2012

Come si vede, i valori italiani riflettono grossomodo quelli mondiali con l'eccezione della formula di latte formulato in polvere e di quello liquido – ma questa è un'altra, ben nota, storia.

Ora, che cosa succede in altri contesti, per esempio in un contesto in cui il latte di soia costa relativamente meno? E che succede se i prezzi delle formule cambiano? Si tratta di questioni non trascurabili ed anzi interessanti, perché – a differenza delle linee guida tradizionali basate solo sulla evidenza di efficacia e tollerabilità dei prodotti farmaceutici – le linee guida GRADE contengono in sé il meccanismo per adattarsi a queste variazioni. Lo contengono nella misura in cui esplicitano valori e preferenze, nella misura in cui includono anche le opinioni dei pazienti, nella misura in cui contengono anche il valore economico delle formule, le evidenze sulla palatabilità, sulla capacità delle formule di migliorare la qualità di vita del paziente e della sua famiglia.

Come cambia la situazione in Italia con la variazione di prezzo?

Con il 1° febbraio si è registrata una variazione importante dei prezzi delle formule speciali. Si tratta della riduzione del 30% del costo di una miscela di aminoacidi, che quindi non costerà più 2 volte rispetto all'idrolisato di caseina e 3 volte rispetto a quello di sieroproteine, ma solo 1,4 rispettivamente e 2 volte di più. Come questo potrà sbilanciare le raccomandazioni per la formula sostitutiva? Vediamole, applicandole al contesto italiano. Torniamo alle raccomandazioni: la raccomandazione 1 ovviamente non cambia.

Raccomandazione 2

In bambini con basso rischio di reazione anafilattica (non storia precedente di anafilassi) si suggerisce l'uso di formule altamente idrolizzate (raccomandazione condizionale/evidenza di qualità molto bassa).

Valori e preferenze

Questa raccomandazione assegna un valore relativamente alto al costo delle formule a base di aminoacidi in situazioni dove il costo è elevato. In situazioni in cui il costo degli aminoacidi è basso, entrambi possono essere usati. Sicché il bambino con basso rischio di reazione anafilattica ha l'indicazione di un idrolisato basata esplicitamente sul fattore limitante "costo".

Dunque, nel nostro caso lo spostamento del costo sposterà la raccomandazione. Di quanto? Di quel tanto che una famiglia ritiene di potersi permettere nel momento in cui, a fronte di un problema clinico rilevante, riduce il rischio di reazioni alla formula dal 10% (tale è la definizione di rischio per le formule idrolizzate di proteine del latte) a 0. In altre parole, davanti ad un bambino con dermatite atopica

da APLV, sarà più facile da domani consigliare una miscela di aminoacidi rispetto a un idrolisato di proteine del latte vaccino. I fattori dell'equazione che scatta in testa ad ogni singolo medico saranno come sempre parecchi, ma certo includeranno: gravità della condizione, disponibilità economica stimabile della famiglia, disponibilità psicologica della famiglia ad affrontare un fallimento dietoterapeutico, probabilità di un rifiuto del bambino dovuto a scarsa palatabilità della formula sostitutiva.

Va detto che in questo caso la situazione è complicata dal fatto che sul mercato italiano, a differenze di quello di molti altri paesi, esiste anche la formula idrolisata di riso che – ad oggi – non ha dati pubblicati di reazioni avverse e i cui dati nutrizionali sono giudicati dalla revisione sistematica di DRACMA paragonabili a quelli degli idrolisati di proteine del latte.

Quindi sotto il profilo della tollerabilità questa formula deve – fino a prova contraria – essere considerata identica alla miscela di aminoacidi; il costo comparativo della miscela di aminoacidi passa in questo caso da 2,3 ad 1,6 volte, restando perciò nettamente superiore. Tuttavia pesa sull'idrolisato di riso la scarsità di studi, che rende il computo dei suoi parametri di crescita "impreciso".

Bibliografia

1. Venter C, Arshad H. Guideline Fever: An overview of DRACMA, US NIAID and UK NICE guidelines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, in press
2. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1105-18 Available online from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134568>
3. NICE: Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. <http://guidance.nice.org.uk/CG116/Guidance>
4. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 Suppl 21:1-125
5. Terracciano L, Brozek J, Compalati E, Schünemann H. GRADE system: new paradigm. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:377-83
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008; 336:1170-3
7. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-10
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6
9. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy* 2009;64:669-77.
10. Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy* 2009;64:1109-16
11. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007;92:902-8

Come ci comporteremo dunque nel 2012?

Alla fine le basi del nostro ragionamento non saranno differenti, perché non sono variate le condizioni di base. La formula scelta sarà la più tollerata e la più adeguata dal punto di vista nutrizionale. In quest'ultimo aspetto, la miscela di aminoacidi non ha nulla di meno degli idrolisati. Le linee-guida DRACMA non intendono imporre uno standard di cura per i singoli paesi e giurisdizioni, né per singole patologie. Esse riportano come esempio una tabella delle raccomandazioni per patologia, in cui le miscele di aminoacidi sono di prima indicazione per l'anafilassi e per l'esofagite eosinofila. Nelle altre condizioni si propone come prima scelta l'idrolisato di proteine, del riso o del latte. Tuttavia con il cambio di prezzo, o il rimborso delle formule, aumenteranno certamente i casi in cui la miscela di aminoacidi viene proposta anche a bambini con dermatite atopica grave, patologie gastroesofagee o patologie intestinali. Potrà in altre parole succedere quello che capita già in paesi dove i costi sono più equilibrati, come la Germania, dove i dati di vendita delle formule speciali sono completamente differenti da quelli italiani: in termini di volume, 2/3 del mercato sono aminoacidi e un terzo idrolisati.



Olio d'oliva e medicina preventiva dalla leggenda alle evidenze scientifiche

Giuseppe Caramia

Primario Emerito di Neonatologia e Pediatria

Azienda Ospedaliera Specializzata Materno Infantile "G. Salesi"
Ancona



Se si riuscisse a dare a ciascuno la giusta dose di nutrimento ed esercizio fisico, avremmo trovato la strada per la salute.

Ippocrate (460-377 a.C.)

Cenni storici

Per una tradizione lontana, che si perde nella notte dei tempi, l'olio d'oliva extra vergine è stato sempre considerato una sostanza a metà tra l'alimento e il medicinale e, molto verosimilmente, fin dall'inizio è stato usato anche a scopo terapeutico (1). La storia dell'olivo sembra aver avuto inizio nell'Età del Rame nel VI millennio a.C. quando l'uomo, alla caccia e alla pesca, associò una qualche attività agricola e, da un cespuglio spinoso con frutti piccoli, nocciolo grande e poca polpa, l'olivo selvatico, ricavò un liquido denso, untuoso, benefico, gradevole, migliorando poi, nel corso dei secoli, le piante e il loro frutto. Così le olive e in particolare l'olio d'oliva oltre che per scopo alimentare, è stato usato da stregoni, sacerdoti, sciamani, fattucchieri e dai primi medici per ripulire e favorire la guarigione delle ferite, per ridurre dolori, per massaggi muscolari ed articolari nei guerrieri e nei lottatori con lo scopo di recuperare la funzione. Quello che Omero (IX-VIII a.C.) chiamava "oro liquido" è stato ritenuto indispensabile anche per la cura delle ustioni, delle dermatiti, per preservare la cute dai raggi solari, per i sofferenti di stomaco, fegato, intestino. Nei Giochi Olimpici, iniziati nel 776 a.C., ai vincitori delle varie gare veniva consegnato come premio, e in onore della dea Atena, un ramoscello di olivo, in segno di fratellanza e di pace, e delle anfore, le anfore Panatenaiche ripiene di olio di prima qualità, il primo olio "certificato", per curare il loro corpo e la loro prestanza fisica e per nutrirsi. L'importanza dell'olio nell'antichità emerge anche dal fatto che Solone, uno dei sette grandi saggi, emanò nel VI sec. a.C. la prima legge per la tutela dell'albero dell'olivo per cui chi tagliava un albero d'olivo veniva condannato a morte e Tucidide nel V secolo a.C. sosteneva che «i

popoli del Mediterraneo erano usciti dalla barbarie quando avevano imparato a coltivare l'olivo e la vite». Anche Ippocrate (460-377 a.C.), padre della medicina occidentale ha tenuto in notevole considerazione l'olio d'oliva e successivamente Cicerone (106-43 a.C.) ricordava gli aspetti salutistici del "pinguis liquor olivae", Virgilio (70-19 a. C.) l'olio prodotto dai "dolci olivi" verosimilmente del "mite lago di Garda" e Plinio il Vecchio (24-79 d.C.) annoverava nella sua *Historia Naturalis*, ben 48 medicinali a base di olio d'oliva (2,3).

Sotto l'impero di Settimio Severo (146-211 d.C.) si diffuse l'abitudine di distribuire gratuitamente dell'olio alle masse popolari urbane, abitudine che si protrasse fino al IV-V secolo tanto che sotto Costantino (IV sec. d.C.) nella capitale esistevano 250 forni per il pane e ben 2300 distributori di olio. Le numerosissime anfore che contenevano l'olio, molte delle quali venivano importate dalla Spagna, quando si rompevano venivano portate ad una "discarica", la discarica dei cocci (dal latino *testa testae*) formando un immenso cumulo che nel corso dei secoli è diventato enorme e oggi è il Monte Testaccio. Nel medio evo il "monachus infirmorum" delle abbazie, medico e speciale, usava preparati a base di olio per curare scottature e gonfiore, dolori e ferite, infezioni ginecologiche e di vario genere: molte di queste indicazioni terapeutiche sono state codificate nel X-XII secolo negli scritti della Scuola Medica Salernitana, prima scuola medica dell'occidente. Le cose non sono cambiate durante il Rinascimento quando in tutte le farmacie non mancava mai il vaso dell'Oleum in quanto all'olio venivano riconosciute proprietà nella cura delle cardiopatie, della febbre, come ipotensivo, antidiabetico, emolliente, diuretico (4,5).

Fino a tutto l'ottocento l'olio d'oliva è stato usato anche per curare otiti, dermatiti, eczemi, come blanda purgante e, fino a pochi anni fa, prima della disponibilità della vitamina D, gli anziani agricoltori lo impiegavano ancora per massaggiare i bambini rachitici, per cospargere le gengive colpite da piorea, per le nevriti, per le distorsioni, per estrarre le spine da sotto la pelle, per curare il mal di pancia, per ammorbidire i duroni dei piedi e, con erbe revulsive, per prevenire la caduta dei capelli (2,3,6).

Oggi si ricorre ancora a certi accorgimenti di un tempo, nei quali l'olio d'oliva extra vergine (VOO) costituisce un elemento fondamentale (7).

Dalla leggenda alla medicina basata sulle evidenze

L'enorme progresso tecnico scientifico nei vari ambiti della scienza e la progressiva evoluzione della medicina verso quella che viene chiamata la Medicina Basata sulle Evidenze, ha spinto numerosi studiosi a porre in atto una serie di ricerche per verificare se gli effetti terapeutici dell'olio d'oliva, sostenuti e tramandati nel corso dei millenni fino ai nostri giorni, sono veramente attendibili o meno. In tale ambito, con una rassegna sintetica, abbiamo voluto valutare se e quanto siano dimostrate le affermazioni che il VOO possa essere in qualche modo efficace nel concorrere a prevenire e/o ridurre e/o a curare ipercolesterolemia, profilo delle lipoproteine sieriche e aterosclerosi, ipertensione arteriosa, profilo trombofilo e malattie cardiovascolari, ossidazione e stress ossidativo, obesità e diabete tipo 2, processi infiammatori e neoplasie.

Ipercolesterolemia, profilo delle lipoproteine e aterosclerosi

Nel 1908, Ignatowski ha, per la prima volta, determinato in conigli la comparsa, con la dieta, di lesioni aterosclerotiche e qualche anno dopo si è evidenziato che queste erano dovute alla dieta ricca di colesterolo e grassi saturi. Negli anni 50 è stato evidenziato che grassi saturi e colesterolo della dieta aumentano la colesterolemia nell'uomo con aumento della aterosclerosi e del rischio cardiovascolare (8). Questo ha portato all'ipotesi dell'importanza della dieta ed in particolare dei grassi saturi nella ipercolesterolemia e nelle malattie cardiovascolari (9,10).

Note ricerche epidemiologiche negli anni 50-60, in particolare di A. Keys, che potremmo definire l'inventore della Dieta Mediterranea (DM), hanno prospettato l'azione benefica del VOO, successivamente confermata da numerosi altri studiosi in ambito sperimentale, in vitro e in vivo, nell'animale e nell'uomo, anche su casistiche molto vaste (11-22).

Infatti fin dall'inizio è emerso che la DM, nella quale l'apporto lipidico è alquanto elevato (costituendo oltre il 25-30% delle calorie totali, ed è rappresentato quasi esclusivamente dal VOO ricco di acido oleico, acido grasso monoinsaturo (MUFA) e di numerosi composti minori con importanti e significative azioni nutraceutiche, riduceva sia alcuni fattori di rischio, ipercolesterolemia, aterosclerosi e ipertensione, sia la mortalità per malattie cardiovascolari ed anche la mortalità totale del 56%, il rischio di neoplasie del 61% (16-18,23).

Il Seven Country study (Italia, Grecia, Ex Jugoslavia, Olanda, Finlandia, USA e Giappone in soggetti d'età compresa tra i 40 e 59 anni) ha evidenziato che, con la DM, la prevalenza della malattia aterosclerotica cardiovascolare variava dal 2 al 10% nel sud Europa, dove il consumo annuale per persona di VOO è maggiore (Turchia: 1 kg; Italia, Grecia e Spagna 10-12 kg) e tra il 10 e il 18% nel nord Europa e negli USA (consumo in USA 0,45 kg/anno). La mortalità nei primi 15 anni è risultata più bassa tra i consumatori di VOO (che contiene pochi acidi grassi saturi e un alto rapporto acidi grassi monoinsaturi/acidi grassi saturi) e cioè Italia, Grecia e Jugoslavia. Successivamente il Lyon Diet Heart Study ha rilevato un minor numero di reinfarti e di morti del 50-70% nei soggetti che, dopo aver subito un primo infarto, oltre alle normali terapie avevano seguito una DM arricchita di acido alfa linolenico. Tale riscontro evidente dopo 27 mesi, è stato confermato dopo 46 mesi. (23-25)

Altre conferme sono venute successivamente da numerosi studi che hanno evidenziato una ridotta frequenza di patologia (ipercolesterolemia, ipertensione, aterosclerosi, diabete e obesità) in chi segue la dieta mediterranea nella quale il VOO svolge un ruolo molto importante. Oggi è noto che l'ingestione di grassi saturi, soprattutto se in quantità elevata, determina una iperlipemia post-prandiale e quindi una ipercolesterolemia, con aumento totale dei trigliceridi, in particolare di quelli di origine intestinale rispetto a quelli epatici. Il perdurare nel tempo di tale situazione lipemica contribuisce a sviluppare l'aterosclerosi attraverso l'attivazione di geni implicati nei fenomeni infiammatori (20,26).

Del tutto recentemente, una review ha evidenziato che una adeguata osservanza della DM riduce del 9% la mortalità per malattie cardiovascolari, del 6% quella per tumori, del 9% la mortalità totale, del 13% l'incidenza del morbo di Parkinson e di Alzheimer (21).

In colture cellulari, l'aggiunta di acido oleico con alcuni fenoli (oleuropeina, idrossitirosole ecc.), cioè il VOO, riduce l'RNA messaggero delle molecole di adesione delle cellule vascolari (VCAM-1), prevenendo l'azione del più importante fattore di attivazione endoteliale di flogosi, il fattore nucleare kappa B (NFkB) (27).

Questo non avviene invece con l'olio di girasole arricchito in acido oleico (28).



Tutto questo fa ritenere che altri fattori nella composizione del VOO, come i composti minori, quali fenoli, squalene, fitosteroli, adeguati livelli di acido linoleico/acido linolenico o la posizione degli acidi grassi nelle molecole dei trigliceridi o la ridotta produzione di apolipoproteina B-48, possano essere co-responsabili di questi effetti metabolici (29-33).

Per quanto riguarda il profilo delle lipoproteine, è inoltre noto che il colesterolo LDL si riduce, senza ridurre quello HDL, quando il VOO sostituisce un uguale apporto calorico di grassi saturi, e che si riducono i trigliceridi mentre aumentano le HDL se viene a sostituire un apporto calorico troppo elevato di carboidrati (33,34).

Alcuni risultati ora riportati si possono in verità in parte ottenere con qualunque tipo di olio che contenga quantità elevate di acido oleico, ottenuto in seguito ad interventi genetici sulle piante, ma è stato dimostrato che, nell'uomo, risultati di gran lunga migliori sono dovuti all'azione concomitante di acido oleico e di composti minori del VOO. Fra questi ultimi, importanti sono alcuni fenoli che danno risultati tanto maggiori quanto maggiore è il loro contenuto. È stato così evidenziato che esistono più percorsi metabolici responsabili di tali risultati che, a loro volta, si sommano determinando un migliore effetto terapeutico (29, 33, 35). Anche l'ossidazione delle LDL, fenomeno di estrema importanza, viene ridotta in rapporto al contenuto di fenoli del VOO (36).

Il livello di LDL ossidate viene oggi considerato un marker del danno ossidativo e di una aterosclerosi subclinica, indice predittivo di malattia cardiovascolare acuta. Questo perché l'ossidazione dei lipidi e delle apolipoproteine presenti nelle LDL determina dei cambiamenti nella loro conformazione per cui più facilmente possono entrare nei monociti-macrofagi della parete arteriosa e favorire il processo aterosclerotico, processo che viene ostacolato dagli antiossidanti dei cibi in misura migliore rispetto ai vari antiossidanti di derivazione industriale (tabella 1) (37, 38).

Un elevato livello di LDL ossidate si associa anche ad una maggior frequenza di sindrome metabolica (39).

Ipertensione arteriosa

È noto da tempo l'effetto benefico del VOO sulla pressione arteriosa ed è stato evidenziato che l'effetto benefico della DM, nei soggetti ipertesi, sembrerebbe essere maggiore di quello ottenuto con una dieta ricca in acidi grassi polinsaturi. Tale fenomeno sulla pressione diastolica e sistolica è stato osservato sia negli ipertesi, nei quali è stato possibile ridurre anche le cure mediche, sia nei normotesi mentre non si è verificato nei soggetti nella cui dieta era inserito l'olio di girasole (effetti benefici nel 48% dei soggetti che assumevano VOO e nel 4% di quelli che assumevano olio di girasole) che com'è noto, in seguito alla raffinazione, come avviene per tutti gli oli e i grassi, è completamente privo di polifenoli e varie sostanze antiossidanti (40-44).

Un recente studio randomizzato in doppio cieco cross-over condotto su soggetti giovani e sani, ai quali è stato somministrato del VOO e del vino in moderate quantità (50 g di VOO più 250 ml di vino rosso), ha evidenziato che l'associazione, per il contenuto in antiossidanti di entrambi i nutrienti, potenzia l'effetto di riduzione sulla pressione diastolica e sistolica e sulla funzionalità emodinamica e vascolare. Inoltre dall'analisi dell'onda sfigmica, prendendo come parametro di riferimento l'indice di aumento, è emerso che l'assunzione di VOO e di vino rosso determinano, dopo il pasto, un miglioramento della elasticità (stiffness) della parete arteriosa. Il fenomeno sarebbe dovuto, secondo alcuni, alla contemporanea azione di alcuni composti minori del VOO, in particolare alcuni fenoli (dato che l'olio d'oliva raffinato e l'olio di girasole arricchito in acido oleico non determinano tale effetto), e del resveratrolo del vino, per l'azione antiossidante e di produzione di ossido nitrico di tale composto (41-43,45).

Secondo altri l'azione antiossidante, di alcuni fenoli del VOO, bloccando la produzione del leucotriene B4 (LTB4) a livello della 5-lipossigenasi e riducendo la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, concorrerebbe a prevenire il danno dell'endotelio vascolare che sarebbe alla base dell'ipertensione (46).

Tabella 1. Benefici apportati da una dieta ricca in olio extra vergine d'oliva e dei suoi antiossidanti, sui fattori di rischio di patologia cardiovascolare, secondo i criteri della medicina basata sulle evidenze

Livelli di Evidenza I	Livelli di Evidenza II
Riduce i livelli di colesterolo LDL quando sostituisce diete ricche di acidi grassi saturi	Migliora la vasodilatazione endotelio-dipendente
Riduce i trigliceridi e aumenta i livelli di colesterolo HDL quando sostituisce diete ricche di carboidrati	Migliora l'infiammazione indotta dal consumo di diete ricche di grassi saturi
Aumenta la resistenza all'ossidazione delle LDL e riduce l'ossidazione delle LDL in vivo	Riduce l'attivazione di cellule mononucleari
Riduce la pressione arteriosa e il bisogno di antiipertensivi	Riduce l'iperlipidemia
Migliora il metabolismo glucidico nel diabete	Induce un ambiente plasmatico meno pro-trombotico

Da: Pérez-Jiménez F. 07 (modificata)

A conferma di ciò, è stata evidenziata una riduzione dei marker infiammatori, il trombossano B2 (TXB2) e il LTB4, con aumento del potere antiossidante sierico solo nei soggetti alimentati con VOO e non con l'olio d'oliva raffinato o con l'olio di mais (47).

Alcuni infine ritengono che anche l'acido idrossioleico, derivato dall'acido oleico, contribuisca a svolgere una azione regolatrice della pressione con un meccanismo inotropo sui miociti (48).

Del tutto recentemente è stata confermata l'importanza della DM nel suo complesso nel prevenire la patologia cardiovascolare, ma, facendo ricorso a degli score che oltre agli elementi dietetici considera un insieme di altre variabili (The Hellenic SCORE), è anche possibile predire i soggetti che sono maggiormente a rischio di andare incontro a ipercolesterolemia, ipertensione, patologia cardiovascolare, obesità e diabete e intervenire con opportune misure dietetiche (49,50).

Profilo trombofilo

L'endotelio ha un ruolo determinante nell'attività trombotica e coagulativa in quanto sintetizza parecchie molecole in risposta a differenti stimoli. La sua disfunzione inizia il processo infiammatorio riducendo l'ossido nitrico (NO) e rilasciando citochine e chemochine pro-infiammatorie: prece- de quindi lo sviluppo dell'aterosclerosi (51).

L'ossido nitrico (NO), principale composto endoteliale prodotto per azione della NO sintetasi (eNOS), inibisce l'aggregazione piastrinica, modifica l'espressione delle molecole di adesione (ICAM-1 e VCAM- 1) ed ha azione rilassante e, con l'eparan solfato e la prostaciclina, svolge un ruolo vasodilatatorio, mentre il trombossano A2, la prostaglandina H2 e l'endotelina 1 hanno un'attività vasocostrittrice (51,52).

Il possibile ruolo del VOO è risultato sempre più evidente negli ultimi anni in quanto l'acido oleico riduce i meccanismi che portano alla formazione del trombo riducendo l'adesione dei monociti, aumentando la fibrinolisi ecc. I fenoli dal canto loro, sia nell'animale da esperimento che nell'uomo, oltre a proteggere dall'azione dannosa dei radicali liberi e dei loro effetti tossici e a ridurre il TXB2, inibiscono l'aggregazione piastrinica e le alterate interazioni piastrine/pareti vascolari, riducono il fibrinogeno, l'attivazione del fattore VII e riducono il principale inibitore dell'emostasi il PAI-1 (plasminogen activator inhibitor type 1), aumentando così la fibrinolisi (53- 58).

Il ruolo antitrombotico, oltre che antiossidante ed antiinfiammatorio dei composti fenolici del VOO, è stato dimostrato ed è ben noto dato che dopo un pasto grasso a base di VOO si ha la riduzione del TXB2 e del LTB4 (56).



I fenoli idrossitiroso e tirosolo del VOO hanno anche un'azione chemio preventiva e migliorano la funzione endoteliale riducendo l'espressione delle cellule di adesione e aumentando l'NO. La somministrazione di idrossitiroso a volontari adulti riduce la produzione di TXB2, effetto che risulta evidente anche nei soggetti iperlipemici e nei diabetici nei quali è stata osservata una riduzione nel siero del TXB2 del 46% con un'azione preventiva sui fenomeni trombotici e microtrombotici (53,59).

È inoltre noto da anni che i cardiopatici, che possono presentare una attivazione cronica dei meccanismi trombotici, pongono così il paziente in una situazione pro trombotica, traggono vantaggio dall'uso del VOO. (33)

Tali riscontri sono stati confermati da numerose indagini e review confermando la ridotta sensibilità alla aggregazione delle piastrine e la diminuzione del fattore von Willebrand elementi tutti che riducono in maniera sensibile la patologia cardiovascolare (57,58,60).

Ossidazione e stress ossidativo

Secondo la teoria dei radicali liberi, l'invecchiamento è dovuto sia al normale metabolismo dell'organismo sia a stress ossidativi secondari a patologie, traumi, sostanze tossiche ecc. che determinano la produzione di materiali di scarto all'interno delle cellule, i così detti radicali liberi. Questi sono le specie reattive dell'ossigeno (ROS), in particolare l'anione superossido (O_2^-), il radicale idrossilico OH, il perossido d'idrogeno (H_2O_2) ecc. cioè sostanze ossidanti con azione altamente aggressiva contro le principali macro e micro molecole dell'organismo quali lipidi, glucidi, protidi, mitocondri e DNA. Quando vengono attaccati i lipidi che formano le membrane cellulari, causano l'ossidazione e quindi l'alte-

razione della fluidità della membrana con invecchiamento delle cellule, quando interessano enzimi, mitocondri, proteine diventano responsabili di dismetabolismi, dell'infiammazione nei vari distretti dell'organismo (vasi, cuore, reni, articolazioni ecc.), quando interessano il DNA (acido desossiribonucleico) di alterazioni delle informazioni genetiche con possibile insorgenza di tumori. Il precoce invecchiamento delle cellule e l'insorgere di varie patologie gravi, quali malattie aterosclerotiche, diabete, sclerosi multipla, artrite reumatoide, enfisema polmonare, cataratta, Alzheimer, morbo di Parkinson, demenza vascolare senile, tumori del seno, della prostata, del colon e della cute sono pertanto la conseguenza del continuo logorio determinato dal danno ossidativo cellulare (18,51,52,61-63).

Tali danni possono essere prevenuti, almeno in parte, da adeguati sistemi di difesa dell'organismo e dall'apporto di antiossidanti con l'allattamento al seno e quindi con la dieta (in particolare frutta, verdura e VOO) che concorrono ad inattivare i radicali liberi donando loro idrogeno. (18,29-31,51,52,61-64) Fin dall'inizio dei primi studi sulla DM, i benefici effetti sono stati attribuiti all'elevato contenuto in acido oleico, all'adeguato apporto di acido linoleico (18:2, n-6) e di acido linolenico (18:3, n-3), che si trovano in un rapporto ottimale, e al limitato apporto di grassi saturi (17,65,66).

L'apporto elevato con il VOO di acido oleico, da alcuni considerato un acido grasso essenziale, almeno in determinate circostanze in quanto l'organismo lo sintetizza molto lentamente, e quello non eccessivo di acido linoleico si sono rivelati determinanti nel mantenere l'integrità cellulare e ridurre il rischio legato all'invecchiamento (67). Infatti l'acido oleico è un MUFA per cui, per il basso livello di insaturazione, pre-

senta un modesto potenziale di ossidazione, mentre la sua pur minima presenza di acido linolenico concorre all'effetto benefico per la sua azione antiinfiammatoria e vasodilatatrice (62, 68).

A conferma di ciò, le lipoproteine ricche di MUFA in chi assume con la dieta il VOO, sono meno suscettibili alla ossidazione rispetto a quelle ricche di PUFA (51).

Il VOO contiene inoltre importanti composti minori ad azione antiossidante, quali carotenoidi, polifenoli, squalene, tocoferoli ecc. (tabella 2). Fra i carotenoidi importanti sono il beta-carotene, che a livello della mucosa intestinale viene trasformato in vitamina A, e la luteina: svolgono un'azione antiossidante neutralizzando l'ossigeno singoletto. Fra i fenoli, che unitamente allo squalene sono gli antiossidanti naturali presenti in maggior quantità nel VOO, importanti sono tirosolo, idrossitirosolo e i derivati oleuropeina e oleocantal, i flavonoidi apigenina, luteolina e quercitina, ecc. I composti fenolici, inoltre, per la loro capacità di ridurre l'espressione delle molecole di adesione cellulare a livello endoteliale e le LDL ossidate, ritardano i processi di aterosclerosi (18,27,30,31,53,62,69).

Fra i tocoferoli, indicati come vitamina E, l'alfa-tocoferolo è quello a più alto potenziale biologico e il più presente nel VOO. Sono considerati i più importanti agenti antiossidanti naturali delle frazioni lipidiche, poiché prevengono la perossidazione lipidica neutralizzando i radicali liberi specialmente a livello delle membrane cellulari e delle lipoproteine plasmatiche per cui concorrono a prevenire l'aterosclerosi (52,69).

Importanti sono anche i triterpeni, quali l'acido eritrodiole e oleanolico, per la loro azione antiossidante e antiinfiammatoria (52).

Tabella 2. Composti ad attività antiossidante presenti nell'olio di oliva

Classe chimica	Sottoclasse	Composto
Carotenoidi	Caroteni (Idrocarburi) Xantofille	Beta carotene Luteina, neoxantina, violaxantina, luteoxantina, anteraxantina, mutatoxantina, beta-cryptoxantina
Clorofille	Clorofille e derivati	Feofitina alfa, feofitina beta, clorofilla alfa, clorofilla beta, pirofeofitina alfa
Idrocarburi	Triterpeni Squalene	Squalene
Composti fenolici	Acidi fenolici	Acido 4-idrossibenzoico, acido protocatecuico, acido gallico, acido vanillico, acido siringico, acido 4-idrossifenilacetico, acido omovanillico, acido o-cumarico, acido p-cumarico, acido ferulico, acido sinapico
	Tirosolo, idrossitirosolo e derivati	Tirosolo, idrossitirosolo, oleuropeina, oleuropeina aglicone, dialdeide di oleuropeina aglicone, forma decarbossimetilica dell'oleuropeina aglicone, ligstroside aglicone
	Lignani	(+)-Pinoresinolo, (+)-1-acetossipinoresinolo
	Flavonoidi	Apigenina, luteina, quercitina
	Composti non fenolici strettamente correlati	Acido elenolico, acido cinnamico
Tocoferoli		Tocoferoli alfa, beta, gamma e delta

In sintesi, il VOO assunto con la dieta apporta nutrienti e antiossidanti utili a combattere e ridurre i radicali liberi, a prevenire i danni alle membrane cellulari, ai mitocondri e al DNA e quindi l'aterosclerosi, l'invecchiamento e la possibile insorgenza di neoplasie (70,71).

Considerazioni conclusive

Il VOO proveniente dalla sola "spremitura" delle olive rappresenta uno dei più antichi alimenti. Noto da millenni, nel corso dei secoli è stato utilizzato come alimento, come unguento per gli atleti, come fonte di illuminazione, per i riti sacri ma anche come presidio preventivo/terapeutico per molte condizioni patologiche. Negli ultimi trent'anni per le notevoli acquisizioni scientifiche sugli aspetti nutrizionali, viene considerato elemento cardine della cosiddetta "dieta

mediterranea" in quanto ricco di importanti principi nutrizionali indispensabili, quali gli acidi grassi monoinsaturi e gli acidi grassi essenziali oltre a particolari componenti minori di estrema importanza per il mantenimento della salute, quali gli antiossidanti. L'evoluzione di tali conoscenze sull'olio d'oliva permettono sempre più di chiarire la sua funzione nutraceutica, cioè di sostanza grassa importante come nutrimento ma con azioni terapeutiche sulle lipoproteine sieriche, sulla pressione arteriosa, sul profilo trombofilo e sullo stress ossidativo da parte di fitosteroli, di alcuni acidi grassi, dei polifenoli e altri antiossidanti. Vi sono pertanto fondati motivi salutistici per sostenere la produzione e il consumo dell'olio di oliva extra vergine in quanto è il miglior regalo che possiamo offrire al nostro organismo per godere di una buona salute e renderci, con gli alimenti, la vita gustosa e piacevole.

Bibliografia

- Sorcinelli P. Alimentazione e salute. In: Storia dell'alimentazione. Ed Laterza 1997;632-42
- Mazzini I. L'uso dell'olio d'oliva nella medicina del mondo antico. Med Hist J 2000;35:105-26
- Mazzini I. Alimentazione e medicina nel mondo antico. In: Storia dell'alimentazione. Ed Laterza 1997;191-200
- Montanari M. Alimentazione e cultura nel Medioevo. Roma-Bari:Ed Laterza 1988
- Lawn B. The Salernitan Questions. Oxford:Clarendon Press 1963.
- Mazzini I. La medicina dei Greci e dei Romani. Letteratura, lingua, scienza. Roma 1997; 13-117
- Sarrell EM, Cohen HA, Kahan E. Naturopathic treatment for ear pain in children. Pediatrics 2003;111: 574-9.
- Kritchevsky D. Dietary protein, cholesterol and atherosclerosis: a review of the early history. J Nutr 1995; 125(3 Suppl):589S-93S
- Keys A, Parlin RW. Serum-cholesterol response to changes in dietary lipids. Am J Clin Nutr 1966;19:175-81
- Fidanza F, Puddu V, Imbimbo AB et al. Coronary heart disease in seven countries. VII. Five-year experience in rural Italy. Circulation 1970;41(4 Suppl):63-75
- Keys A, Menotti A, Aravanis C et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. Prev Med 1984; 13:141-54
- Keys A, Aravanis C, Blackburn H et al. Serum cholesterol and cancer mortality in the Seven Countries Study. Am J Epidemiol 1985; 121: 870-83
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. Am J Epidemiol 1986; 124: 903-15
- Menotti A, Keys A, Aravanis C et al. Seven Countries Study. First 20-year mortality data in 12 cohorts of six countries. Ann Med 1989; 21:175-9
- Renaud S, de Lorgeril M, Delaye J. Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. Am J Clin Nutr 1995; 61:1360S-67S
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C et al. Adherence to a mediterranean diet and survival in a greek population. N Engl J Med 2003;348:2599-608
- Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. Arch Intern Med. 2005;165(8):929-35
- Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L et al. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. Eur J Clin Invest 2005;35:421-4
- Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. Public Health Nutr 2006; 9(1A):105-10
- Panagiotakos DB, Polystipiotti A, Papairakleous N et al. Long-term adoption of a Mediterranean diet is associated with a better health status in elderly people; a cross-sectional survey in Cyprus. Asia Pac J Clin Nutr. 2007;16(2):331-7
- Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. BMJ 2008;337:a1344
- Sánchez-Taínta A, Estruch R, Bulló M, et PREDIMED group. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008;15:589-93
- Kafatos A, Diacatou A, Voukiklaris G. Heart disease risk-factor status and dietary changes in the Cretan population over the past 30 years: the Seven Countries Study. Am J Clin Nutr 1997; 65: 1882-6
- de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N et al. Mediterranean alpha-linolenic acid rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994; 343: 1454-9
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999;99:779-85
- Kreeft AJ, Moen CJ, Porter G et al. Genomic analysis of the response of mouse models to high-fat feeding shows a major role of nuclear receptors in the simultaneous regulation of lipid and inflammatory genes. Atherosclerosis 2005; 182: 249-57
- Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA et al. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 622-9
- Abia R, Pacheco YM, Perona JS et al. The metabolic availability of dietary triacylglycerols from two high oleic oils during the postprandial period does not depend on the amount of oleic acid ingested by healthy men J Nutr 2001; 131: 59-65
- Carretani L, Bendini A, Lercker G et al. I composti a struttura fenolica, componenti minoritari esclusivi dell'olio extravergine di oliva e il loro ruolo salutistico. Atti XXI Congresso Nazionale SIPPS – Siena 2009; 102-3
- Caramia G, Carretani L, Bendini A et al. Lo squalene: la molecola più abbondante nella componente minoritaria dell'olio extravergine di oliva. Effetti e ruolo salutistico. Atti XXI Congresso Nazionale SIPPS – Siena 2009; 96-7
- Amarowicz R. Squalene: A natural antioxidant? Eur J Lipid Sci Technol 2009; 111:411-2
- Caramia G, Gori A, Carretani L. Colesterolo e fitosteroli. Ruolo dell'olio extravergine d'oliva. Atti XXI Congresso Nazionale SIPPS – Siena 2009; 100-2

33. Pérez-Jiménez F, Ruano J, Perez-Martinez P et al. The influence of olive oil on human health: not a question of fat alone. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1199-208
34. Mensink RP, Zock PL, Kester AD et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-55.
35. Pallottini V, Martini C, Pascolini A et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase deregulation and age-related hypercholesterolemia: a new role for ROS. *Mech Ageing Dev* 2005; 126: 845-51
36. Fitó M, de la Torre R, Farré-Albaladejo M et al. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenolic compounds in humans: a review. *Ann Ist Super Sanità* 2007;43(4):375-81
37. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1195-203
38. Fitó M, de la Torre R, Covas MI. Olive oil and oxidative stress. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1215-24
39. Holvoet P. Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2008;70(3):193-219.
40. Ruiz-Gutiérrez V, Muriana FJ, Guerrero A et al. Plasma lipids, erythrocyte membrane lipids and blood pressure of hypertensive women after ingestion of dietary oleic acid from two different sources. *J Hypertens*. 1996;14:1483-90
41. Ferrara LA, Raimondi AS, d'Episcopo L et al. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med* 2000;160:837-42
42. Esposito K, Marfella R, Ciotola M et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440-6
43. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P et al. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;80:1012-8
44. Visioli F, Poli A, Richard D et al. Modulation of Inflammation by nutritional Interventions. *Current Atherosclerosis Reports* 2008;10:451-3
45. Papamichael CM, Karatzi KN, Papaioannou TG et al. Acute combined effects of olive oil and wine on pressure wave reflections: another beneficial influence of the Mediterranean diet antioxidants? *J Hypertens* 2008;26(2):223-9
46. Alonso A, Ruiz-Gutierrez V, Martínez-González MA. Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological, clinical and experimental evidence. *Public Health Nutr.* 2006;9:251-7
47. Bogani P, Galli C, Villa M et al. Postprandial antiinflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis* 2007;190:181-6
48. Borchert GH, Giggey M, Kolar F et al. 2-Hydroxyoleic acid affects cardiomyocyte [Ca²⁺]_i transient and contractility in a region-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294(4): H1948-55
49. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F et al. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med* 2007;44(4):335-40
50. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Inclusion of Dietary Evaluation in Cardiovascular Disease Risk Prediction Models. Increases Accuracy and Reduces Bias of the Estimations. *Risk Anal* 2009;29:176-86
51. Perona JS, Cabello-Moruno R, Ruiz-Gutierrez V. The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. *J Nutr Biochem* 2006;17:429-45
52. Bendini A, Cerretani L, Carrasco-Pancorbo A et al. Phenolic molecules in virgin olive oils: a survey of their sensory properties, health effects, antioxidant activity and analytical methods. An overview of the last decade. *Molecules* 2007;12:1679-719
53. Visioli F, Caruso D, Grande S et al. Virgin Olive Oil Study (VOLOS): vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. *Eur J Nutr* 2005 ;44:121-7
54. Brzozko S, De Curtis A, Murzilli S, et al. Effect of extra virgin olive oil on experimental thrombosis and primary haemostasis in rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002;12:337-42
55. Vulin AI, Stanley FM. Oxidative stress activates the plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) promoter through an AP-1 response element and cooperates with insulin for additive effects on PAI-1 transcription. *J Biol Chem* 2004;279:25172-8
56. Bogani P, Visioli F. Antioxidants in the Mediterranean diets: An update. *World Rev Nutr Diet* 2007; 97:162-9
57. Lopez-Miranda J, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P et al. Olive oil and the haemostatic system. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1249-59
58. Delgado-Lista J, Lopez-Miranda J, Cortés B et al. Chronic dietary fat intake modifies the postprandial response of hemostatic markers to a single fatty test meal. *Am J Clin Nutr* 2008;87:317-22
59. Léger CL, Carbonneau MA, Michel F et al. A thromboxane effect of a hydroxytyrosol-rich olive oil wastewater extract in patients with uncomplicated type I diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:727-30
60. Pérez-Jiménez F, Lista JD, Pérez-Martínez P et al. Olive oil and haemostasis: a review on its healthy effects. *Public Health Nutr* 2006;9:1083-8
61. Owen RW, Mier W, Giacosa A et al. Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food Chem Toxicol* 2000;38:647-59
62. Quiles JL, Ochoa JJ, Ramirez-Tortosa C et al. Dietary fat type (virgin olive vs. sunflower oils) affects age-related changes in DNA double-strand-breaks, antioxidant capacity and blood lipids in rats. *Exp Gerontol* 2004;39:1189-98
63. Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM et al. Mediterranean diet and cognitive decline. *Public Health Nutr* 2004; 7: 959-63
64. Caramia G. Gli acidi grassi essenziali omega-3. Influenza sull'organismo e nuove prospettive terapeutiche. 3° Edizione Giornate Nazionali di Nutrizione Pratica Milano - Atti 2009; 100-15
65. Caramia G. Omega-3: dall'olio di fegato di merluzzo alla nutrigenomica. *Minerva Pediatr* 2008;60:443-55
66. Caramia G. Gli acidi grassi essenziali omega-6 e omega-3: dalla loro scoperta al loro impiego in terapia. *Minerva Pediatr* 2008;60(2):219-33
67. Sicheri G. *Industrie Agrarie e Agroalimentari*. 4° edizione. Milano: Ed. Hoepli 2002; 544-552
68. Solfrizzi V, Panza F, Torres F et al. High monounsaturated fatty acids intake protects against age-related cognitive decline. *Neurology* 1999;52:1524-30
69. Cicerale S, Conlan XA, Sinclair AJ et al. Chemistry and health of olive oil phenolics. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009; 49(3): 218-36
70. Menendez JA, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C et al. Extra-virgin olive oil polyphenols inhibit HER2 (erbB-2)-induced malignant transformation in human breast epithelial cells: Relationship between the chemical structures of extravirgin olive oil secoiridoids and lignans and their inhibitory activities on the tyrosine kinase activity of HER2. *Int J Oncol* 2009;34:43-51
71. Reyes-Zurita FJ, Rufino-Palomares EE, Lupiáñez JA et al. Maslinic acid, a natural triterpene from *Olea europaea* L., induces apoptosis in HT29 human colon-cancer cells via the mitochondrial apoptotic pathway *Cancer Lett* 2009; 273: 44-54

Linee Guida Italiane per la gestione della faringotonsillite in età pediatrica: sintesi e commento

M. de Martino¹, N. Mansi², N. Principi³, A. Serra⁴, A. Camaioni⁵, E. Chiappini¹, S. Esposito³, G. Felisati⁶, M. Landi⁷, P. Marchisio³

¹ Dip. di Scienze per la Salute della Donna e del Bambino, Univ. degli Studi di Firenze, Firenze

² Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria, A.O.R.N. Santobono Pausilipon, Napoli

³ Dip. di Scienze Materno-Infantili, Univ. degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

⁴ Clinica Otorinolaringoiatria, Univ. degli Studi di Catania, Catania

⁵ UOC di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera S. Giovanni Addolorata, Roma

⁶ Dip. Testa e Collo, Polo S. Paolo – Univ. di Milano

⁷ Pediatria di famiglia, Torino



Introduzione

Queste raccomandazioni possono essere utili nella diagnosi e trattamento a domicilio e in ospedale del bambino con faringotonsillite acuta, intesa come infiammazione dell'orofaringe, con o senza interessamento tonsillare. Lo scopo di questa linea guida è quello di selezionare, alla luce delle migliori prove scientifiche disponibili, gli interventi efficaci e sicuri a disposizione per la gestione della faringotonsillite acuta in età pediatrica. In particolare gli obiettivi principali sono quelli di essere di ausilio per la diagnosi clinica ed eziologica della faringotonsillite acuta, promuovere un uso razionale degli antibiotici e dei farmaci sintomatici, prevenire le complicanze a breve, medio e lungo termine. Sono inoltre incluse raccomandazioni per la gestione delle complicanze locali a breve termine.

Sono state specificatamente escluse tematiche inerenti alla gestione delle complicanze a lungo termine e sistemiche, di interesse più propriamente specialistico.

Sono inoltre escluse le indicazioni alla tonsillectomia in quanto oggetto di una recente linea guida nazionale (accessibile dal sito web: <http://www.snlg-iss.it>). La popolazione di riferimento è rappresentata dai bambini (età <18 anni) con faringotonsillite acuta.

La presente linea guida è principalmente applicabile nell'attività ambulatoriale del pediatra di famiglia, dove solitamente viene gestito il bambino con faringotonsillite acuta. È possibile, tuttavia, estenderla anche all'ambiente ospedaliero, e in particolare ai dipartimenti di Emergenza-Accettazione, e ad altri tipi di ambulatorio specialistico.

Gruppo di lavoro

Il documento è stato redatto da un gruppo di lavoro multidisciplinare. Le professionalità coinvolte sono pediatri, otorinolaringoiatri, specialisti in malattie infettive, medici generalisti, farmacisti e farmacologi, microbiologi, infermieri professionali, esperti in metodologia della ricerca; nonché rappresentanti di numerose società scientifiche, associazioni e federazioni: Istituto Superiore di Sanità, Società Italiana di Otorinolaringoiatria Pediatrica, Società Italiana di Otorinolaringoiatria, Società Italiana di Infettivologia Pediatrica, Federazione Italiana Medici Pediatri, Società Italiana di Cure Primarie Pediatriche, Società Italiana di Chemioterapia, Società Italiana di Scienze Infermieristiche, Società Italiana di Microbiologia, Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale, Associazione dei Genitori: "Noi per Voi".

Il metodo di lavoro

La stesura del documento e la definizione del livello delle prove di efficacia è stata realizzata in accordo con la metodologia del Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG; Manuale Metodologico 2002).

In particolare, con l'intento di massimizzarne l'utilità pratica, sono state selezionate 18 domande chiave (tabella 2) sulla gestione della faringotonsillite acuta in pediatria, ritenute da parte degli estensori in grado di focalizzare gli aspetti più attuali e controversi sull'argomento.

Per ogni quesito sono stati formulati, in base alla revisione e sintesi delle prove scientifiche disponibili, uno o più suggerimenti con differenti livelli di prova e forza valutata in base ai criteri della Medicina basata sulle Evidenze (tabella 3).

Tabella 1. Il gruppo di lavoro

Paolo Becherucci <i>Pediatra di famiglia, Firenze</i>	Giovanni Felisati <i>Otorinolaringoiatra, Milano</i>	Nicola Principi <i>Pediatra, Milano - Coordinatore</i>
Luisa Bellussi <i>Otorinolaringoiatra, Siena</i>	Filippo Festini <i>Infermiere Professionale, Firenze</i>	Salvatore Puglisi <i>Microbiologo, Catania</i>
Francesca Bonsignori <i>Pediatra, estrattrice dati, Firenze</i>	Renato Maria Gaini <i>Otorinolaringoiatra, Monza</i>	Maria Gabriella Rugiu <i>Otorinolaringoiatra, Udine</i>
Angelo Camaioni <i>Otorinolaringoiatra, Roma</i>	Luisa Galli <i>Pediatra, Firenze</i>	Agostino Serra <i>Otorinolaringoiatra, Catania - Coordinatore</i>
Elena Chiappini <i>Pediatra, Firenze</i>	Massimo Landi <i>Pediatra di Famiglia, Torino</i>	Annamaria Speciale <i>Microbiologa, Catania</i>
Marina De Gaudio <i>Medico, Firenze</i>	Luigi Maiolino <i>Otorinolaringoiatra, Catania</i>	Pier-Angelo Tovo <i>Pediatra, Torino</i>
Maurizio de Martino <i>Pediatra, Firenze - Coordinatore</i>	Nicola Mansi <i>Otorinolaringoiatra, Napoli - Coordinatore</i>	Pasquale Tulimiero <i>Rappresentante associazione dei genitori "Noi per Voi"</i>
Salvatore De Masi <i>Metodologo della ricerca, Firenze</i>	Giuseppe Mele <i>Pediatra di Famiglia, Lecce</i>	Attilio Varricchio <i>Otorinolaringoiatra, Napoli</i>
Luciana de Simone <i>Farmacista, Firenze</i>	Paola Marchisio <i>Pediatra, Milano</i>	Elisabetta Venturini <i>Medico, estrattrice dati, Firenze</i>
Giuseppe Di Mauro <i>Pediatra di Famiglia, Caserta</i>	Gian Luigi Marseglia <i>Pediatra, Pavia</i>	Giovanni Vitali Rosati <i>Pediatra di Famiglia, Firenze</i>
Pasquale Di Pietro <i>Pediatra, Genova</i>	Andrea Novelli <i>Farmacologo, Firenze</i>	
Susanna Esposito <i>Pediatra, Milano</i>	Paolo Pisani <i>Otorinolaringoiatra, Asti</i>	

Background e necessità della presente Linea Guida

La faringite streptococcica è una condizione di frequente riscontro nella pratica clinica, ma la sua gestione ottimale è tuttora un argomento piuttosto controverso.

È sufficiente valutare le linee guida nazionali dei paesi Occidentali per mettere in luce le differenze sostanziali nell'approccio a questa patologia: sono identificabili infatti 12 linee guida; 6 Europee (da Francia, Regno Unito, Finlandia, Olanda, Scozia, Belgio), 5 Statunitensi, una Canadese.

Tali linee guida sono suddivisibili in base alle principali differenze nella gestione della faringite in due gruppi: da un lato le linee guida Nord Americane, Francesi e Finlandesi raccomandano di effettuare un'indagine microbiologica in tutti i casi in cui ci sia il sospetto di eziologia batterica e di prescrivere una terapia antibiotica nei casi confermati, in modo da prevenire le complicanze suppurative e la malattia reumatica; diversamente, le linee guida dei restanti paesi, considerando la faringite acuta una malattia benigna ed autolimitante, non raccomandano l'uso di routine dei test microbiologici. Focalizzando l'attenzione sulla necessità di un uso attento degli antibiotici, queste ultime linee

guida riservano la terapia antibiotica a casi estremamente selezionati. Le raccomandazioni nei due gruppi differiscono sia per quanto riguarda l'uso dei presidi diagnostici (test rapidi antigenici ed esame colturale su tampone) che per le indicazioni terapeutiche, a seconda che l'ottica di maggior interesse sia la prevenzione delle complicanze oppure l'uso giudizioso di antibiotici.

C'era quindi forte necessità di un comportamento uniforme nella gestione della faringotonsillite in età pediatrica. Per la stesura delle linee guida italiane è stato previsto un panel di 34 esperti, che ha lavorato, coordinato da Maurizio de Martino (Firenze), Nicola Mansi (Napoli), Nicola Principi (Milano), Agostino Serra (Catania), sotto l'egida di numerose società scientifiche e associazioni, alla stesura di un documento che fornisse indicazioni pratiche per la diagnosi e la terapia della faringotonsillite acuta in età pediatrica, applicabile in ambito ambulatoriale e ospedaliero, e facilmente consultabile, anche in virtù del modello quesito-risposta su cui è strutturato.

L'augurio è quello di aver redatto uno strumento sintetico, chiaro e condiviso per una gestione efficace di una condizione tanto frequente nella pratica clinica del pediatra.

Gli Autori

Tabella 2. I quesiti identificati

1. È possibile distinguere clinicamente una faringotonsillite acuta da Streptococco β -emolitico di gruppo A (SBEA) rispetto a faringotonsilliti da altra causa?
2. Quali sono, quando devono essere applicati e come devono essere interpretati i sistemi a punteggio basati su dati clinici per la diagnosi di faringotonsillite acuta?
3. Come effettuare il test rapido?
4. Quando effettuare il test rapido?
5. Come devono essere interpretati i risultati del test rapido?
6. Come e quando effettuare l'esame colturale e come devono essere interpretati i risultati?
7. È indicato richiedere l'esame colturale in caso di test rapido negativo?
8. Come deve essere interpretato il risultato di un esame colturale positivo per germi diversi da SBEA?
9. Hanno una utilità gli esami ematologici nella faringotonsillite acuta?
10. Quando è indicato l'impiego di antibiotici ed entro quanto tempo deve essere intrapresa la terapia dall'esordio dei sintomi?
11. Quali antibiotici devono essere impiegati, per quale via di somministrazione e per quanto tempo?
12. Cosa fare in caso di persistenza della sintomatologia?
13. È indicato il trattamento del dolore nel bambino con faringotonsillite acuta e quali farmaci dovrebbero essere impiegati?
14. Quale è il ruolo della terapia di supporto, con particolare attenzione al rischio di sovradosaggi dei farmaci ed eventi avversi?
15. È indicato cercare il bambino portatore di SBEA e cosa fare nel caso di un bambino portatore di SBEA?
16. È necessario il follow-up microbiologico nel bambino con faringotonsillite acuta da SBEA?
17. Quali sono le strategie di gestione delle complicanze suppurative loco-regionali?
18. Quale trattamento nelle complicanze suppurative loco-regionali?

I quesiti

Sono di seguito riportati i 18 quesiti identificati con le relative raccomandazioni. Il livello di evidenza e la forza di ogni raccomandazione sono indicati in parentesi.

1. È possibile distinguere clinicamente una faringotonsillite acuta da Streptococco β -emolitico di gruppo A (SBEA) rispetto a faringotonsilliti da altra causa?

Raccomandazione 1.

Poiché i segni e sintomi di faringotonsillite streptococcica si sovrappongono in modo estensivo con altre cause infettive, si raccomanda di non formulare una diagnosi eziologica basata sui dati clinici (I-E).

2. Quali sono, quando devono essere applicati e come devono essere interpretati i sistemi a punteggio basati su dati clinici per la diagnosi di faringotonsillite acuta?

Raccomandazione 2.

Nessuno dei sistemi a punteggio è sufficiente a identificare con ragionevole sicurezza le infezioni da Streptococco β -emolitico di gruppo A. Un punteggio basso (zero o 1) del sistema a punteggio di McIsaac può essere considerato valido, in situazioni di bassa prevalenza di malattia reumatica, per escludere un'infezione streptococcica e quindi non procedere ad ulteriori indagini o terapie (III-A).

3. Come effettuare il test rapido?

Raccomandazione 3.

Il tampone per l'esecuzione del test rapido deve essere effettuato sfregando energicamente il tampone sull'orofaringe e sulla superficie di entrambe le tonsille, evitando di toccare altre parti della cavità orale e di contaminarlo di saliva (III-A).

Raccomandazione 4.

È sufficiente eseguire il test rapido una sola volta e con un solo tampone (III-A).

Raccomandazione 5.

Il test rapido dovrebbe essere eseguito da personale abituato a farlo (III-A).

Raccomandazione 6.

Per poter eseguire correttamente il test rapido, il bambino deve essere collaborante o immobilizzato con l'aiuto di una seconda persona (es. genitore). Il faringe deve essere adeguatamente illuminato con luce elettrica e la lingua deve essere tenuta abbassata con un apposito abbassalingua (VI-A).

Raccomandazione 7.

Prima dell'esecuzione del test rapido non devono essere utilizzati disinfettanti del cavo orale (VI-D).

4. Quando effettuare il test rapido?

Raccomandazione 8.

Il test rapido deve essere sempre eseguito nei bambini con anamnesi, segni e/o sintomi che si possono riscontrare, si riscontrano frequentemente o sono tipici di infezione da SBEA (III-A).

Raccomandazione 9.

Il test rapido non è indicato nei bambini con punteggio di McIsaac pari a zero o uno, ovvero in quelli con combinazione di 2 o più segni di infezione virale (VI-D).

5. Come devono essere interpretati i risultati del test rapido?

Raccomandazione 10.

Un test rapido positivo può essere considerato diagnostico per infezione da SBEA in bambini con faringotonsillite acuta (III - A).

Raccomandazione 11.

Un test rapido positivo non permette di differenziare una faringite acuta da SBEA da una faringite da altra causa in un portatore di SBEA (III - A).

Raccomandazione 12.

Qualora il test rapido sia stato correttamente eseguito e risultati negativo,

Tabella 3. Definizione dei livelli di prova e della forza delle raccomandazioni.

LIVELLI DI PROVA	
I	= Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	= prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	= prove ottenute da studi di coorte con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	= prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	= prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo
VI	= prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o in Consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di questa linea guida
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	= l'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II)
B	= si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura/intervento debba sempre essere raccomandata/o, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	= esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	= l'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	= si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

può essere ragionevolmente esclusa un'infezione da SBEA (IV-A).

Raccomandazione 13.

Si raccomanda di utilizzare test rapidi di elevata e verificata sensibilità (VI-B).

6. Come e quando effettuare l'esame colturale e come devono essere interpretati i risultati?

Raccomandazione 14.

L'esame colturale non è necessario per la diagnosi di routine di una faringite acuta da SBEA (VI-D) in considerazione dell'elevata concordanza del test rapido con l'esame colturale.

Raccomandazione 15.

A scopo epidemiologico, l'esame colturale, poiché consente l'antibiogramma, può essere effettuato per monitorizzare la sensibilità di SBEA ai diversi antibiotici e controllare l'eventuale comparsa di resistenze (VI-B).

Raccomandazione 16.

Nel bambino con risoluzione dei sintomi a fine terapia la ripetizione del test alla fine del trattamento non è raccomandata (VI-D).

Raccomandazione 17.

Non è indicato ricorrere all'esame colturale per differenziare una faringite acuta da SBEA da una faringite da altra causa in un portatore di SBEA (II-D).

Raccomandazione 18.

Un esame colturale positivo per SBEA deve essere considerato come possibile eziologia della faringotonsillite acuta ai fini delle decisioni terapeutiche (V-A).

7. È indicato richiedere l'esame colturale in caso di test rapido negativo?

Raccomandazione 19.

In età pediatrica NON è raccomandato eseguire l'esame colturale in caso di test rapido negativo (II-E).

8. Come deve essere interpretato il risultato di un esame colturale positivo per germi diversi da SBEA?

Raccomandazione 20.

Nel caso di positività di esame colturale per germi diversi da SBEA si ricorda che non esistono sufficienti prove che giu-

stifichino il trattamento antibiotico di una faringotonsillite (V-B).

9. Hanno una utilità gli esami ematologici nella faringotonsillite acuta?

Raccomandazione 21.

I titoli anticorpali anti-streptococcici riflettono una situazione immunologica passata e non presente e non sono di nessun valore nella diagnosi di faringite acuta. Possono essere utilizzati per confermare un'infezione streptococcica pregressa in pazienti in cui si sospetta una malattia reumatica o una glomerulo nefrite post-streptococcica (III-B).

10. Quando è indicato l'impiego di antibiotici ed entro quanto tempo deve essere intrapresa la terapia dall'esordio dei sintomi?

Raccomandazione 22.

La terapia antibiotica è raccomandata in presenza di faringotonsillite streptococcica (I-A).

Raccomandazione 23.

Per ridurre la durata della sintomatologia, il trattamento va prescritto appena viene posta diagnosi (I-B).

Raccomandazione 24.

Un ritardo nell'inizio della terapia antibiotica fino a 9 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi non comporta alcun incremento del rischio di complicanze o di fallimento terapeutico o di ricorrenze (I-B).

11. Quali antibiotici devono essere impiegati, per quale via di somministrazione e per quanto tempo?

Raccomandazione 25.

La terapia di scelta per la faringotonsillite streptococcica è rappresentata dalla penicillina V o, in mancanza di questa, dall'amoxicillina somministrata a 50 mg/kg/die in 2-3 dosi giornaliere per via orale per 10 giorni (I-A).

Raccomandazione 26.

In alternativa, può essere somministrata penicillina benzatina al dosaggio di 600.000 UI se il bambino pesa meno di 30 kg o 1.200.000 UI se pesa ≥ 30 kg in un'unica dose per via intramuscolare (I-A).

Raccomandazione 27.

Se pur non indicate di routine per il costo elevato e l'ampio spettro d'azione, le cefalosporine di 2^a generazione (cefaclor 40-50 mg/kg/die in 2 dosi o cefuroxima axetil 20-30 mg/kg/die in 2 dosi; cefprozil 15-30 mg/kg in 2 dosi) per 5 giorni potrebbero essere utilizzate in caso di dubbia compliance al trattamento con amoxicillina per 10 giorni (I-B).

Raccomandazione 28.

In considerazione dell'elevata prevalenza di resistenza di Streptococcus pyogenes ai macrolidi, l'utilizzo di questa classe di farmaci va limitato ai soggetti con dimostrata allergia IgE-mediata ai β -lattamici, se possibile dopo aver dimostrato la sensibilità dello streptococco a questa classe di antibiotici (II-C).

12. Cosa fare in caso di persistenza della sintomatologia?

Raccomandazione 29.

In caso di sintomatologia persistente, è opportuno eseguire o ripetere se già eseguito il test rapido per la ricerca di SBEA e ricercare eziologie diverse da quelle tradizionali (es. Mycoplasma pneumoniae, virus di Epstein-Barr, adenovirus) (VI-C).

13. È indicato il trattamento del dolore nel bambino con faringotonsillite acuta e quali farmaci dovrebbero essere impiegati?

Raccomandazione 30.

Ibuprofene e paracetamolo sono raccomandati per il trattamento del dolore e della febbre associata a mallessere nel bambino con faringotonsillite acuta (I-A).

Raccomandazione 31.

Non sono, invece, raccomandati né cortisonici né anestetici per uso topico né altri farmaci (VI-E).

14. Quale è il ruolo della terapia di supporto, con particolare attenzione al rischio di sovradosaggi dei farmaci ed eventi avversi?

Raccomandazione 32.

Non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare alcun tipo di terapia di supporto (aeroterapia, mucolitici, antistaminici, antitussigeni, immunostimolanti e terapie alternative) nel bambino con faringotonsillite acuta (VI-E).

15. È indicato cercare il bambino portatore di SBEA e cosa fare nel caso di un bambino portatore di SBEA?

Raccomandazione 33.

In considerazione del fatto che lo stato di portatore di SBEA non è associato

ad un incrementato rischio di complicanze suppurative o non suppurative e che il rischio di trasmettere SBEA ai contatti è minimo o nullo, il bambino portatore di SBEA non deve essere ricercato e non deve essere trattato in alcun caso (VI-D).

Raccomandazione 34.

Il bambino noto per essere portatore dovrebbe essere comunque trattato in caso di sospetta faringotonsillite acuta da SBEA in quanto potrebbe aver acquisito un nuovo sierotipo ed essere a rischio di sviluppare complicanze suppurative e non suppurative (II-A).

16. È necessario il follow-up microbiologico nel bambino con faringotonsillite acuta da SBEA?

Raccomandazione 35.

Nel bambino con risoluzione dei sintomi alla fine del trattamento, la ripetizione dei test microbiologici alla fine del trattamento non è raccomandata (VI-D).

Raccomandazione 36.

In caso di mancata guarigione clinica si raccomanda una rivalutazione clinico-diagnostica (VI-B).

17. Quali sono le strategie di gestione delle complicanze suppurative loco-regionali?

Raccomandazione 37.

Non esistono sufficienti prove a sostegno dell'uso dell'ecografia intra-orale nella diagnosi di PTA. Studi retrospettivi di buon livello indicano nell'agoaspirazione la metodica diagnostica di prima scelta (V-A).

Raccomandazione 38.

Non è stato possibile reperire studi randomizzati o metaanalisi che confrontino i vari test diagnostici; studi retrospettivi indicano la tomografia computerizzata con mezzo di contrasto come metodica di elezione nello studio degli ascessi degli spazi profondi del collo (V-A).

18. Quale trattamento nelle complicanze suppurative loco-regionali?

Raccomandazione 39.

In presenza di PTA si raccomanda il trattamento con antibiotici per via sistemica e con incisione e drenaggio dell'ascesso (I-A).

Raccomandazione 40.

Non esistono dati a sostegno dell'utilità di associare un cortisonico nel corso di un trattamento antibiotico per un PTA in soggetti pediatrici (V-E).

Raccomandazione 41.

Nel trattamento di PTA, non risultando significative differenze tra le varie

opzioni chirurgiche (agoaspirazione, incisione con drenaggio, tonsillectomia "a caldo", tonsillectomia differita), l'agoaspirazione può essere considerata la metodica chirurgica di prima scelta (IV-A).

Raccomandazione 42.

La decisione di effettuare la tonsillectomia può essere rinviata a dopo la risoluzione della fase acuta e presa in considerazione quando si manifestino recidive e comunque in base ai criteri indicati per la gestione della tonsillite ricorrente (IV-A).

Raccomandazione 43.

In presenza di un RPA o di un PPA con quadro clinico non complicato, una terapia antibiotica parenterale a dosi

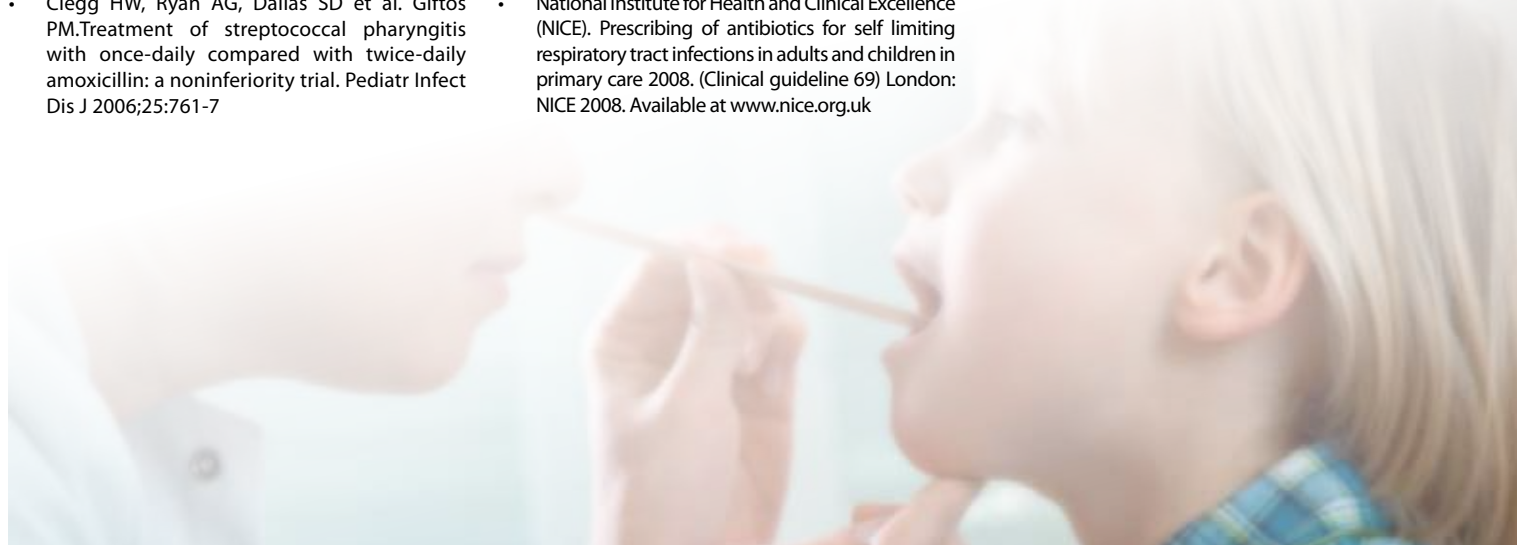
elevate sotto stretta osservazione clinica risulta un approccio adeguato: la presenza di segni di miglioramento dopo 48-72 ore indica la possibilità di proseguire con un trattamento medico esclusivo; in alternativa è indicato un drenaggio chirurgico della raccolta (IV-B).

Raccomandazione 44.

La presenza di un quadro clinico caratterizzato da compromissione delle vie aeree e da complicanze generali richiede un drenaggio immediato associato a copertura antibiotica. In caso di necessità una protezione delle vie aeree può essere garantita mediante intubazione oro-tracheale o mediante tracheotomia (V-A).

Bibliografia

- Avanruoh S, Waseem M, Quee F, Humphrey A, Reynolds T. Impact of rapid streptococcal test on antibiotic use in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25: 748-50
- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH. Infectious Diseases Society of America: Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35:113-25
- Bonsignori F, Chiappini E, de Martino M. The infections of the upper respiratory tract in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23 (1 Suppl):16-9
- Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician* 2009;79:383-90
- Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD et al. Giftos PM. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:761-7
- Cohen R, Levy C, Ovetchkine P et al. Evaluation of streptococcal clinical scores, rapid antigen detection tests and cultures for childhood pharyngitis. *Eur J Pediatr* 2004;163:281-2
- Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD000023
- Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;119:1541-51
- Lennon D, Kerdelmidis M, Arroll B. Meta-analysis of trials of streptococcal throat treatment programs to prevent rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:e259-64
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prescribing of antibiotics for self limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care 2008. (Clinical guideline 69) London: NICE 2008. Available at www.nice.org.uk
- Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:11
- Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of Streptococcal Pharyngitis and Streptococcal Carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2010;126:e557-64



Gli specializzandi chiedono alla SIPPS più visibilità per crescere

Egregio Sig. Presidente,

ad inviare questa lettera sono due "aspiranti pediatri": uno specializzando al primo anno della Clinica Pediatrica della SUN e l'altro medico interno della stessa Clinica Pediatrica.

Come è normale che sia per chi vuole avvicinarsi alla professione pediatrica, seguiamo con molta attenzione l'attività delle Società Scientifiche Pediatriche operanti sul territorio nazionale.

Valutando – per come ci è possibile – le attività convegnistiche, le comunicazioni e la produzione, ci sembra di notare un particolare interesse della SIPPS ad allargare il discorso sulla Pediatria Preventiva e Sociale, a fasce sempre più ampie.

Abbiamo apprezzato il concetto che ad una buona pediatria concorrono, oltre che un nuovo ruolo del pediatra, anche le famiglie, le figure tutte che ruotano intorno al bambino, le Associazioni di volontariato e tanto ancora.

Le chiediamo – Sig. Presidente – di valutare insieme al suo Consiglio Direttivo, se anche le nostre figure professionali non possano avere un ruolo tra le figure che concorrono al benessere del bambino e al miglioramento delle conoscenze dell'area pediatrica.

Tra qualche anno tutti noi saremo a pieno titolo pediatri specialisti, potrebbe essere cosa utile partecipare già da ora in maniera attiva alle vicende di una Società Scientifica così prestigiosa.

Le chiediamo, dunque, Sig. Presidente, di incontrarci per stabilire con noi un percorso che possa poi essere partecipato a tutti gli specializzandi delle varie Università italiane e a tutti i medici interni delle branche pediatriche.

Si potrebbe ipotizzare una iscrizione SIPPS a quota minima, uno spazio nell'ottima rivista della Società, occasioni di confronto nel corso dei Vostri convegni che potrebbero prevedere quote di iscrizione pensate appositamente per noi.

Questo e tanto ancora, Sig. Presidente, nell'ottica di stabilire una continuità tra chi già opera a pieno titolo e chi si prepara a farlo.

Ciò darebbe a voi la conferma di essere "bravi maestri" e a noi la certezza di poter entrare in un ambiente che ci "cura e stimola".

Grazie e cordiali saluti.

Dott. Alberto Corona
medico interno Clinica Pediatrica
Seconda Università di Napoli

Dott. Pietro Falco
specializzando Clinica Pediatrica
Seconda Università di Napoli



Formazione da promuovere

Migliorare la formazione dello specializzando in pediatria e dei medici interni nelle scuole di pediatria, poter trasmettere con dignità ai giovani specializzandi alcuni insegnamenti utili alla loro professione futura e promuovere uno scambio e un flusso di informazioni bidirezionale continuo tra chi è in via di formazione e chi ha già un'esperienza ben strutturata.

Con questi obiettivi la SIPPS dedica uno spazio della rivista alle giovani leve della pediatria, facendo proprio il detto di Seneca: «Molti potrebbero arrivare alla saggezza se non avessero la presunzione di esserci già arrivati».

La Società Scientifica sposa le richieste dei giovani medici

Carissimi Colleghi,
è con vera gioia che vi comunico l'adesione dell'intero Direttivo SIPPS alla proposta che voi fate di una collaborazione sempre più proficua tra gli Specializzandi in Pediatria, i Medici frequentatori delle cliniche pediatriche e la nostra Società Scientifica.

Intendiamo, di fatto, offrirvi una serie di "services" che man mano si arricchiranno di forme e contenuti.

Non intendo apparirvi prosaico, ma per dare concretezza a quanto andiamo dicendo, vi comunico che la quota di iscrizione per gli Specializzandi è ridotta del 50% rispetto a quella normale. Quindi con soli 20 € annui farete parte della Società, riceverete la nostra prestigiosa rivista, le notizie di ciò che elaboriamo ed in più:

- un vostro spazio sulla RIPPSS;
- uno spazio sul sito;
- ma ancora più importante, una particolare attenzione nei nostri Congressi. Solo per farvi un esempio, è già deliberato che il prossimo Congresso Nazionale che avremo a Caserta nel 2012, a fronte di un costo di iscrizione per tutti di 350 €, sarà per voi completamente gratuito (conferenze, seminari, colazioni di lavoro, ecc.).

Ciò che mi preme in particolare segnalarvi è che la disponibilità del Consiglio Direttivo, e dunque dell'intera SIPPS, è talmente reale da spingerci ad andare "ultra petita". Abbiamo infatti deciso di varare un progetto di cui vi riferirò successivamente, che si chiamerà: "LA SIPPS NELLE UNIVERSITÀ". Ciò costituirà il momento di incontro quasi "istituzionalizzato" tra voi e tutti noi.

Ancor più mi fa piacere comunicarvi l'idea – che concretizzeremo al più presto – di un campus formativo di qualche giorno, supportato da alcune Aziende.

Maggiori ed ulteriori delucidazioni vi darò nell'incontro che avremo personalmente di qui a breve.

Nel frattempo vi invito ad attivarvi con i mezzi che avete, per pubblicizzare presso il maggior numero di Specializzandi italiani e Medici frequentatori delle cliniche pediatriche queste opportunità, diventando immediatamente referenti pro-tempore SIPPS e per tutti coloro che intendono aderire al progetto e che voi ci segnalerete.

Cordiali saluti

Giuseppe Di Mauro

ACETAMOL

PARACETAMOLO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACETAMOL 300 mg granulato effervescente; ACETAMOL ADULTI 500 mg compresse ACETAMOL PRIMA INFANZIA 25 mg/mL sciroppo; ACETAMOL PRIMA INFANZIA 100 mg / mL gocce orali, soluzione; ACETAMOL ADULTI 1 g supposte; ACETAMOL 500 mg supposte; ACETAMOL BAMBINI 250 mg supposte; ACETAMOL PRIMA INFANZIA 125 mg supposte.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ACETAMOL 300 mg granulato effervescente Una bustina contiene: Principio attivo: paracetamolo 300 mg. **ACETAMOL ADULTI 500 mg compresse** Una compressa contiene: Principio attivo: paracetamolo 500 mg. **ACETAMOL PRIMA INFANZIA 25 mg/mL sciroppo** 1 ml di sciroppo contiene: Principio attivo: paracetamolo 25 mg. 100 ml di sciroppo contengono: Principio attivo: paracetamolo 2,5 g. **ACETAMOL PRIMA INFANZIA 100 mg / mL gocce orali, soluzione** 30 ml di gocce orali contengono: Principio attivo: paracetamolo 3 g. Una goccia contiene: Principio attivo: paracetamolo 2,8 mg. **ACETAMOL ADULTI 1 g supposte** Una supposta contiene: Principio attivo: paracetamolo 1 g. **ACETAMOL 500 mg supposte** Una supposta contiene: Principio attivo: paracetamolo 500 mg. **ACETAMOL BAMBINI 250 mg supposte** Una supposta contiene: Principio attivo: paracetamolo 250 mg. **ACETAMOL PRIMA INFANZIA 125 mg supposte** Una supposta contiene: Principio attivo: paracetamolo 125 mg.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato effervescente; compresse; sciroppo; gocce orali, soluzione; supposte.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche Trattamento sintomatico della febbre e del dolore lieve o moderato.

4.2. Posologia e modo di somministrazione Al di sotto dei tre mesi, in caso di ittero, è opportuno ridurre la dose singola per via orale. Per i bambini è indispensabile rispettare la posologia definita in funzione del loro peso corporeo e quindi scegliere la formulazione adatta. Negli adulti la posologia massima per via orale è di 3000 mg e per via rettale è di 4000 mg di paracetamolo al giorno. **ACETAMOL 300 mg granulato effervescente. Bambini da 8 a 12 anni e di peso superiore ai 25 kg.** Usare il farmaco solo dopo aver consultato il medico e rispettare le sue prescrizioni circa le dosi e la durata del trattamento. Una bustina da 300 mg ogni 4-6 ore (mai meno di 4 ore tra una e l'altra). Non superare le 6 bustine nelle 24 ore. **Adolescenti da 12 a 18 anni e di peso superiore a 40 kg.** Una bustina da 300 mg ogni 4-6 ore (mai meno di 4 ore tra una e l'altra). All'occorrenza la dose può essere aumentata fino a 600 mg assumendo due bustine insieme. Non superare i 3 g (10 bustine) nelle 24 ore. **Adulti** Una dose da 600-900 mg di paracetamolo (corrispondente a 2-3 bustine) ripetibile, in caso di necessità, ogni 4-6 ore. Non superare i 3 g (10 bustine) nelle 24 ore. **Durata del trattamento.** In genere le comuni cause di febbre o dolore si risolvono rapidamente. Consultare il medico se i disturbi durano più di tre giorni. **ACETAMOL ADULTI 500 mg compresse Adolescenti da 12 a 18 anni e di peso superiore a 40 kg** Una compressa da 500 mg ogni 4-6 ore (mai meno di 4 ore tra una e l'altra). Non superare i 3 g (6 compresse) nelle 24 ore. **Adulti** Una dose da 500-1000 mg di paracetamolo (1-2 compresse) ogni 4-6 ore (mai meno di 4 ore tra una e l'altra). Non superare i 3 g (6 compresse) nelle 24 ore. **Durata del trattamento.** In genere le comuni cause di febbre o dolore si risolvono rapidamente. Consultare il medico se i disturbi durano più di tre giorni. **ACETAMOL PRIMA INFANZIA 25 mg/mL sciroppo** Usare il farmaco solo dopo aver consultato il medico e rispettare le sue prescrizioni circa le dosi e la durata del trattamento. La confezione contiene una siringa dosatrice per somministrazione orale da 5 mL, graduata con tacche da 0,5 mL; una tacca corrisponde a 12,5 mg di paracetamolo. **Bambini fino a 18 mesi e di peso superiore a 3 kg** Normalmente può essere somministrata la dose di 25 mg per ogni 2 kg di peso, corrispondente ad 1 millilitro (mL) di sciroppo ogni 6 ore (mai meno di 4 ore tra una dose e l'altra). La tabella contiene alcuni esempi in rapporto al peso.

Bambini sopra i 18 mesi e di peso superiore a 11 kg.

Normalmente può essere somministrata la dose di 25 mg per ogni 2 kg di peso corrispondente ad 1 millilitro (mL) di sciroppo ogni 4 ore (mai meno di 4 ore tra una dose e l'altra). La tabella contiene alcuni esempi in rapporto al peso.

DOSE DA SOMMINISTRARE OGNI 6 ORE		
peso In Kg	in millilitri di sciroppo	Non superare MAI le 4 dosi nelle 24 ore
3	1,5	
4	2	
5	2,5	
8	4	
10	5	

ACETAMOL PRIMA INFANZIA 25 mg/mL sciroppo può essere assunto dai bambini di qualsiasi età calcolando la dose corretta in base al peso. Il medicinale tuttavia è identificato come Prima Infanzia poiché, essendo confezionato in flaconi da 100 mL, può risultare insufficiente per i bambini di peso superiore a 15 kg non riuscendo a coprire un adeguato numero di giorni di trattamento. **ACETAMOL PRIMA INFANZIA 100 mg / mL gocce orali, soluzione** Usare il farmaco solo dopo aver consultato il medico e rispettare le sue

prescrizioni circa le dosi e la durata del trattamento. **Bambini fino a 18 mesi e di peso superiore a 3 kg** Una goccia di ACETAMOL 100 mg/mL gocce orali soluzione contiene 2,8 mg di paracetamolo. Normalmente può essere somministrata la dose di 4 gocce per kg di peso ogni 6 ore (mai meno di 4 ore tra una dose e l'altra). La tabella contiene alcuni esempi in rapporto al peso.

DOSE DA SOMMINISTRARE OGNI 6 ORE		
peso In Kg	in gocce soluzione	Non superare MAI le 4 dosi nelle 24 ore
3	12	
4	16	
5	20	
6	24	
8	32	
10	40	

Bambini sopra i 18 mesi e di peso superiore a 11 kg Una goccia di ACETAMOL 100 mg/mL gocce orali soluzione contiene 2,8 mg di paracetamolo. Normalmente può essere somministrata la dose di 4 gocce per kg di peso ogni 4 ore (mai meno di 4 ore tra una dose e l'altra). La tabella contiene alcuni esempi in rapporto al peso.

DOSE DA SOMMINISTRARE OGNI 4 ORE		
peso In Kg	in gocce soluzione	Non superare MAI le 6 dosi nelle 24 ore
11	44	
12	48	
13	52	
14	56	
15	60	

ACETAMOL PRIMA INFANZIA 100 mg/mL gocce orali soluzione può essere assunto dai bambini di qualsiasi età calcolando la dose corretta in base al peso. Il medicinale tuttavia è identificato come Prima Infanzia poiché, essendo confezionato in flaconi da 30 mL, può risultare insufficiente per i bambini di peso superiore a 15 kg non riuscendo a coprire un adeguato numero di giorni di trattamento. **ACETAMOL ADULTI 1 g supposte Adolescenti da 12 a 18 anni e di peso superiore a 40 kg** Una supposta da 1 g ogni 4-6 ore (mai meno di 4 ore tra una e l'altra). Non superare le 3 supposte nelle 24 ore. **Adulti** Una supposta da 1 g ogni 4-6 ore (mai meno di 4 ore tra una e l'altra). Non superare le 4 supposte nelle 24 ore. **Durata del trattamento.** In genere le comuni cause di febbre o dolore si risolvono rapidamente. Consultare il medico se i disturbi durano più di tre giorni. **ACETAMOL 500 mg supposte Bambini da 8 a 12 anni e di peso superiore a 25 kg** Usare il farmaco solo dopo aver consultato il medico e rispettare le sue prescrizioni circa le dosi e la durata del trattamento. Una supposta da 500 mg ogni 4-6 ore (mai meno di 4 ore tra una e l'altra). Non superare le 4 supposte nelle 24 ore. **Adolescenti da 12 a 18 anni e di peso superiore a 40 kg** Una supposta da 500 mg ogni 4-6 ore (mai meno di 4 ore tra una e l'altra). Non superare le 6 supposte nelle 24 ore. **Adulti** Una supposta da 500 mg ogni 4-6 ore (mai meno di 4 ore tra una e l'altra). Non superare le 8 supposte nelle 24 ore. **Durata del trattamento.** In genere le comuni cause di febbre o dolore si risolvono rapidamente. Consultare il medico se i disturbi durano più di tre giorni. **ACETAMOL BAMBINI 250 mg supposte** Usare il farmaco solo dopo aver consultato il medico e rispettare le sue prescrizioni circa le dosi e la durata del trattamento. **Bambini da 2 a 8 anni e di peso superiore a 12 kg** Una supposta da 250 mg ogni 4-6 ore (mai meno di 4 ore tra una e l'altra). Non superare le 4 supposte nelle 24 ore. **ACETAMOL PRIMA INFANZIA 125 mg supposte** Usare il farmaco solo dopo aver consultato il medico e rispettare le sue prescrizioni circa le dosi e la durata del trattamento. **Bambini da 3 a 24 mesi e di peso superiore a 6 kg** Una supposta da 125 mg ogni 4-6 ore (mai meno di 4 ore tra una e l'altra). Il numero massimo di supposte nelle 24 ore è di 4 per i bambini di 6-7 kg, 5 per quelli di 7-10 kg, nei bambini di peso superiore non si potranno comunque superare le 6 supposte.

4.3. Controindicazioni - Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti o altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico; in particolare verso altri analgesici ed antipiretici. - Grave anemia emolitica. - Grave insufficienza epatocellulare.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego Bambini Consultare il medico prima di somministrare il farmaco ad un bambino. **Adolescenti (12-18 anni) e adulti** Consultare il medico se la causa del dolore o della febbre è dubbia. Per evitare tossicità anche a dosi terapeutiche del paracetamolo, i dosaggi proposti devono essere ridotti in caso di consumo eccessivo di alcool, digiuno o scarso stato nutritivo. In tali situazioni, è opportuno consultare il medico. Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare una epatopatia ad alto rischio ed alterazioni a carico del rene e del sangue, anche gravi. Somministrare con cautela nei soggetti con insufficienza renale o epatica di grado lieve/moderato e nei pazienti affetti da sindrome di Gilbert. Usare con cautela nei soggetti con carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. Durante il trattamento con paracetamolo prima di assumere qualsiasi altro farmaco controllare che non contenga lo stesso principio attivo, poiché se il paracetamolo è assunto in dosi elevate si possono verificare gravi reazioni avverse. Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco. Vedere anche la sezione 4.5. Nel corso di terapia con

anticoagulanti orali si consiglia di ridurre le dosi. Non assumere il medicinale insieme ad altri analgesici, antipiretici o antinfiammatori non steroidei. Nei rari casi di reazioni allergiche, la somministrazione deve essere sospesa e deve essere istituito un idoneo trattamento. Non somministrare per oltre 3 giorni consecutivi senza consultare il medico. **Avvertenze relative agli eccipienti** *Gocce orali*: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale. Un eventuale imbrunimento della soluzione non pregiudica in alcun modo l'efficacia e la tollerabilità del prodotto. *Granulato effervescente, sciroppo*: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Il prodotto contiene zucchero: di ciò si tenga conto nel caso di somministrazione a soggetti diabetici o in corso di diete ipocaloriche. *Sciroppo*: contiene para-idrossibenzoati che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione L'assorbimento per via orale del paracetamolo dipende dalla velocità dello svuotamento gastrico. Pertanto, la somministrazione concomitante di farmaci che rallentano (ad es. anticolinergici, oppioidi) o aumentano (ad es. procinetici) la velocità dello svuotamento gastrico può determinare rispettivamente una diminuzione o un aumento della biodisponibilità del prodotto. La somministrazione concomitante di colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo. L'assunzione contemporanea di paracetamolo e cloramfenicolo può indurre un aumento dell'emivita del cloramfenicolo, con il rischio di elevarne la tossicità. L'uso concomitante di paracetamolo (4 g al giorno per almeno 4 giorni) con anticoagulanti orali può indurre leggere variazioni nei valori di INR. In questi casi deve essere condotto un monitoraggio più frequente dei valori di INR durante l'uso concomitante e dopo la sua interruzione. Il farmaco deve essere usato con cautela in pazienti in terapia con tranquillanti, antidepressivi. Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali glutetimmide, fenobarbital, carbamazepina). Lo stesso vale nei casi di etilismo e nei pazienti trattati con zidovudina. La somministrazione di paracetamolo può interferire con la determinazione della uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfo-tungstico) e con quella della glicemia (mediante il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi). Sono note interazioni con sostanze usate come antidoto e riportate alla sezione 4.9.

4.6. Gravidanza e allattamento Nonostante studi clinici in pazienti gravide o in allattamento non abbiano rilevato particolari controindicazioni all'uso di paracetamolo, né provocato effetti indesiderati a carico della madre o del bambino, si consiglia di somministrare il prodotto solo in casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari Il medicinale non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati Con l'uso di paracetamolo sono state segnalate reazioni cutanee di vario tipo e gravità inclusi casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson e necrosi epidermica. Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità quali ad esempio angioedema, edema della laringe, shock anafilattico. Inoltre sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati: trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi, alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti, alterazioni a carico del rene (insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria), reazioni gastrointestinali e vertigini.

4.9. Sovradosaggio Il paracetamolo a dosi massive può causare epatotossicità per cui in casi di sospetta assunzione accidentale di dosi elevate del medicinale è consigliabile ricoverare il paziente in ospedale. In caso di sovradosaggio il paracetamolo può provocare citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi massiva e irreversibile. I sintomi del sovradosaggio compaiono in genere entro le 24 ore e sono: vomito, anoressia, nausea e dolore epigastrico; dati clinici e di laboratorio attestanti la epatotossicità si evidenziano entro 48-72 ore dall'ingestione. Negli adulti una tossicità epatica raramente è riportata con un sovradosaggio acuto inferiore a 10 g. È fatale quando questa è di 15 g e oltre. I bambini sembrano essere meno sensibili degli adulti all'effetto epatotossico del paracetamolo. Il trattamento consigliato, oltre alle pratiche comuni (lavanda gastrica o emesi indotta), consiste nella somministrazione di antidoti acetilcisteina o metionina, almeno entro 10 ore dall'assunzione per avere i migliori risultati. La acetilcisteina è somministrata per infusione endovenosa in una dose iniziale di 150 mg/kg di peso corporeo, per 15 minuti seguita da 50 mg/kg per 4 ore e 100 mg/kg durante le prime 16 ore. Alternativamente si può somministrare per via orale metionina 2,5 g ogni 4 ore per un totale di 4 dosi. La determinazione delle concentrazioni plasmatiche di paracetamolo rivela il grado dell'intossicazione; con concentrazioni di 300 mcg/ml dopo 4 ore si può sviluppare un danno epatico grave; con concentrazioni plasmatiche di 120 mcg/ml entro 4 ore e di 50 mcg/ml a 12 ore si può sviluppare solo un lieve danno epatico. Superata la fase acuta della tossicità, non permangono anomalie strutturali o funzionali del fegato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: analgesici ed antipiretici, anilidi. Codice ATC: N02BE01 Il paracetamolo o acetaminofene, principio attivo dell'Acetamol, è un prodotto di sintesi, con spiccata attività analgesica e antipiretica, clinicamente provata. L'attività antioscizzazione del farmaco è dovuta ad un innalzamento della soglia del dolore; l'effetto antipiretico è conseguente all'azione svolta sul centro ipotalamico regolatore della temperatura corporea. Essendo un farmaco non salicilico, esso è ben tollerato a livello gastrico e può quindi essere vantaggiosamente utilizzato in caso di intolleranza ai salicilati.

5.2. Proprietà farmacocinetiche Il Paracetamolo viene assorbito rapidamente e quasi completamente attraverso il tratto gastrointestinale: le massime concentrazioni plasmatiche si hanno entro 30 minuti - 2 ore dopo l'assunzione. Il farmaco si distribuisce uniformemente in tutti gli organi; la sua vita media plasmatica è di circa 2-4 ore. L'Acetamol viene principalmente metabolizzato dagli enzimi microsomiali nel fegato. Per la maggior parte si coniuga con l'acido glucuronico (60%) e la parte rimanente con i solfati (35%) o con cisteina (3%). La prima di queste tre vie metaboliche è elettiva nell'uomo adulto, mentre la seconda prevale nei bambini al di sotto dei 9 anni, il cui fegato sarebbe dotato di una minore capacità glucuroconiugante dei derivati fenolici. Nei casi in cui i depositi di acido glucuronico e di solfati fossero limitati, l'eccedenza di paracetamolo verrebbe

ossidata dall'acido mercapturico o dalla cisteina. Quando sono somministrate dosi molto alte, il farmaco è distrutto per N-idrossilazione seguita da deidratazione alla forma N-acetil-p-benzochinone, metabolita ritenuto generalmente il responsabile per la epatotossicità rilevata in questi casi. Dopo la somministrazione sia per via orale che per via rettale di dosi terapeutiche, il 90100% del farmaco è ritrovato nelle urine entro il primo giorno.

5.3. Dati preclinici di sicurezza Il Paracetamolo, somministrato ai comuni animali di laboratorio e per diverse vie (orale, i.p., sottocutanea) si è dimostrato privo di proprietà ulcerogene, anche in seguito a somministrazioni prolungate. Tuttavia, la tossicità del Paracetamolo varia notevolmente a seconda della specie animale e della via di somministrazione.

Nel ratto per via orale si ha una diminuzione della DL₅₀ di circa il 15-40% correlata alla somministrazione a stomaco pieno o a digiuno.

DL₅₀ nel topo è di 850 mg/kg/os.

DL₅₀ nel ratto a digiuno è di 3700 mg/kg/os, non a digiuno è di 4500 mg/kg/os; di 1200 mg/kg/e.p. DL₅₀ nel coniglio è di 3000 mg/kg/os e di 1200 mg/kg/e.p.

Il Paracetamolo è risultato privo di effetti embriotossici e teratogeni ed è stato ben tollerato anche in specifici studi di carcinogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti *ACETAMOL 300 mg granulato effervescente*: Acido citrico, sodio bicarbonato, zucchero compressibile. *ACETAMOL ADULTI 500 mg compresse*: Amido di patata, polivinilpirrolidone, magnesio stearato. *ACETAMOL PRIMA INFANZIA 25 mg/mL sciroppo*: Macrogol 6000, glicerolo, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, saccarosio, sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, aroma fragola panna, acqua depurata. *ACETAMOL PRIMA INFANZIA 100 mg / mL gocce orali, soluzione*: Macrogol 300, glicerolo, dietilenglicole monoetilere, sorbitolo, saccarina sodica, propilgallato, aroma arancia, aroma limone, acqua depurata. *ACETAMOL supposte*: Gliceridi semisintetici, lecitina di soia.

6.2. Incompatibilità Non pertinente.

6.3. Periodo di validità *ACETAMOL 300 mg granulato effervescente*: 4 anni. *ACETAMOL ADULTI 500 mg compresse*: 3 anni. *ACETAMOL PRIMA INFANZIA 25 mg/mL sciroppo*: 18 mesi. *ACETAMOL PRIMA INFANZIA 100 mg / mL gocce orali, soluzione*: 3 anni a confezione integro. Dopo prima apertura del flacone: 6 mesi. *ACETAMOL ADULTI 1 g supposte*: 4 anni. *ACETAMOL 500 mg e 250 mg supposte*: 42 mesi. *ACETAMOL PRIMA INFANZIA 125 mg supposte*: 3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore *ACETAMOL 300 mg granulato effervescente*: bustine di accoppiato in alluminio -10 buste in astuccio. *ACETAMOL ADULTI 500 mg compresse*: 20 compresse -blister opaco bianco latte PVC/PVDC/Al. *ACETAMOL PRIMA INFANZIA 25 mg/mL sciroppo*: flacone in vetro -100 ml soluzione. *ACETAMOL PRIMA INFANZIA 100 mg / mL gocce orali, soluzione*: flacone in vetro -30 ml soluzione. *ACETAMOL ADULTI 1 g supposte*: valve - 10 supposte. *ACETAMOL 500 mg supposte*: valve -10 supposte. *ACETAMOL BAMBINI 250 mg supposte*: valve -10 supposte. *ACETAMOL PRIMA INFANZIA 125 mg supposte*: valve -10 supposte.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento. Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABIOTEN PHARMA S.p.A. Via Meucci,36 56014 Ospedaletto -PISA.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACETAMOL 300 mg granulato effervescente -10 bustine AIC 023475041. *ACETAMOL ADULTI 500 mg compresse* -20 compresse AIC 023475054. *ACETAMOL PRIMA INFANZIA 25 mg/mL sciroppo* AIC 023475092. *ACETAMOL PRIMA INFANZIA 100 mg / mL gocce orali, soluzione* AIC 023475130. *ACETAMOL ADULTI 1 g supposte* -10 supposte AIC 023475066. *ACETAMOL 500 mg supposte* -10 supposte AIC 023475078. *ACETAMOL BAMBINI 250 mg supposte* -10 supposte AIC 023475080. *ACETAMOL PRIMA INFANZIA 125 mg supposte* -10 supposte AIC 023475104.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

ACETAMOL 300 mg granulato effervescente -10 bustine Novembre 1976/Maggio 2005. *ACETAMOL ADULTI 500 mg compresse* -20 compresse Luglio 1983/Maggio 2005. *ACETAMOL PRIMA INFANZIA 25 mg/mL sciroppo* Luglio 1983/Maggio 2005. *ACETAMOL PRIMA INFANZIA 100 mg / mL gocce orali, soluzione* Maggio 2011. *ACETAMOL ADULTI 1 g supposte* -10 supposte Luglio 1983/Maggio 2005. *ACETAMOL 500 mg supposte* -10 supposte Luglio 1983/Maggio 2005. *ACETAMOL BAMBINI 250 mg supposte* -10 supposte Luglio 1983/Maggio 2005. *ACETAMOL PRIMA INFANZIA 125 mg supposte* -10 supposte Novembre 2001/ Maggio 2005.

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2011.

Prima infanzia 100 mg/ml gocce	2,80 €	Prezzo consigliato
Prima infanzia 25 mg/ml sciroppo	2,80 €	
Adulti 500 mg 20 cpr	2,80 €	
Prima infanzia 125 mg 10 supposte	2,80 €	
Bambini 250 mg 10 supposte	2,80 €	
500 mg 10 supposte	2,80 €	
Adulti 1 g 10 supposte	2,80 €	
300 mg gran. eff. 10 buste	2,80 €	

Classe C – SOP

CAMICINRETE



SOCIAL NETWORK

CAMICINRETE è il social network dei medici italiani.

**REGISTRATI, UNISCITI,
CONDIVIDI E DISCUTI**



FAD

CAMICINRETE è anche percorsi online di educazione continua in medicina, per un aggiornamento di qualità, personalizzato e flessibile

Registrati ora
è gratuito e veloce



www.camicinrete.it

Giornate di Pediatria Preventiva e Sociale 2012



Presidente
Giuseppe Di Mauro

Segreteria Scientifica
Paolo Becherucci, Sergio Bernasconi,
Guido Brusoni, Giuseppe Di Mauro, Leo Venturelli

Segreteria Organizzativa



iDea congress
Via della Farnesina, 224 - 00135 Roma
Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682
E-mail: info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

27 - 30 Maggio 2012
Centro Congressi Forte Village - Santa Margherita di Pula

C'è una svolta:

ACETAMOL gocce

PARACETAMOLO

*prezzo consigliato
per tutte le confezioni €2,80*



CLASSE C S.O.P.