



# PEDIATRIA

## PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

### **Ferro e sport in età evolutiva**

**Uso ragionevole degli antibiotici in età pediatrica: tra imprescindibilità e convergenze terapeutiche**

**Ruolo dei probiotici associati alla vitamina D nella stimolazione delle difese immunitarie**

# Editoriale



**C**ari soci e amici, mentre scrivo queste righe stiamo piano piano affrontando il ritorno alla nuova normalità, un periodo delicatissimo che decreterà se gli sforzi di questi mesi e la responsabilità che tutti stiamo dimostrando daranno i loro frutti. Io voglio essere ottimista e, pertanto, sono lieto innanzitutto di annunciarvi che faremo di tutto per fare in modo che i nostri appuntamenti congressuali si svolgano come di consueto, anche se in ritardo: le date ci sono già, sono fissate e io sono convinto che ce la faremo! Non solo sessioni in presenza, ma anche virtuali, da remoto, un modo tutto nuovo di approcciarci ma che sicuramente si rivelerà efficace e a cui, con il nostro spirito sempre aperto alle novità, ci adatteremo perfettamente.

**Napule è... Pediatria Preventiva e Sociale si sostituirà quindi al Congresso nazionale dal 18 al 20 settembre e a Caserta ci incontreremo invece dal 5 all'8 dicembre 2020.** Saranno occasioni speciali per presentare i nostri documenti: le Consensus intersocietarie **Alimentazione complementare – Strumento per la prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili e per la riduzione delle ineguaglianze sociali** e **Il bambino e l'adolescente che praticano sport**; le due Guide pratiche, **la Guida pratica intersocietaria di Ortopedia pediatrica** e **la Guida pratica per la diagnostica nello studio del pediatra di famiglia.** Sarà inoltre presentato il progetto della **Guida per la tutela della disabilità in pediatria.**

So che è stato un periodo difficile per noi tutti, travolti da questa emergenza in cui ci siamo trovati in prima linea, spesso senza adeguata formazione e strumentazione, e volevo quindi congratularmi con tutti voi. Grazie in particolare a chi, oltre alla sua attività quotidiana, ha comunque continuato a contribuire alle attività della SIPPS con entusiasmo e voglia

di fare, al comitato COVID-19 che ha indetto una vera e propria crociata contro le fake news riguardanti l'argomento, sconfiggendole a colpi di evidenze scientifiche e agli Autori delle nostre iniziative editoriali che hanno continuato con il loro lavoro di stesura dei testi, anche per la nostra rivista che, nonostante tutto, è uscita regolarmente.

In questo secondo numero troverete un interessante lavoro sul ferro e lo sport, a firma del gruppo di lavoro coordinato da Vito Leonardo Miniello, che anticipa in parte i temi della nostra Consensus; un approfondimento sul ruolo dell'associazione probiotici e vitamina D nel potenziamento delle difese immunitarie, curato dal professor Diego Peroni; una riflessione del professor Gianfranco Trapani sulla possibilità di impiegare in maniera più razionale antibiotici al fine di contenere lo sviluppo di resistenze. Continuano, inoltre, le nostre rubriche fisse: le Pillole di EBM a cura della dottoressa Maria Carmen Verga e del dottor Roberto Buzzetti, grandi esperti di Evidence Based Medicine, e il triage telefonico del dottor Leo Venturelli, che ci mostrerà come agire in caso di occhio rosso con secrezione purulenta.

Buona lettura quindi!

Con stima e affetto



**Dott. Giuseppe Di Mauro**  
Presidente SIPPS



## **SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE**

### **PRESIDENTE**

Giuseppe Di Mauro

### **VICE PRESIDENTI**

Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

### **CONSIGLIERI**

Salvatore Barberi, Simonetta Bellone,  
Elena Chiappini, Salvatore Grosso,  
Attilio Varricchio

### **SEGRETARIO**

Maria Carmen Verga

### **TESORIERE**

Emanuele Miraglia del Giudice

### **REVISORI DEI CONTI**

Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza

### **RESPONSABILI RAPPORTI CON ENTI E ISTITUZIONI**

Luca Bernardo

### **RESPONSABILI EDUCAZIONE ALLA SALUTE E COMUNICAZIONE**

Lorenzo Mariniello, Leo Venturelli

### **JUNIOR MEMBERS**

Lucia Diaferio, Pietro Falco

## **PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE** ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

### **DIRETTORE RESPONSABILE**

Giuseppe Saggese

### **DIRETTORE**

Giuseppe Di Mauro

### **COMITATO EDITORIALE**

Salvatore Barberi, Luca Bernardo,  
Sergio Bernasconi, Gianni Bona,  
Annamaria Castellazzi,  
Elena Chiappini, Giuseppe Di Mauro,  
Lucia Diaferio, Pietro Falco,  
Ruggiero Francavilla,  
Daniele Ghiglioni, Paola Giordano,  
Valentina Lanzara, Lorenzo Mariniello,  
Gianluigi Marseglia,  
Vito Leonardo Miniello,  
Emanuele Miraglia del Giudice,  
Giuseppe Saggese, Giovanna Tezza,  
Attilio Varricchio, Leo Venturelli,  
Maria Carmen Verga

Registrazione Tribunale di Parma – N. 7/2005

Sede SIPPS

Via Salvatore Di Giacomo, 14 - 81031 Aversa (CE)

Tel. 335.6351051

E-mail: presidenza@sipps.it

# PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

## **AGORÀ** 4

### **REVIEW**

Ferro e sport in età evolutiva

*Miniello VL, Diaferio L, Ficele L, Meleleo D*

9

### **PILLOLE DI EBM**

Osserva molte cose... scarta quelle insicure e comportati con molta cautela nei confronti di quelle rimanenti. Avrai così minore probabilità di sbagliare (*Confucio*) - *Parte quinta*

*Buzzetti R, Verga MC*

23

### **ESPERIENZE**

Uso ragionevole degli antibiotici in età pediatrica: tra imprescindibilità e convergenze terapeutiche

*Trapani G, Finocchiaro C*

29

### **APPROFONDIMENTI**

Ruolo dei probiotici associati alla vitamina D nella stimolazione delle difese immunitarie

*Peroni D*

38

### **DOCUMENTI**

Il triage telefonico: l'occhio rosso con secrezione (pus)

*Venturelli L*

44

### **Editore**

Sintesi InfoMedica S.r.l.

### **Redazione**

redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

### **Marketing e vendite**

Marika Calò

m.calò@sintesiinfomedica.it

### **Stampa**

SINCRONIA IN PRINTING SRL

Via Cesare Balbo, 30 - 20025 Legnano MI

## Coronavirus, SIPPS: scorretto sostenere che i bambini non si infettino

“Sostenere che i bambini non si infettino di COVID-19 non è un'affermazione corretta. Anzi, è pericoloso da dire alle famiglie. Confonde i genitori”. È perentorio il commento di Giuseppe Di Mauro, Presidente della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS), che replica così alle parole di Giuseppe Remuzzi, direttore dell'Istituto Mario Negri, comparse sul Corriere della Sera. “I bambini si ammalano di questo virus. Inoltre, la contagiosità del SARS-COV 2 in età pediatrica deve essere ancora attentamente valutata perché, negli ultimi due mesi, i bambini hanno interrotto la frequenza scolastica e sono stati isolati a casa.

Questo ha fatto diminuire drasticamente i contagi di tutte le malattie infettive, ma bisognerà valutare attentamente la diffusione del virus nel momento in cui si allenteranno queste misure protettive. Nei bambini il COVID-19 compare spesso (ma non sempre!) in forma

asintomatica o con una sintomatologia lieve. Certo” - continua Di Mauro - “non sviluppano la malattia in modo grave come gli adulti, o come quegli adulti che presentano delle malattie croniche, ma non dobbiamo mettere a rischio la salute di nessuno, men che meno quella delle persone anziane o con patologie croniche”.

Altro capitolo aperto che riguarda i bambini è quello delle cure in caso di contagio. Indicazioni sono arrivate da un documento appena pubblicato da un panel di esperti statunitensi, che riguarda la terapia nel bambino con COVID-19. Al riguardo, Di Mauro ha sottolineato che “le evidenze sono in rapido mutamento, tuttavia, nell'immediato, il documento revisiona le evidenze disponibili e ci guida nel prendere decisioni in breve tempo”.

Gli autori, ha spiegato, sottolineano che, “dato il decorso tipicamente lieve in età pediatrica, la sola terapia di supporto è

suggerita nella stragrande maggioranza dei casi”. Gli esperti, però, suggeriscono di valutare il rapporto rischi/benefici e considerare caso per caso i potenziali fattori di rischio (quali ad esempio tipi di immunodeficienza, cardiopatia o patologia respiratoria) per la progressione della malattia nel bambino. La terapia antivirale, secondo gli esperti USA, deve essere invece valutata nei bambini ricoverati con forme gravi e, in questi casi, il panel suggerisce l'uso di remdesivir. L'uso dell'idrossiclorochina è attualmente in discussione: una recente revisione della letteratura ha negato una sua reale efficacia e sono stati segnalati eventi avversi cardiaci, ma un gruppo di 120 specialisti ha contestato questa revisione ed i suoi risultati, per cui le conclusioni devono ancora essere definite. Tornando ai farmaci antivirali, il panel di esperti conclude che dovrebbero essere usati preferibilmente all'interno di un trial clinico, se disponibile.

## Bambini e mascherine, SIPPS sposa posizione AAP: sì dai 2 anni

Da qualche settimana è consentito potersi allontanare dal proprio domicilio e riprendere con molta prudenza i contatti interpersonali e le attività sociali. Come comportarsi con i bambini? In genere i bimbi superano l'infezione da

COVID-19 prevalentemente in modo asintomatico o lieve, ma il possibile ruolo di portatore sano li rende un potenziale mezzo di contagio per la loro alta socialità, rischio che potrebbe essere ancora maggiore con l'inizio della scuola nel prossimo settembre. Purtroppo non abbiamo ancora dati certi ed il problema è molto dibattuto, ma, finché il ruolo dei bambini nel contagio non sarà valutato anche in comunità, la gravità del COVID-19 impone un principio di cautela. Il DPCM del 26 aprile prevede l'uso obbligatorio delle mascherine per i bambini al di sopra dei 6 anni, che hanno l'obbligo della frequenza della scuola primaria, pertanto lo Stato ha il dovere di indicare gli interventi da adottare per assicurare il massimo della protezione. L'assenza dell'obbligo delle mascherine

per i bambini di età inferiore ai 6 anni potrebbe essere dovuta alla difficoltà oggettiva di far indossare ad un bambino di età inferiore ai 6 anni per parecchio tempo la mascherina, ma anche al fatto che la frequenza della scuola materna non è obbligatoria.

Cosa fare quindi? L'Accademia Americana di Pediatria (AAP) ha stilato alcune raccomandazioni e chiarimenti sull'uso delle mascherine in età pediatrica che trova d'accordo i pediatri della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS).

“Secondo l'AAP - spiega la dottoressa **Margherita Caroli**, pediatra, esperta in nutrizione della SIPPS - i bambini sotto i due anni non devono indossare mascherine, non solo per l'oggettiva difficoltà, ma anche per il rischio



di soffocamento, che non deve essere sottovalutato. A questa età potrebbero essere utilizzati cappellini o cerchietti con visiera trasparente lunga, che schermino anche occhi, naso e bocca, vie di ingresso del virus. Non devono indossare la mascherina i bambini affetti da patologie neurologiche o respiratorie e nemmeno i bambini che abbiano difficoltà a levarla da soli. Infine, non dovrebbero indossare la mascherina i bambini che con la mascherina si toccano molto più frequentemente il viso perché la protezione indotta dalla mascherina sarebbe invalidata dal più frequente contatto mani-viso. Questi bambini devono quindi adottare, in ogni situazione, un distanziamento superiore ad un metro". "Eccetto le condizioni già citate" – aggiunge il dottor **Michele Fiore**, pediatra di famiglia SIPPS - tutti i bambini dovrebbero indossare la mascherina in ogni situazione in cui si possano trovare a meno di un metro di distanza da altri bambini o adulti, non appartenenti al proprio nucleo familiare. Se il bambino passeggia o va in bicicletta o gioca all'aperto da solo o con un adulto convivente e non c'è il rischio di incontrare a distanza ravvicinata altre persone non è necessario indossare la mascherina. Invece, la mascherina diventa necessaria se si va al supermercato o si usano mezzi pubblici, in qualunque luogo dove si debba aspettare insieme ad altri ed in tutti i luoghi chiusi dove le distanze non

possono essere mantenute e, quindi, chiaramente, anche nell'ambiente scolastico".

"Perché le mascherine possano realmente essere efficaci devono essere molto aderenti al volto, – informa il dottor **Francesco Pastore**, pediatra di famiglia SIPPS - quindi devono seguire la linea del naso aggiustando la piccola barretta di metallo al proprio viso e, per le estremità che devono aderire al volto, tirando consistentemente gli elastici laterali posti dietro le orecchie. Le mascherine per adulti (10 cm x 20 cm circa) non assicurano questa aderenza se indossate dai bambini. I bambini dai 2 anni in poi possono utilizzare le mascherine definite "di comunità", ovvero di stoffa e quindi lavabili e riutilizzabili, previste anche dai DPCM o anche, quando possibile, di TNT, lo stesso materiale con il quale sono realizzate le mascherine chirurgiche. Queste mascherine dovrebbero avere una lunghezza di circa 12 cm ed una larghezza di 5 cm per potersi adattare al viso dei bambini e coprire adeguatamente naso e bocca. Dopo i 6 anni e fino ai 12 anni potrebbero essere utilizzate mascherine di dimensioni maggiori (15 cm x 7,5 cm) sia di comunità sia di TNT ovvero di tipo chirurgico".

L'AAP consiglia, e la SIPPSS è d'accordo, che i bambini affetti da malattie croniche che hanno bisogno di una protezione maggiore dovrebbero utilizzare le FFP2. È importante, comunque, che

questi bambini seguano le indicazioni del proprio Centro di riferimento.

"È importante insegnare ai bambini in che modo devono utilizzare la mascherina, lavandosi sempre prima le mani prima di indossarla e senza toccare la stessa anche quando la devono dismettere" – dichiara il Presidente SIPPSS, dottor Giuseppe Di Mauro - "ma aiutandosi con gli elastici e poi di nuovo lavandosi le mani. Deve essere per loro un "gioco" che li aiuta a non ammalarsi. E se il bambino non vuole indossarla o ha paura della mascherina, come in tutti i processi educativi i genitori devono fare da modelli ed indossare la mascherina per primi, giocando con il bambino con modalità adeguate all'età. Altre azioni per migliorare l'accettazione possono essere, secondo l'età del bambino, far indossare la mascherina al suo peluche preferito, decorare la mascherina con dei disegni, ecc. In ogni caso far indossare la mascherina per la prima volta in casa in modo che il bambino vi si abitui e non abbia reazioni difficili fuori casa è un'ottima soluzione".

"Attenzione, però – ammonisce Di Mauro - l'uso delle mascherine non riduce né annulla la pratica di tutte le altre attività preventive fondamentali: l'osservanza della distanza di sicurezza, il frequente e corretto lavaggio delle mani con acqua e sapone o gel idroalcolici, e, soprattutto, possibilmente, l'isolamento sociale. Ce la faremo ed andrà tutto bene".

## Con 'Nutripiatto' aumenta il consumo di verdure nei bimbi

Una recente indagine condotta da Campus Biomedico ha evidenziato i benefici dell'adozione di 'Nutripiatto', uno strumento di educazione alimentare semplice e intuitivo, formato da un piatto e da una guida, e pensato per bambini dai 4 ai 12 anni divisi in tre fasce d'età (4-6, 7-9, 10-12), quelle più critiche per il sovrappeso e l'obesità in Italia, sviluppato da Nestlé con la supervisione scientifica della SIPPSS e dell'Università Campus Bio-Medico di Roma. **Quasi un genitore su**

**quattro (23%) ritiene infatti che il proprio bambino abbia incrementato il consumo di cereali poco raffinati, ma addirittura più della metà dei genitori (il 61%) conferma che i figli mangiano più verdure.** Dato che sale al 62% delle mamme e dei papà in tema di consumo d'acqua, che è incrementato nei bambini già dopo un solo mese di utilizzo di 'Nutripiatto'. Lo studio ha preso in esame 108 bambini tra i 4 e i 5 anni, di cui 57 femmine e 51 maschi. "Abbiamo coinvol-



to bambini, famiglie e scuole attraverso un corso di educazione alimentare, rivolto tanto ai genitori quanto al personale di cucina delle mense”, spiega Y. Manon Khazrai, docente di Scienze Tecniche Dietetiche dell’Università Campus Bio-Medico. Per i più piccoli “l’educazione alimentare proposta” ha seguito “le loro abilità di gioco”, indagando anche le abitudini alimentari.

‘Nutripiatto’ non si discosta dalle indicazioni scientifiche a livello internazionale, collocandosi nell’ottica “del progetto ‘Nurturing Care’ promosso dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dall’UNICEF”. Le loro raccomandazioni puntano ad impegnare “i governi ad aumentare le potenzialità di sviluppo dei bambini sotto vari profili: dalla salute alla sicurezza, dall’alimentazione alla genitorialità responsiva, passando attraverso la crescita neuro-evolutiva, specialmente nei primi anni di vita”, aggiunge Venturelli. E i risultati di Nutripiatto vanno proprio in questa direzione: “Nel 97% dei casi i genitori definiscono Nutri-

piatto un’efficace guida visiva per i bambini. Utilizzato per circa un mese – lasso di tempo che abbiamo valutato utile per impararne l’utilizzo corretto – ha permesso delle miglorie nella modalità di consumo degli alimenti e questo ci ha fatto riflettere sul fatto che piuttosto che fare una semplice educazione alimentare, risultasse molto più utile portare il Nutripiatto all’interno delle famiglie”. Il bambino “ha la possibilità di giocare, capisce la giusta quantità di cereali o di carboidrati e la ricorda anche alla mamma”, continua Khazrai. Inoltre, il 52% delle famiglie ritiene che i propri bambini abbiano ridotto le porzioni di carne e di pesce.

Passando alle dimensioni, “il Nutripiatto-rimarca Venturelli- è un piatto di dimensioni identiche a quello tradizionale in cui il bambino, sia a scuola sia a casa con i propri genitori, può iniziare a capire che non c’è solo la pasta, elemento spesso principale nella dieta italiana. Con Nutripiatto invece- osserva il pediatra- la pasta interessa solo un quarto del piatto,

contro una metà interamente occupata da frutta e verdura”.

Dalla ricerca congiunta SIPPS-Campus BioMedico emerge anche un interessante dato di genere, che vede impegnate sempre le donne: “Nel 52% dei casi la colazione viene preparata dalla mamma, nel 77% il pranzo viene consumato in una mensa, e nell’82% dei casi la cena viene preparata sempre dalla mamma”. Ecco allora che per risvegliare la partecipazione dei papà e dei bambini in cucina, Nutripiatto fornisce un ricettario: “Un utensile educativo per cucinare insieme”, che permette al bambino anche “di maneggiare il cibo, sapendo- ribadisce la docente di tecniche dietetiche- che oggi ci sono molti bambini selettivi che mangiano sempre gli stessi cibi. Attraverso il tatto e l’olfatto possono però cominciare ad interessarsi e incuriosirsi”. Uno strumento educativo, “utile, sempre con l’accompagnamento di un esperto”, che permette un’educazione familiare a 360 gradi, “insegnando anche ai genitori l’importanza delle giuste porzioni”.

## SIPPS: le iniziative editoriali del 2020

### Guida pratica intersocietaria di Ortopedia Pediatrica

**Continuano i lavori della SIPPS, insieme alla SITOP, Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia Pediatrica, sotto la guida attenta di Michele Fiore e Maria Carmen Verga, coordinatori dell’opera.**

A breve sarà disponibile questa nuova e preziosa Guida Pratica che, nello stile delle altre Guide pubblicate dalla SIPPS, offrirà ai pediatri uno strumento utile per la valutazione dell’apparato muscolo-scheletrico, per intercettare precocemente patologie che poi necessitano di consulenza sub-specialistica, da parte dell’ortopedico pediatrico, come azione di prevenzione da parte del pediatra che ben si sposa con i principi della SIPPS.

Lontana dunque dall’essere un testo di Ortopedia pediatrica pura, sarà invece uno testo agile e di facile consultazione, con lo scopo di dare indicazioni precise su cosa, quando e come fare diagnosi delle principali e più comuni patologie ortopediche del bambino.

Nella Guida saranno presi in considerazione, quindi, solo alcuni aspetti dell’Ortopedia pediatrica, senza appro-

fondimenti specifici (che lasceremo alla curiosità del lettore) e saranno trattati in maniera specifica l’individuazione precoce di patologie ortopediche che interferiscono con il normale sviluppo della funzione muscolo-scheletrica/ osteo-articolare del bambino.



*Antonio Memeo,  
Presidente SITOP  
e supervisore dell’opera*



*Giuseppe Di Mauro,  
Presidente SIPPS*



*Michele Fiore e Maria Carmen Verga,  
coordinatori della Guida pratica*

**Guida per la tutela della disabilità in pediatria**

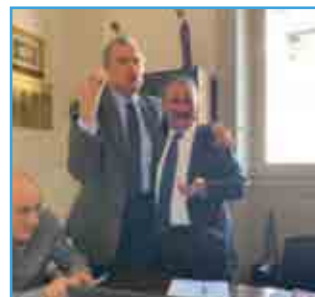
La nuova Guida pratica della SIPPS che torna a parlare ai genitori, dopo la bellissima esperienza de **Il bambino nella sua famiglia**. Realizzata non solo in collaborazione con le più prestigiose Società Scientifiche del settore pediatrico, ma avvalendosi anche della consulenza di Associazioni non mediche, come quella dei commercialisti e degli avvocati, sarà in grado di fornire le informazioni più dettagliate, precise e aggiornate su questo delicatissimo argomento che tocca così da vicino la SIPPS.

Non si parlerà dunque di patologia, ma di gestione della disabilità, delle leggi a favore della sua tutela, di assistenza domiciliare, di assicurazioni, fiscalità e assistenza psicologica.

**Fortemente desiderata da una co-**

**raggiosa coppia di genitori di tre figli disabili, entrambi medici e membri della SIPPS, Marina Aimati e Claudio Farinelli**, questa guida ha subito incontrato l'entusiasmo del consiglio direttivo della SIPPS e della SIP. La dottoressa Aimati, che figurerà tra gli estensori principali del documento, ha dichiarato, durante la sua presentazione del progetto, che nessuno meglio della SIPPS potrebbe gestire questo tipo di problematica, ma la sua personale esperienza sarà un preziosissimo valore aggiunto per aiutare tutte le famiglie che versano in questa difficile condizione.

Vista l'importanza e la grande eco che questa guida avrà a livello nazionale, è già in previsione un costante aggiornamento della stessa, per allinearla con le nuove normative che verranno via via promulgate nelle successive legislature.



*Alberto Villani e Giuseppe Di Mauro, rispettivamente presidenti SIP e SIPPS, entusiasti dopo la presentazione del progetto della Guida*



*Marina Aimati, promotrice del progetto e membro della SIPPS*

**Guida pratica per la diagnostica nello studio del pediatra di famiglia**

Tra le novità attese per l'imminente rinnovo del Contratto Nazionale dei Pediatri di Famiglia c'è l'incentivo affinché **ogni specialista, nel proprio ambulatorio, si attrezzi per eseguire alcuni esami diagnostici routinari, nell'ottica di un risparmio di risorse e per snellire le liste di attesa.**

La FIMP, la SIPPS e la SICuPP hanno dunque voluto rispondere prontamente a questa nuova esigenza dei pediatri di famiglia con la realizzazione di questa Guida pratica.

I vari capitoli della Guida presenteranno dunque i vari test, descrivendone l'utilizzo e le modalità operative di esecuzione; la parte iniziale sarà però dedicata al vero e proprio significato di test diagnostico, poiché è fondamentale ricordare che non sempre dall'esame è possibile fare automaticamente una diagnosi, ma ogni risultato va attentamente contestualizzato.

Saper sempre rispondere a queste tre semplici domande è importante per mantenere viva l'attenzione su questo aspetto fondamentale della scienza medica, che non è fatta di certezze,

ma di probabilità:

- Perché eseguo questo esame?
- Cosa mi aspetto dall'esito?
- Il risultato orienterà in maniera determinante la mia diagnosi?



*Michele Fiore*



*Mattia Doria*



*Marina Picca*



*Paolo Becherucci, Presidente SICuPP*



*Giuseppe Di Mauro, Presidente SIPPS*



*Paolo Biasci, Presidente FIMP*

# Ferro e sport in età evolutiva



Miniello VL, Diaferio L, Ficele L, Meleleo D\*

Unità Operativa di Nutrizione - Università di Bari "Aldo Moro"

\*Responsabile Gruppo di Studio Attività Fisica e Sport-SIPPS

## Riassunto

Minerali e oligoelementi sono micronutrienti coinvolti in centinaia di processi biologici. La loro carenza può influire negativamente sulle prestazioni fisiche e atletiche. Il ferro svolge un ruolo importante per tali attività, quale componente dell'emoglobina (trasporto di ossigeno) e di numerosi enzimi ossidativi che influenzano il metabolismo intracellulare (catena di trasporto degli elettroni e percorso ossidativo della fosforilazione nei mitocondri). L'esercizio fisico e le prestazioni atletiche sono influenzati dallo stato marziale. Pertanto, risulta importante un'adeguata assunzione di ferro. Numerose evidenze suggeriscono che l'esercizio fisico influisce negativamente sul patrimonio individuale del minerale. Non solo quello aerobico prolungato ma, in una certa misura, anche attività di breve durata (ad esempio la corsa) possono influenzare i meccanismi di cui sopra. L'integrazione di ferro viene comunemente adottata per evitare alterazioni dell'omeostasi marziale indotte dall'esercizio e mantenere le riserve necessarie per rispondere alle esigenze fisiologiche o migliorare le prestazioni sportive.

## Abstract

Minerals and trace elements are micronutrients involved in hundreds of biological processes. Deficiency in minerals and trace elements can negatively affect physical and athletic performance. Iron plays important roles for athletic performance, including formation of hemoglobin, and optimal function of many oxidative enzymes affecting the intracellular metabolism (i.e., the electron transport chain and oxidative phosphorylation pathway in mitochondria). Therefore, exercise and athletic performance is impacted by iron status, which suggests that maintaining adequate intakes of iron may be important for athletes. There is a strong body of evidence suggesting that exercise negatively affects iron status. Not only prolonged aerobic exercise but, to some extent, short duration activities (i.e. sprints) may influence the above mechanisms. Therefore, iron supplementation is commonly used to avoid exercise-induced perturbations of iron homeostasis and maintain the required iron stores that are necessary to address exercise needs or enhance physical performance.

## Parole chiave

Atleti, attività fisica, micronutrienti, ferro

## Key words

Athletes, physical activity, micronutrients, iron

## Si fa presto a dire... sportivo

Si in dall'antichità uomini di Scienza (Ippocrate, Milone, Senofonte, Galeno, Avicenna) si sono espressi su consigli alimentari specifici per gli atleti.

È luogo comune ritenere che chi pratica sport debba adottare un particolare regime dietetico, prediligere alcuni macronutrienti e/o assumere integratori (legittimati per agonisti adulti dediti ad attività fisiche impegnative).

Quando si considerano bambini in età scolare o adolescenti, è corretto suggerire un'alimentazione adeguata ai relativi fabbisogni nutrizionali. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, World Health Organization) raccomanda per questi soggetti in età evolutiva (5-17 anni) almeno 60 minuti di attività aerobica al giorno. Se praticano sport 2 o 3 volte a settimana, le raccomandazioni WHO non differiscono sostanzialmente da quelle destinate per attività fisiche



*basic* (camminate, pedalate, giochi di movimento).

A fronte di una maggiore conoscenza scientifica dei fattori nutrizionali in grado di favorire la prestazione atletica, si registra una crescente informazione “parallela”, spesso gestita da personaggi che orbitano nel mondo sportivo. Purtroppo, con pressapochismo “scientifico” vengono spesso prospettati risultati ottimali adottando “diete innovative” e/o prodotti specifici.

La predisposizione psicologica dei ragazzi che praticano sport ad accettare ogni ipotesi di potenziamento organico ha favorito il diffondersi di suggerimenti nutrizionali e prescrizioni di integratori sapientemente distillati da trainer non legittimati dal ruolo. Il passo è breve verso l'adozione incondizionata e ingiustificata di alchimie dietetiche prive di qualsiasi fondamento scientifico. Tra l'altro, l'uso di integratori (già discutibile in soggetti adulti) risulterebbe inadeguato in età evolutiva date le fisiologiche peculiarità di un organismo in crescita. Si pensi, ad esempio, a specifici fabbisogni nutrizionali, relativa vulnerabilità dell'apparato osteo-articolare, ridotta resistenza muscolare, minore capacità anaerobica ed esigui livelli di testosterone prepuberali che non garantiscono l'ipertrofia muscolare compensatoria.

Un'alimentazione sana, diversificata e completa è quasi sempre in grado di soddisfare i fabbisogni di macro-

micronutrienti anche nei bambini e negli adolescenti che praticano sport.

A tal proposito, pur con tutti i limiti che comporta una classificazione, si potrebbero connotare differenti “categorie” di bambini e adolescenti in relazione al livello di attività fisica svolta<sup>1</sup> (Tabella 1).

Per i soggetti sedentari (compresi quelli con attività sportiva organizzata) e con stile di vita attivo sarà sufficiente adottare il regime dietetico per età, mentre un incremento calorico può essere concesso solo a quelli con uno stile di vita attivo e attività sportiva organizzata nei giorni di allenamento impegnativo.

È stato calcolato che un bambino di 8 anni è in media attivo solo per il 25% dell'ora canonica di allenamento. Non basta, quindi, la sola attività sportiva organizzata per legittimare un supplemento dietetico, ma bisognerebbe improntare l'intera giornata a uno stile fisicamente attivo che garantisca anche capacità coordinative e forza muscolare.

I soggetti genericamente “attivi” hanno un dispendio energetico totale significativamente superiore ai sedentari, comunque non paragonabile a quello dei coetanei agonisti.

A fronte di quanto esposto, numerosi Autori allertano su retaggi culturali ingiustificati che tendono a sovrastima-

**Tabella 1. Categorie di soggetti in età evolutiva distinti in base all'attività fisica**

<b><i>Sedentari</i></b>	Non praticano sport, non fanno giochi di movimento, camminano poco, usano l'ascensore, trascorrono molte ore seduti a studiare o davanti allo schermo (televisione, computer, tablet, videogames)
<b><i>Sedentari con attività sportiva organizzata</i></b>	Sedentari che 2-3 volte a settimana praticano un'ora di sport (nuoto, basket, ecc.)
<b><i>Soggetti con stile di vita attivo</i></b>	Sono frequentemente impegnati in giochi di movimento, camminano molto, salgono le scale, ecc.
<b><i>Soggetti con stile di vita attivo e attività sportiva organizzata</i></b>	Sono frequentemente impegnati in giochi di movimento, camminano molto, salgono le scale, ecc. Inoltre, praticano sport 2-3 volte a settimana
<b><i>Agonisti</i></b>	Si sottopongono ad allenamenti impegnativi più o meno quotidiani

re il fabbisogno energetico dei bambini dediti ad attività sportiva organizzata.

Per soggetti impegnati in sport di *endurance* (ciclismo, maratona) alcuni studi consigliano, nei giorni precedenti la gara, una dieta ricca in carboidrati (pane, pasta, riso o patate), al fine di ottimizzare le riserve di glicogeno nei muscoli e nel fegato ("carico di carboidrati").

In realtà, la quantità di carboidrati da consigliare è ancora una volta soggetta ad un'attenta valutazione individuale che prenda in considerazione la quota di massa magra e l'entità dell'attività di allenamento svolta nei giorni in questione. Se l'impegno è leggero, per "farcire" i muscoli di glicogeno saranno sufficienti anche porzioni normali. In ogni caso, tale problematica interessa solo quella minoranza di adolescenti intensamente impegnati negli sport di *endurance*.

Tutti gli sportivi (dai dilettanti agli agonisti) considerano l'alimentazione un elemento fondamentale per la propria preparazione e spesso assumono (a torto o a ragione) integratori e/o supplementi.

## Minerali e oligoelementi

Minerali e oligoelementi (**MeO**) sono micronutrienti inorganici non calorici coinvolti in centinaia di processi biologici rilevanti per l'esercizio fisico e le prestazioni atletiche (accumulo e utilizzo di energia, metabolismo proteico, trasporto di ossigeno, ritmo cardiaco, metabolismo osseo, funzione immunitaria).<sup>2</sup>

L'attività fisica comporta modificazioni e adattamenti metabolici nell'organismo umano. Le necessità fisiologiche, energetiche e nutrizionali variano in base ai momenti specifici della stagione agonistica (preparazione atletica, fase agonistica, periodo di riposo, ecc.). Intensi esercizi di allenamento possono incrementare i fabbisogni essenziali degli oligoelementi, comportando il rischio di stati carenziali. Tuttavia, le differenze di concentrazione di MeO negli sportivi, rispetto alla popolazione sedentaria, sono state scarsamente studiate.

Valutare evidenze di buona qualità metodologica sull'efficacia di un'eventuale supplementazione con MeO fornisce un valido strumento per gestire la nutrizione di bambini e adolescenti che praticano sport (o che siano atleti professionisti), in particolare su quei fenotipi che se ne possano avvantaggiare.

Recentemente è stato riportato che l'allenamento fisico può indurre cambiamenti nelle concentrazioni sieriche di diversi minerali biologici.<sup>3</sup> In condizioni di elevata domanda metabolica (esercizio fisico o allenamento

atletico) valori inadeguati di MeO circolanti e/o cellulari potrebbero compromettere prestazioni fisiologiche ottimali<sup>4</sup> e richiedere un'integrazione.<sup>5</sup>

A sua volta, una condizione carenziale è in grado di influire negativamente sulle performance psico-fisiche. Difatti, nonostante la valenza biologica dei MeO, i dati sulla popolazione generale mostrano che le attuali razioni dietetiche raccomandate (RDA, *Recommended Dietary Allowance*) spesso non vengono raggiunte.

Meritano particolare attenzione i risultati di numerosi lavori che rivelano deficit di selenio (60%), magnesio (50%), calcio (51%), ferro (30%) e zinco (17%).<sup>6-8</sup> Fortunatamente, pur non soddisfacendo le RDA, l'eventuale inadeguato intake non si traduce necessariamente in stati carenziali, a meno che particolari regimi dietetici e stili di vita non inducano ulteriori criticità, slatentizzando i relativi deficit. Le motivazioni potrebbero essere riconducibili a specifiche proprietà ergogeniche dei vari minerali e oligoelementi capaci di soddisfare i fabbisogni e raggiungere le relative RDA, connotate per la popolazione generale.<sup>9</sup>

La dieta di tipo occidentale (ricca di proteine animali, grassi saturi e carboidrati raffinati) è più vulnerabile alla carenza di magnesio,<sup>10</sup> mentre i vegani risultano essere più suscettibili a deficit di iodio e selenio.<sup>11</sup>

Nel novembre 2010 l'UNESCO (*United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization*) ha riconosciuto la Dieta Mediterranea "Patrimonio culturale immateriale dell'Umanità". Rispetto ad altri regimi dietetici tale equilibrato modello alimentare, fondato prevalentemente su cibi di origine vegetale e sul loro consumo diversificato, è in grado di fronteggiare alcune carenze perché qualitativamente più adatto nel soddisfare le RDA di minerali e oligoelementi.<sup>12</sup> Nelle società industrializzate, riscattate da carenze nutrizionali conclamate, la facile disponibilità di cibo ha indubbiamente esorcizzato lo spettro della miseria postbellica ma, al tempo stesso, ha indotto a sottostimare deficit nutrizionali cosiddetti "marginali", relativi prevalentemente a minerali e oligoelementi, che comportano forme subcliniche di malnutrizione.

L'adozione da parte di molti atleti di modelli dietetici, spesso veicolati attraverso i social media, può comportare inadeguate assunzioni e conseguente carenza di MeO.<sup>4,13-15</sup>

È doveroso ricordare che esiste un notevole potenziale di errore nella valutazione dei tassi di MeO (in termini di validità e affidabilità) in tutte le fasi dell'assunzione dietetica, indipendentemente dal metodo utilizzato.<sup>16</sup> Inoltre, nell'ambito delle limitazioni, pochi nutrienti hanno intervalli di riferimento per atleti. I biomarcatori sono in grado di fornire una valutazione più accurata dello stato

nutrizionale.

L'impatto di tali carenze o la necessità di integrazione relativi a prestazioni atletiche rimangono topics che purtroppo non vantano una soddisfacente mole di studi.<sup>17</sup>

Sebbene siano ancora limitati i dati che possano confermare l'eventuale efficacia della supplementazione di MeO nel migliorare prestazioni e ottimizzare biomarkers e di conseguenza non siano state realizzate Consensus, recenti studi mostrano che circa il 50% degli atleti consuma una qualche forma di integratore (micronutrienti), di cui il 5-27% sono MeO (ferro, calcio, zinco, selenio o cromo).<sup>15,18</sup>

A tutt'oggi, non sono ancora disponibili evidenze sufficienti per realizzare linee guida che formulino raccomandazioni dietetiche su minerali e oligoelementi da supplementare per ottimizzare le performance di soggetti in età

evolutiva che praticano sport a livello agonistico e non. Tuttavia, vi sono alcune eccezioni degne di nota: la valenza dell'integrazione di ferro e magnesio vanta studi di elevata qualità, benché sia necessario replicare alcuni trial chiave. Una recente revisione sistematica<sup>19</sup> ha analizzato, in 128 studi eleggibili, il ruolo dei MeO nell'esercizio fisico e nella prestazione atletica, in particolare: ferro (29), magnesio (22), calcio (11), fosfato (17), zinco (9), sodio (15), bromo (5), selenio (5), cromo (12) e multi-minerali (5). Articoli relativi a rame, manganese, iodio, nichel, fluoruro o cobalto non sono stati considerati rilevanti. Solo quelli su ferro e magnesio presentavano qualità metodologica tale da assegnare il termine "strong" (EPHPP *global quality rating*) (Figura 1).

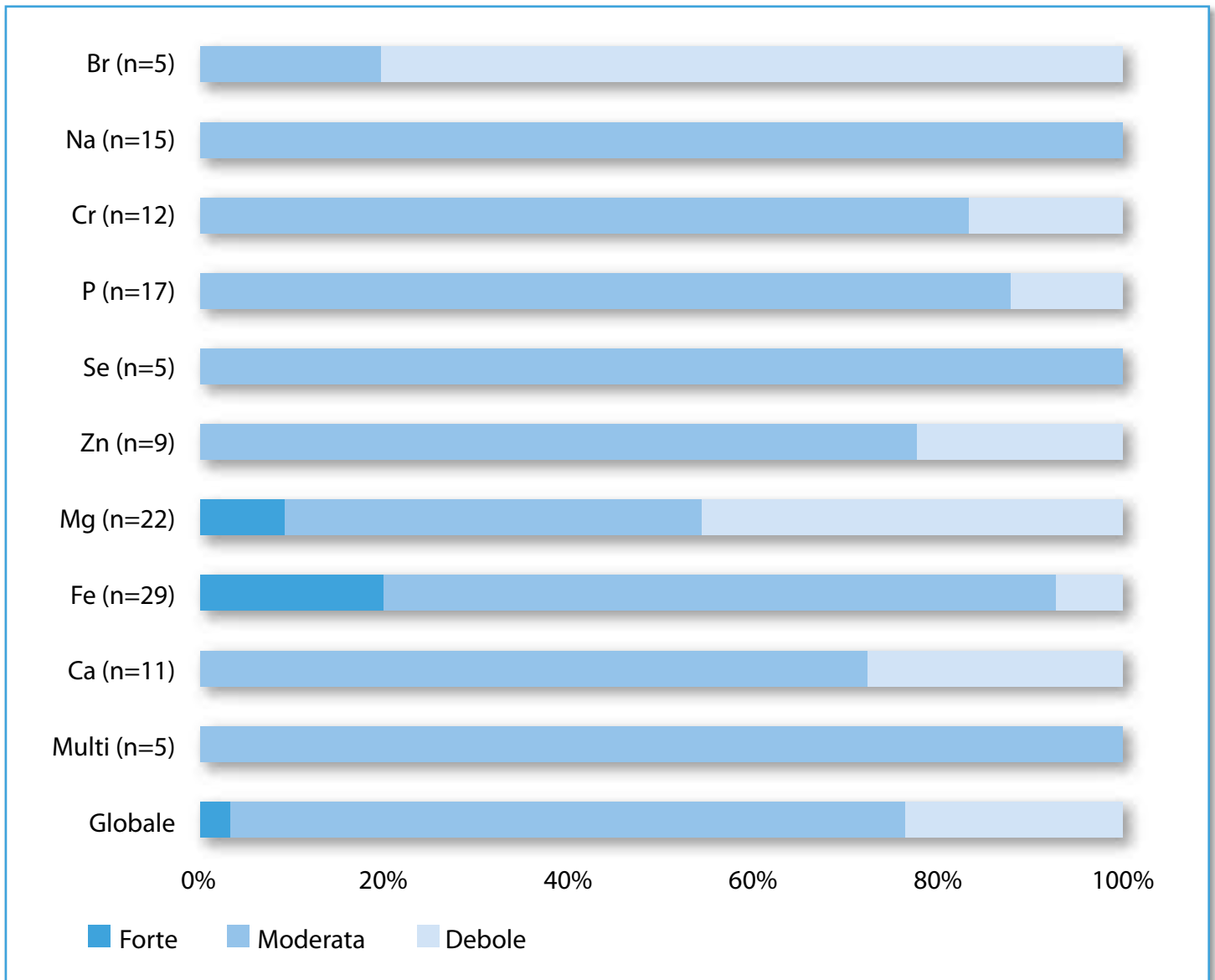


Figura 1. Risultati dell'analisi sistematica

## Ferro e stato marziale

Tutti gli organismi viventi, da quelli primordiali (procarioti) ai più evoluti e complessi (eucarioti), necessitano di ferro per numerose funzioni biologiche, tra le quali meritano particolare menzione il metabolismo energetico cellulare e la sintesi di DNA. È opinione comune che sin dagli esordi dell'evoluzione questo metallo fosse indispensabile per i primi organismi unicellulari.

Nell'Uomo il patrimonio marziale totale (dai 35 ai 45 mg/kg in un soggetto adulto) è ripartito in compartimenti funzionali:

- *metabolicamente attivo* (emoglobina, mioglobina, sistemi proteico-enzimatici);
- *di deposito* (ferritina, emosiderina);
- *di trasporto* (transferrina, lattoferrina, aptoglobina).

La preponderante percentuale di ferro emoglobinico (60-70%) e di deposito (27%) non deve adombrare concettualmente quella esigua (0,5%), ma con elevata valenza funzionale, presente in composti proteico-enzimatici, sia in forma eme (citocromi, catalasi, perossidasi) sia non eme (NADH-deidrogenasi, ribonucleotidil-reduttasi, succinico-deidrogenasi, xantina-ossidasi). Altri enzimi, pur non contenendo ferro, lo richiedono quale cofattore

(aconitasi e triptofano-pirrolasi).

Ne consegue che un eventuale persistente stato carenziale penalizzerebbe l'attività delle proteine ferro-dipendenti e il corretto funzionamento dei relativi processi cellulari.

Sofisticati sistemi omeostatici sono preposti alla compartimentalizzazione del ferro corporeo totale, all'adeguato assorbimento e soprattutto alla prevenzione del sovraccarico. Quest'ultimo aspetto risulta particolarmente rilevante considerato che il ferro presenta una peculiarità decisamente critica: la sua escrezione non può essere regolata e non esistono meccanismi specifici per la rimozione dall'organismo.<sup>20</sup>

Il ferro è un minerale determinante per l'organismo umano e lo è ancora di più per chi pratica sport: il ferro è infatti coinvolto nel trasporto di ossigeno al muscolo scheletrico (mioglobina).

In corso di carenza marziale l'organismo depaupera inizialmente il ferro di deposito, successivamente quello enzimatico e infine il patrimonio emoglobinico e mioglobinico.

Il divenire carenziale si articola in tre fasi consecutive<sup>21</sup> (Figura 2).



Figura 2. Fasi del divenire carenziale

- **I stadio**, deplezione del ferro di deposito (*Iron Deficiency - ID*), connotato da bassi livelli di ferritina sierica (sFer), valori normali di sideremia e ovviamente di emoglobina. Un valore di sFer inferiore a 10 µg/l è stato proposto quale cut-off per sospettare una condizione di deplezione marziale, non dimenticando però che è una delle proteine che si eleva nella fase acuta della flogosi. Pertanto, una normale concentrazione di ferritina sierica riflette le risorse del compartimento di deposito solo in assenza di stati infiammatori. A fronte di quanto esposto, la *Committee on Nutrition* dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP) raccomanda una concomitante determinazione della proteina C reattiva (PCR).<sup>22</sup> Dopo l'esaurimento delle scorte marziali viene coinvolto il compartimento funzionale e quindi la sintesi degli enzimi (sidero-enzimopenia). Se il bilancio negativo persiste subentra il

- **II stadio**, eritropoiesi ferro-carente (*Iron Deficient Erythropoiesis - IDE*). In tale fase subclinica si riscontrano basse concentrazioni di sFer, sideremia, capacità totale di legare il ferro (TIBC, *Total Iron Binding Capacity*), saturazione della transferrina (rapporto tra sideremia e capacità totale legante il ferro, solitamente espressa in percentuale - sideremia/TIBC x 100) e incremento dei recettori solubili della transferrina (sTfR, espressione di stress metabolico della cellula a seguito di richieste marziali non soddisfatte).

Il recettore solubile della transferrina lega la transferrina carica di ferro alle superfici cellulari e la trasporta nelle cellule. In presenza di deficit marziale aumenta l'espressione del TfR e, di conseguenza, il sTfR plasmatico in quanto la cellula risponde alla carenza di ferro circolante aumentando i recettori di superficie per captare più molecole possibili ("up-regulation"). Il vantaggio della determinazione di sTfR è dato dal fatto che, a differenza della ferritina, una flogosi acuta non ne altera il valore. Pertanto, quando eseguibile, il parametro sTfR è da preferire alla ferritina ai fini della diagnosi di eritropoiesi ferro-carente.

Una sideroenzimopenia significativa e persistente comporta alterazioni strutturali e metaboliche non evidenti clinicamente ma con elevato costo biologico.

Le fasi I e II che precedono l'anemia sideropenica (IDA) possono essere accomunate dall'acronimo **IDNA** (*iron deficiency nonanemia*), vale a dire **sideropenia non anemica** (sFer <25 mg/L ed emoglobina >110 g/L).<sup>23</sup>

- **III stadio**, anemia sideropenica (*Iron Deficiency Anemia - IDA*), caratterizzato da riduzione dell'emoglobina e incremento della protoporrina eritrocitaria libera (FEP, indice di sintesi incompleta dell'emoglobina).

La sideropenia non anemica decorre per lo più asintomatica ma può manifestarsi con scarsa tolleranza all'esercizio fisico o astenia che si concludono con l'aggravarsi del deficit marziale (ridotta quantità di mioglobina e di enzimi responsabili della fosforilazione ossidativa a livello muscolare).

La *World Health Organization* (WHO) considera uno stato anemico severo quando la concentrazione di emoglobina (Hb) <70 g/L in bambini sotto i 5 anni e <80 g/L in tutti gli altri gruppi.<sup>24</sup>

Benché si ritenga comunemente che la sideropenia sia una condizione acquisita, ha destato grande interesse l'individuazione di varianti genetiche di predisposizione.<sup>25</sup> A differenza della sideropenia, il cui impatto in termini di costo organo-funzionale è poco noto, la relativa anemia è stata associata ad alterazioni delle performance fisiche, cognitive e comportamentali, dello sviluppo neurologico, crescita e immunocompetenza.

Considerando il coinvolgimento 'sistemico' conseguente a un deficit significativo e persistente risulta legittimo adottare la definizione di *malattia sideropenica* proposta da Tomas Walter in sostituzione del termine anemia.

Sia l'anemia sideropenica (IDA) sia la sideropenia non anemica (IDNA) potrebbero comportare ricadute negative sulle performance fisiche.<sup>26,27</sup>

## Chi supplementare con ferro?

Il ferro svolge un ruolo determinante per l'esercizio fisico e le prestazioni atletiche (produzione di globuli rossi, trasporto di ossigeno e di elettroni).<sup>28</sup>

Nonostante i noti effetti sistemici (non relegati all'eritropoiesi), la carenza di ferro rimane il deficit 'marginale' più comune al mondo. Ne consegue, pertanto, la necessità di garantirne un'adeguata assunzione alimentare (talvolta integrazione tramite supplemento farmacologico), in particolare per gli atleti.

Numerosi interventi finalizzati a ottimizzare lo stato marziale coinvolgono popolazioni fisicamente attive. L'intenso allenamento aerobico influisce negativamente sul patrimonio del minerale. Tuttavia, rimane poco chiara l'efficacia della supplementazione in caso di esercizio aerobico costante e moderato.<sup>29-31</sup>

Un atleta in età evolutiva potrebbe necessitare di apporti alimentari superiori a quelli riferiti alla popolazione generale, in considerazione dell'incrementato stimolo eritropoietico conseguente alla perdita di emazie (emolisi intravascolare da stress meccanico e ossidativo).<sup>32,33</sup> Altra motivazione potrebbe essere l'incremento della massa muscolare che richiede enzimi con gruppi prostetici

leganti ferro (coenzimi). Ma, nonostante il razionale, per gli atleti in età evolutiva vi è ancora scarsa evidenza sugli eventuali maggiori fabbisogni rispetto a quelli proposti nelle raccomandazioni per età.<sup>34</sup>

Per valutare lo stato marziale nelle popolazioni studiate sono utilizzati biomarkers quali ferritina sierica (sFer), recettore solubile della transferrina (sTfR) ed emoglobina (Hb).<sup>35</sup> Trial condotti su atleti adulti hanno valutato relazioni tra concentrazioni di Hb ed esercizio aerobico vs anaerobico e tra concentrazioni di sFer e sTfR ed esercizio fisico.<sup>31</sup> L'esercizio fisico intenso riduce il tasso di ferritina sierica (sFer) e aumenta il recettore solubile della transferrina (sTfR), marker indicativo di compromissione dello stato marziale o di redistribuzione del ferro da utilizzare nell'eritropoiesi e nei muscoli.<sup>27, 36, 37</sup>

La recente revisione sistematica del gruppo di Hefferman<sup>19</sup> conclude che, ad oggi, sono decisamente modeste le evidenze a favore della supplementazione di MeO per normalizzare i markers biologici. Fanno eccezione ferro (in particolari condizioni) e magnesio, in considerazione della qualità metodologica dei relativi studi. Nonostante alcuni MeO presentino un favorevole razionale per ottimizzare le prestazioni atletiche, è necessaria ulteriore ricerca con trial di elevata qualità. In generale, la conclusione e le raccomandazioni della review sono in accordo con l'*International Society of Sports Nutrition*,<sup>38</sup> i cui punti chiave sono espressi nella Tabella 1.

La differenziazione atletica tra maschi e femmine avviene durante l'adolescenza. Studiare il ruolo del ferro in relazione alle relative prestazioni atletiche negli adolescenti di entrambi i sessi può fornire utili informazioni in merito a raccomandazioni dietetiche.

Il lavoro di Shoemaker et al.,<sup>39</sup> pubblicato nel 2019 sul *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, mirava ad esaminare in giovani atleti di entrambi i sessi eventuali relazioni tra biomarkers, prestazione atletica, intake alimentare, crescita e sviluppo. Il gruppo di ricerca ha dimostrato che nelle atlete adolescenti i valori del recettore solubile della transferrina (sTfR) sono moderatamente correlati alla performance sportiva, associazione verosimilmente riconducibile all'aumentata eritropoiesi durante lo *spurt* di crescita. I dati suggeriscono che incrementare l'assunzione di ferro alimentare può migliorare la potenza e la velocità nelle adolescenti, tipiche qualità degli sport a prevalente componente anaerobica. Gli atleti maschi pre-adolescenti hanno mostrato significativa, benché trascurabile, associazione tra valore di emoglobina (Hb) e prestazioni. Da una prospettiva più generale, gli Autori concludono che probabilmente la modesta correlazione tra biomarkers marziali (sTfR e Hb) e performance anaerobiche in giovani atleti di entrambi i sessi riflette il contributo inadeguato dell'ossigeno all'esercizio fisico esclusivamente anaerobico come la corsa di velocità.<sup>40</sup> È interessante notare che, nonostante la stessa età cro-

**Tabella 1. Key points**

### KEY POINTS

Solo studi sulla supplementazione di ferro e magnesio vantano evidenze di buona qualità metodologica sull'ottimizzazione dello stato marziale in relazione a capacità di allenamento e prestazioni atletiche.

In individui femminili con carenza marziale senza anemia (IDNA, *iron deficiency nonanemia*) l'integrazione orale giornaliera di 100 mg di solfato ferroso o la supplementazione di ferro elementare (15–60 mg/die) per 6-8 settimane risultano adeguate a migliorare numerose prestazioni fisiche, indurre resistenza alla fatica e prevenire alcune condizioni (perdita marziale indotta dall'esercizio, insorgenza di accumulo di lattato ematico, ecc.).

La somministrazione di 100 mg/die di Fe elementare nell'arco di 11 settimane ha mostrato garantire adattamenti alla forza dinamica e assoluta.

La somministrazione di magnesio (300–500 mg/die) in un breve arco di tempo (~1–4 settimane) può influire positivamente su misure dinamiche funzionali della prestazione muscolare e indurre benefici a lungo termine (>7 settimane) sulle misurazioni dei quadricipiti.

nologica, femmine adolescenti e maschi pre-adolescenti mostravano differenti correlazioni con i biomarcatori del ferro, suggerendo che questi possono essere più "maturity-dependent" che "age-dependent". Le differenze più evidenti tra i sessi riguardano maggiore assunzione di proteine e ferro nella dieta e concentrazione di ferritina per i giovani maschi. Sulla base di queste comparazioni si raccomanda di incrementare nelle giovani atlete l'intake proteico e marziale.

Diversi gruppi di ricerca hanno affrontato una tematica motivo di pareri scientifici contrastanti: la supplementazione marziale in atleti con sideropenia non anemica (IDNA, *iron deficiency nonanemia*).<sup>41</sup> Difatti, se supplementare con ferro atleti affetti da anemia (IDA) è una pratica standard universalmente adottata, rimane controversa la necessità di farlo in quelli con IDNA.

È convinzione diffusa che un basso valore di ferritina (sideropenia), in un contesto di normale emoglobina (>110 g/L),<sup>22</sup> possa indurre facile faticabilità e scarse prestazioni.<sup>42</sup> Difatti, atleti IDNA assumono abitualmente integratori di ferro per migliorare le prestazioni in sport di resistenza (*endurance sports*), prevalentemente aerobici (maratona, ciclismo su strada, sci di fondo, ecc.).<sup>43</sup>

Studi condotti su modelli animali e sull'uomo mostrano un legame tra deplezione di ferro senza anemia (IDNA) e ridotte performance. Un patrimonio marziale compromesso è stato riscontrato nelle atlete,<sup>44,45</sup> le cui prestazioni variano in base al carico di allenamento. La condizione IDNA può impedire ai vogatori di allenarsi duramente, influenzando direttamente sulle loro performance.

A fronte di una carente ricerca su stato marziale e prestazione nei giovani atleti.<sup>46</sup> Sarebbe però inappropriato estrapolare i risultati ottenuti negli adulti per mutuarli in atleti pre-adolescenti e adolescenti in considerazione delle sensibili differenze nell'utilizzo dell'energia.

Un trial condotto su donne con IDNA fisicamente attive<sup>47</sup> ha rivelato che un regolare allenamento aerobico riduce l'efficacia dell'integrazione nell'incrementare la ferritina sierica (sFer), rispetto a quelle non allenate. Difatti, nonostante sia stato rilevato un incremento di sFer, l'effetto rimane più blando rispetto a queste ultime. Tale evidenza potrebbe avere notevoli implicazioni per gli interventi volti ad ottimizzare lo stato marziale nelle popolazioni fisicamente attive, quali donne che si allenano per migliorare la forma fisica (Paesi sviluppati) o sottoposte ad intenso lavoro manuale per garantire mezzi di sussistenza (contesti sociali ad economia fragile). Per tali soggetti lo studio suggerisce interventi terapeutici più lunghi di 4-6 settimane, la ricerca di altri biomarcatori che possano riflettere più accuratamente stato marziale e follow-up a

medio e lungo termine.

La metanalisi di Houston, pubblicata su *BMJ*, mostra che negli adulti IDNA la supplementazione marziale si associa a ridotti parametri soggettivi di affaticamento ma non a miglioramento obiettivo della capacità fisica.<sup>48</sup> Pertanto, come conclude il lavoro, si potrebbe considerare vantaggiosa l'assunzione di alimenti ricchi di ferro o di integratori al fine di migliorare i sintomi di affaticamento, in assenza di documentata anemia.

L'interpretazione di un reale stato IDNA negli atleti e l'eventuale integrazione alimentare o farmacologica di ferro è un problema complesso<sup>48</sup> in quanto la valenza del corpus della letteratura a disposizione che affronta tale topic è inficiata da limitate dimensioni dei campioni, sensibili discrepanze nella misurazione di protocolli diagnostico-terapeutici e dal tipo di prestazione. Una delle limitazioni più significative, responsabile del mancato consenso scientifico unanime, resta la standardizzazione su quello che viene considerato un "basso" livello di ferritina sierica (sFer). Difatti, valori di sFer "nella norma" variano nell'ambito di differenti studi e laboratori. Tuttavia, livelli inferiori a <25 µg/L sono generalmente riconosciuti come condizione di sideropenia,<sup>23</sup> data l'esigua presenza di depositi di ferro nel midollo osseo.

Anche i risultati di una recente review del gruppo di Ruboor<sup>41</sup> non approdano alla conclusione che l'integrazione di ferro possa migliorare le prestazioni di *endurance* negli atleti IDNA. I trial che hanno dimostrato in tali individui benefici della supplementazione hanno adottato una soglia di ferritina pari o inferiore a 20 µg/L. Pertanto, non vi sono evidenze a sostegno della pratica di prescrivere o assumere ferro per incrementare le prestazioni in atleti IDNA con livelli di sFer maggiori di 20 µg/L. Nonostante sia stato definito tale valore di soglia (basato sull'evidenza), la revisione non è stata in grado di determinare la durata ottimale di trattamento in quanto gli studi esaminati hanno adottato un'ampia varietà nei regimi di integrazione.

## Bibliografia

1. Domenico Meleleo. *Nutrizione per lo sport in età evolutiva*. Nonsolofitness Editore; 2015.
2. Kreider RB, Wilborn CD, Taylor L, et al. ISSN exercise and sport nutrition review: Research and recommendations. *J Int Soc Sports Nutr*. 2010;7:50-7.
3. Maynar M, Llerena F, Grijota FJ, et al. Serum concentration of several trace metals and physical training. *J Int Soc Sports Nutr* 2017;14:19.
4. Maynar M, Munoz D, Alves J, et al. Influence of an Acute Exercise Until Exhaustion on Serum and Urinary Concentrations of Molybdenum, Selenium, and Zinc in Athletes. *Biol Trace Elem Res* 2018;186:1327-9.
5. Misner B. Food alone may not provide sufficient micronutrients for preventing deficiency. *J Int Soc Sports Nutr* 2006;3:51-5.
6. Bailey RL, West KP, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab* 2015;66:22-33.
7. Kumssa DB, Joy EJ, Ander EL, et al. Dietary calcium and zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. *Sci Rep* 2015;5:10974.
8. Gröber U, Schmidt J, Kisters, K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 2015;7:8199-26.
9. Rodenberg RE, Gustafson S. Iron as an ergogenic aid: ironclad evidence? *Curr Sports Med Rep* 2007;6:258-64.
10. Moshfegh A, Goldman J, Ahuja J, et al. What We Eat in America, NHANES 2005–2006: Usual Nutrient Intakes from Food and Water Compared to 1997 Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium, Phosphorus, and Magnesium; USDA: Washington, DC, USA, 2009.
11. Kristensen NB, Madsen ML, Hansen TH, et al. Intake of macro- and micronutrients in Danish vegans. *Nutr J* 2015;14:115.
12. Castro-Quezada I, Roman-Vinas B, Serra-Majem L. The Mediterranean diet and nutritional adequacy: A review. *Nutrients* 2014;6:231-48.
13. Birkenhead KL, Slater GA. Review of Factors Influencing Athletes' Food Choices. *Sports Med* 2015;45:1511-22.
14. Maynar M, Llerena F, Bartolome I, et al. Seric concentrations of copper, chromium, manganese, nickel and selenium in aerobic, anaerobic and mixed professional sportsmen. *J Int Soc Sports Nutr* 2018;15:8-30.
15. Wardenaar FC, Ceelen IJ, Van Dijk JW, et al. Nutritional supplement use by dutch elite and sub-elite athletes: Does receiving dietary counseling make a difference? *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2017;27:32-42.
16. Larson-Meyer DE, Woolf K, Burke L. Assessment of Nutrient Status in Athletes and the Need for Supplementation. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2018;28:139-58.
17. Lee N. A review of magnesium, iron, and zinc supplementation effects on athletic performance. *Korean J Phys Edu* 2017;56:797-806.
18. Knapik JJ, Steelman RA, Hoedebecke SS, et al. Prevalence of dietary supplement use by athletes: Systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2016;46:103-23.
19. Heffernan SM, Horner K, De Vito G, et al. The Role of Mineral and Trace Element Supplementation in Exercise and Athletic Performance: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(3):696.
20. Miniello VL, Verga MC, Diaferio L, et al. Chi supplementare con ferro? *Pediatria Preventiva & Sociale* 2017;3:9-19.
21. Baker RD, Greer FR, and the Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children. *Pediatrics* 2010;126:1040-50.
22. Yue A, Marsh L, Zhou H, et al. Nutritional deficiencies, the absence of information and caregiver shortcomings: a qualitative analysis of infant feeding practices in rural China. *PLoS One* 2016;11:e0153385.
23. Suchdev PS, Namaste SM, Aaron GJ, et al. Overview of the Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) Project. *Adv Nutr* 2016;7:349-56.
24. Benjamin B, Ferreira MA, Willemsen G et al. Common variants in Tmprss6 are associated with iron status and erythrocyte volume. *Nat Genet* 2009;41:1173-5.
25. Hinton PS, Giordano C, Brownlie T, et al. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *J Appl Physiol* 2000;88:1103-11.
26. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, et al. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2004;79:437-43.
27. Buratti P, Gammella E, Rybinska I, et al. Recent advances in iron metabolism: relevance for health, exercise, and performance. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47:1596-604.
28. Desbrow B, McCormack J, Burke LM, et al. Sports Dietitians Australia position statement: sports nutrition for the adolescent athlete. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2014;24:570-84.
29. McClung JP, Karl JP, Cable SJ, et al. Longitudinal decrements in iron status during military training in female soldiers. *Br J Nutr* 2009;102:605-9.
30. Karl JP, Lieberman HR, Cable SJ, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of an iron-fortified food product in female soldiers during military training: relations between iron status, serum hepcidin, and inflammation. *Am J Clin Nutr* 2010;92:93-100.
31. Di Santolo M, Stel G, Banfi G, et al. Anemia and iron status in young fertile non-professional female athletes. *Eur J Appl Physiol* 2008;102:703-9.
32. Gracia-Marco L, Valtueña J, Ortega FB, et al. Iron and vitamin status biomarkers and its association with physical fitness in adolescents: the HELENA study. *J Appl Physiol* 2012;113:566-73.
33. Mielgo-Ayuso J, Zourdos MC, Calleja-González J, et al. Iron supplementation prevents a decline in iron stores and enhances strength performance in elite female volleyball players during the competitive season. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015;40:615-22.
34. Sandström G, Börjesson M, Rödger S. Iron deficiency in adolescent female athletes; is iron status affected by regular sporting activity? *Clin J Sport Med* 2012;22:495-500.
35. Woolf K, St Thomas MM, Hahn N, et al. Iron status in highly active and sedentary young women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2009;19:519-35.



36. McClung JP, Murray-Kolb LE. Iron nutrition and premenopausal women: effects of poor iron status on physical and neuropsychological performance. *Annu Rev Nutr* 2013;33:271-88.
37. Robach P, Recalcati S, Girelli D, et al. Alterations of systemic and muscle iron metabolism in human subjects treated with low-dose recombinant erythropoietin. *Blood* 2009;113:6707-15.
38. Kerksick CM, Wilborn CD, Roberts MD, et al. ISSN exercise & sports nutrition review update: Research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr* 2018;15:38.
39. Shoemaker ME, Gillen ZM, McKay BD, et al. Sex-specific relationships among iron status biomarkers, athletic performance, maturity, and dietary intakes in pre-adolescent and adolescent athletes. *J Int Soc Sports Nutr* 2019;16:42.
40. Nioka S, Moser D, Lech G, et al. Muscle deoxygenation in aerobic and anaerobic exercise. *Adv Exp Med Biol* 1998;454:63-70.
41. Rubeor A, Goojha C, Manning J, et al. Does Iron Supplementation Improve Performance in Iron-Deficient Nonanemic Athletes? *Sports Health* 2018;10:400-5.
42. Dellavalle DM. Iron supplementation for female athletes: effects on iron status and performance outcomes. *Curr Sports Med Rep* 2013;12:234-9.
43. Burden RJ, Morton K, Richards T, Whyte GP, Pedlar CR. Is iron treatment beneficial in iron deficient but non-anaemic (IDNA) endurance athletes? A meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;49:1389-97.
44. Dellavalle DM, Haas JD. Iron status is associated with endurance performance and training in female rowers. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:1552-9.
45. DellaValle DM, Haas JD. Iron supplementation improves energetic efficiency in iron-depleted female rowers. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:1204-15.
46. Friedmann B, Weller E, Mairbaurl H, et al. Effects of iron repletion on blood volume and performance capacity in young athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:741-6.
47. Pompano LM, Haas JD. Efficacy of iron supplementation may be misinterpreted using conventional measures of iron status in iron-depleted, nonanemic women undergoing aerobic exercise training. *Am J Clin Nutr* 2017;106:1529-38.
48. Houston BL, Hurrie D, Graham J, et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2018;5;8:e019240.

**Si ringraziano gli amici Eugenio Liberio e Salvatore Licciardi**

Per contattare l'Autore **Vito Leonardo Miniello**: [vito.miniello@libero.it](mailto:vito.miniello@libero.it)



**XXXII Congresso Nazionale  
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale**

***Bambini dal mondo,  
bambini del mondo:  
le nuove sfide***



**5 • 8 Dicembre 2020**  
**Hotel Golden Tulip Plaza Caserta**

# Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



**LUCI**

**OMBRE**

**ABBAGLI**

**Prevenzione**

**Nutrizione**

**Allergologia**

**Dermatologia**

**Gastroenterologia**

18/20 SETTEMBRE 2020  
Hotel Royal Continental, Napoli

# VENERDÌ 18 SETTEMBRE 2020

14.00 Registrazione dei partecipanti

## SALA GIARDINO

14.30 - 17.30

### **CORSO A NUMERO CHIUSO LA DERMATOLOGIA PEDIATRICA TERRITORIALE.**

#### **CASISTICA CLINICA E FOCUS SU:**

L'iscrizione al corso è gratuita ed è riservata ai primi 100 partecipanti

- Dermatite Atopica
- Psoriasi
- Acne
- Infezioni Cutanee

**RELATORE:** Arturo Galvan

**CONDUCE:** Michele Fiore

**Obiettivo:** Presentare le manifestazioni cliniche e i procedimenti diagnostici e terapeutici relativi alle principali patologie dermatologiche che afferiscono in ambulatorio pediatrico

**Obiettivi didattici:** i partecipanti alla fine della sessione dovranno essere in grado di sospettare, diagnosticare e monitorare:

Uso dei cortisonici topici in età pediatrica: indicazioni, modalità, quali scegliere, effetti collaterali, aderenza, corticofobia

Dermatite atopica: le opzioni terapeutiche

Fisiopatologia del prurito: è uguale all'adulto? La prevalenza della malattia, cause rare.

La gestione dell'acne e delle infezioni cutanee

Metodologia didattica: presentazione frontale, svolgimento e discussione interattiva di casi clinici

**Razionale:** il corso si propone di presentare casi clinici vissuti in ambulatorio e attraverso questi di approfondire le conoscenze e le metodologie diagnostiche relative a patologie dermatologiche tipiche dell'età pediatrica. Particolare interesse inoltre sarà dato all'indirizzo terapeutico delle varie patologie discusse. Il corso è indirizzato a pediatri e dermatologi

## SALA PLENARIA

14.30 - 17.30

### **CORSO A NUMERO CHIUSO IL CONSULTO PEDIATRICO TELEFONICO: TRA RELAZIONE E RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE**

L'iscrizione al corso è gratuita ed è riservata ai primi 100 partecipanti

#### **Obiettivo:**

Il corso sarà un'occasione per parlare di consultazione telefonica utile, prudente e costruttiva nella relazione medico-genitore del paziente e per far emergere i punti critici da discutere e chiarire.

Saluti e introduzione al corso

**Giuseppe Di Mauro**

Il rapporto medico-paziente: anche il telefono è un sistema di relazione  
**Mario Ancona**

Il triage telefonico in pediatria, una modalità operativa per selezionare i diversi casi: Febbre, Dolore, Tosse, Respiro difficoltoso e Dermatite  
**Leo Venturelli**

Aspetti medico-legali della consultazione telefonica

**Giuseppe Draetta**

Discussione e conclusioni del corso

## SALA PLENARIA

17.30 **PRESENTAZIONE DEL CONGRESSO**

**Introduce:** Giuseppe Di Mauro -  
Presidente SIPPS

17.45 **SALUTO DEI RAPPRESENTANTI  
DELLE ISTITUZIONI**

**Roberto Liguori**

Presidente Regionale SIPPS

**Giuseppe Parisi**

Presidente Regionale SIP

**Giannamaria Vallefuoco**

Segretario Regionale FIMP

**Antonio D'Avino**

Segretario Provinciale FIMP

Vice Presidente Nazionale FIMP

**Silvestro Scotti**

Presidente Ordine dei Medici Napoli

## Osserva molte cose...

*scarta quelle insicure e comportati con molta cautela nei confronti di quelle rimanenti. Avrai così minore probabilità di sbagliare (Confucio)*

## Parte quinta

**Buzzetti R<sup>1</sup>, Verga MC<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Italian CF Research Foundation, Verona

<sup>2</sup>Pediatria di Famiglia, ASL Salerno, Vietri sul Mare (SA)

### L'ACCURATEZZA DI UN TEST DIAGNOSTICO

#### Soglia di malattia. *Bias*.

Dopo aver discusso dei parametri di accuratezza di un test diagnostico (Sensibilità, Specificità, Valore Predittivo Positivo, Valore Predittivo Negativo, Rapporto di Verosimiglianza Positivo e Negativo) e di soglia del test (i cut-off), non abbiamo ancora, in realtà, tutti gli elementi che ci consentono di calcolare la probabilità pre-test e, da questa, la probabilità post-test.

Altri fattori importanti sono:

1. la "soglia" di definizione della malattia,
2. le informazioni derivanti da altri test (anamnesi, esame obiettivo, test strumentali...),
3. i *bias*.

## Soglia di definizione della malattia

Per poter dire che un paziente è affetto da una determinata malattia dobbiamo prima di tutto definirla e definirne i criteri diagnostici.

Un soggetto con valori di pressione arteriosa (PA) = 130/85 è affetto da ipertensione?

Possiamo considerarlo sano o dobbiamo considerarlo malato, quindi da sottoporre a trattamento dietetico e/o farmacologico?

La risposta dipenderà dalla *soglia di malattia* che abbiamo stabilito per la diagnosi di ipertensione.

Se consideriamo come *soglia di malattia* i valori teorici ottimali = 120/80, allora il nostro paziente sarà considerato affetto da ipertensione e sottoposto a trattamento.

Se invece consideriamo come *soglia* i valori pressori al di sopra dei quali aumenta il rischio di accidenti cardio-vascolari (140/90), allora il nostro paziente non sarà considerato iperteso e non gli sarà prescritto alcun trattamento specifico.

### Modificare la soglia, ampliando la definizione di malattia, comporta quindi importanti conseguenze.

- La prima è di sottoporre a trattamento anche pazienti con segni e sintomi molto precoci o molto lievi. Questo non sempre è un vantaggio: gli effetti collaterali del trattamento potrebbero essere maggiori di quelli terapeutici. Si potrebbe cioè creare una condizione di *overdiagnosis*, ovvero diagnosi di malattia che determina effetti avversi maggiori dei benefici.<sup>1</sup>

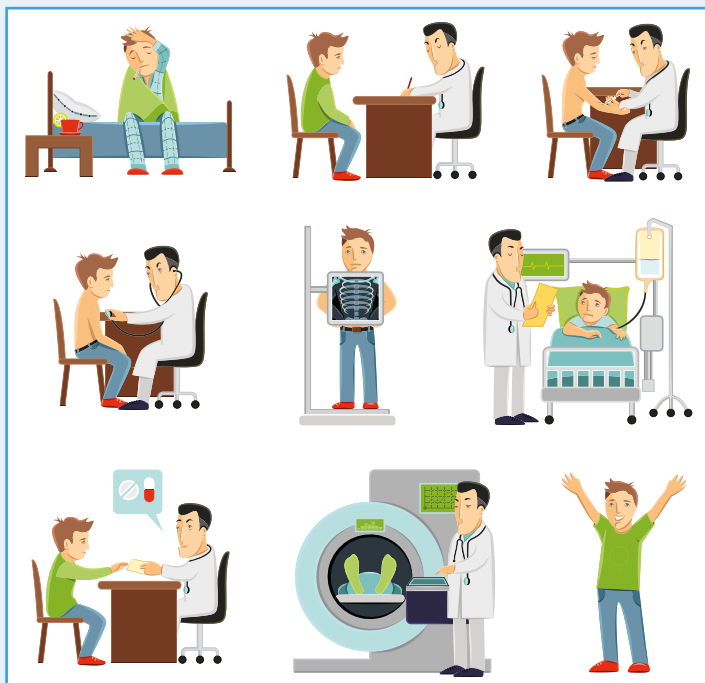


Figura 1. Overdiagnosis

- La seconda è l'impatto epidemiologico su incidenza e/o prevalenza della malattia.

Con lo stesso test, l'abbassamento della soglia farà includere pazienti che prima non erano diagnosticati aumentando la prevalenza/incidenza della malattia, il contrario avverrà con l'aumento della soglia.

**Anche modificare i test diagnostici usati, cioè utilizzare test diversi, potrà identificare pazienti diversi:** la prevalenza/incidenza della malattia potrà risultare uguale, diminuita o, più spesso, aumentata.

#### Esempio 1

- Prevalenza dell'osteoporosi in base al criterio precedente (precedente definizione: *Bone Mineral Density*, BMD T-score della testa del femore  $\leq -2,5$ ) = 21%.
- Prevalenza dell'osteoporosi in base ai nuovi criteri (nuova definizione delle linee guida NOF 2008) = 72%.

#### Esempio 2

- Prevalenza dell'infarto del miocardio in base ai vecchi criteri (Criteri OMS che utilizzano la CPK-MB) = 18%.
- Prevalenza dell'infarto del miocardio in base ai nuovi criteri che utilizzano un test diagnostico diverso (Criteri ESC/ACC 2000, che usano la troponina) = 29%.<sup>1</sup>

Tornando all'accuratezza di un test diagnostico, vediamo come ogni soglia della malattia determini diverse probabilità pre-test e come ad ognuna di queste probabilità pre-test corrispondano diverse espressioni cliniche della malattia. Per ognuna di esse avremo inoltre valori di sensibilità e specificità diversi e, di conseguenza, una diversa accuratezza diagnostica del test (Figura 2).

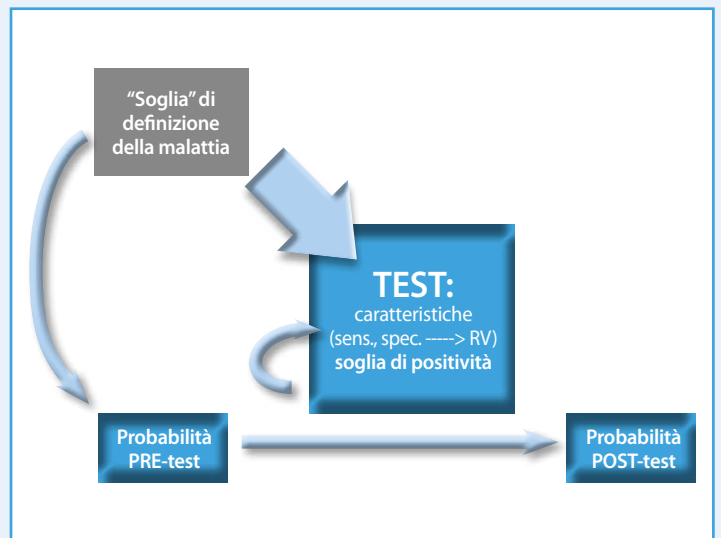


Figura 2. Soglia di definizione della malattia e accuratezza del test diagnostico

## Informazioni derivanti da altri test (anamnesi, esame obiettivo, test strumentali...)

Nel percorso che dalla probabilità pre-test di malattia porta alla probabilità post-test non dobbiamo trascurare l'effetto di altri test a cui il paziente è già stato sottoposto, che orientano la diagnosi aumentandone o diminuendone la probabilità.

A parte questo concetto generale, abbastanza intuitivo, è bene rimarcare che anche l'anamnesi e l'esame obiettivo devono essere considerati test i cui risultati influiscono sia sulla probabilità di malattia sia sulle caratteristiche di sensibilità e specificità che noi consideriamo, in quanto espressione di diversa gravità clinica (Figura 3).

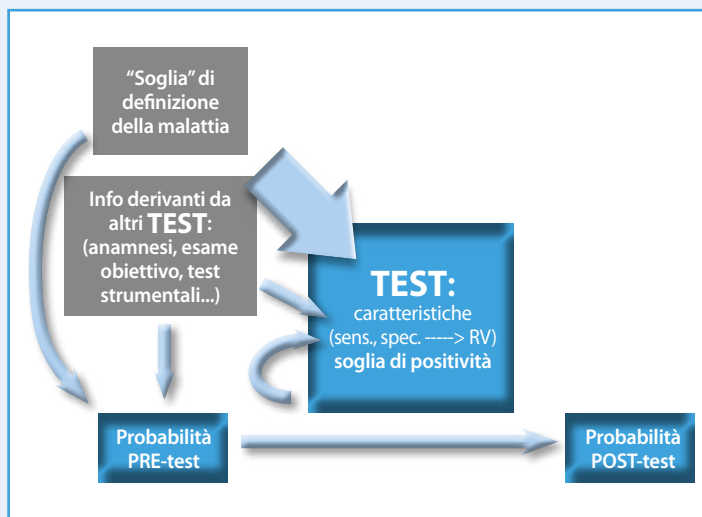


Figura 3. Informazioni derivanti da altri test

## Bias

I *bias* (letteralmente: *pregiudizi* a favore di o contro qualcosa, usualmente considerati scorretti) in ambito scientifico sono errori sistematici, non casuali.

I *bias* possono influire sull'accuratezza di un test diagnostico già a partire dagli studi condotti per calcolare sensibilità e specificità. In questi studi il test (definito test indice o *index test*) viene confrontato con uno di riferimento (definito *Reference Standard*) su soggetti reclutati senza esclusioni ingiustificate. In uno studio di questo tipo ci sono alcuni criteri da rispettare e che devono essere valutati per escludere eventuali *bias*<sup>2</sup> (Tabella 1).

Tabella 1. Le regole della diagnostica clinica

1.	Selezione casuale di pazienti consecutivi (senza esclusioni ingiustificate), sospettati di avere la condizione indagata (rischio di <i>bias di selezione</i> ).
2.	Applicazione del test da valutare ( <i>index test</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• con una soglia di positività pre-determinata,</li> <li>• i cui risultati vengono interpretati senza conoscere l'esito del <i>Reference Standard (RS) test</i> (rischio di <i>bias di conduzione del test indice</i>).</li> </ul>
3.	Confronto con un <i>Reference Standard test</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adatto a classificare correttamente la condizione indagata,</li> <li>• costruito in modo indipendente dal test (<i>index</i>),</li> <li>• eseguito con le stesse modalità su TUTTI i pazienti,</li> <li>• senza conoscere l'esito del test (<i>index</i>), e</li> <li>• separato da questo da un lasso temporale corretto (rischio di <i>bias di conduzione del RS, perdite al follow-up</i>).</li> </ul>

Senza esaminare tutti i dettagli e tutti i possibili *bias*, ben specificati nella checklist QUADAS-2,<sup>2</sup> possiamo vedere come la modalità di reclutamento dei pazienti e il setting (territorio, Centro specialistico) possano influire sui parametri del test (*bias di selezione, spectrum bias*).

Perché è importante?

Consideriamo un test per l'asma bronchiale.

In una situazione ideale:

1. in tutti soggetti sani il test risulterà negativo (100% specificità), nessun falso positivo;
2. in tutti i soggetti con asma grave il test risulterà positivo (100% sensibilità), nessun falso negativo.

Ma **nella pratica clinica** non sempre ci troviamo in questa situazione ideale in cui il paziente è perfettamente sano o con una forma conclamata e grave della patologia.

Molto più spesso possiamo avere **pazienti che non sono affetti da asma bronchiale, ma hanno una sintomatologia simile**, con dispnea e sibili. In questi pazienti il test potrebbe dare falsi positivi quindi avere una **specificità più bassa** rispetto a un paziente completamente sano.

Oppure possiamo avere **pazienti affetti da asma bronchiale** ma in forma meno grave, oppure lieve, tanto da essere, magari, apparentemente asintomatici. In questi pazienti il test potrebbe risultare falsamente negativo quindi avere una **sensibilità più bassa**.

Ecco perché, quando si vuole valutare l'accuratezza di un test, è importante reclutare, senza nessuna esclusione ingiustificata (*bias di selezione*) un campione di pazienti consecutivi, che potrebbe includere:

1. per lo studio della **sensibilità**
  - pazienti affetti dalla malattia con diverso stadio di gravità,

2. per lo studio della **specificità**

- pazienti non affetti dalla malattia, sani
- pazienti non affetti dalla malattia che stiamo considerando ma da altre patologie che entrano in diagnosi differenziale.

Va infatti tenuto presente che il test avrà in futuro la sua utilità clinica non tanto se eseguito su pazienti molto malati o assolutamente sani (in queste due categorie probabilmente non vi sarà bisogno del test), ma su soggetti affetti da sintomatologia suggestiva, di differente intensità, per i quali si chiederà al test stesso di essere dirimente...

Se queste norme non vengono rispettate si rischia che i risultati del test vengano condizionati da una impropria selezione del campione (*spectrum bias*), con serie distorsioni nella stima dei valori di sensibilità e specificità del test. Consideriamo ad esempio il peso dei diversi setting.

Per la **sensibilità**

- a. In un setting ambulatoriale sul territorio (MMG/PdF) avremo più pazienti agli stadi precoci nei quali il test ha bassa sensibilità e pochi pazienti agli stadi più avanzati (con alta sensibilità del test), per cui la sensibilità risulterà mediamente più bassa;
- b. in un setting specialistico (Centro di II/III livello) avremo più pazienti agli stadi più avanzati (con alta sensibilità del test) e pochi pazienti agli stadi precoci (con bassa sensibilità del test), per cui la sensibilità risulterà mediamente più alta.

Per la **specificità**

- c. in un setting ambulatoriale sul territorio (MMG/PdF) avremo più pazienti completamente sani nei quali il test ha alta specificità e pochi pazienti con patologie simili (con bassa specificità del test), per cui la specificità risulterà mediamente più alta;
- d. in un setting specialistico (Centro di II/III livello) avremo più pazienti NON affetti dalla malattia indagata ma con patologie simili (con bassa specificità del test) e pochissimi pazienti completamente sani (con alta specificità del test), per cui la specificità risulterà mediamente più bassa.

Un altro *bias* rilevante è il cosiddetto *verification bias*, che può presentarsi se il confronto con il *Reference Standard test* non viene eseguito con le stesse modalità su TUTTI i pazienti.

Non di rado si assiste al fatto che il nuovo test vada più probabilmente incontro a verifica con il RS nei casi risultati positivi all'*index test* (quando ad esempio il *Reference test* sia particolarmente invasivo o costoso), o che il *Reference test* venga esaminato con maggior attenzione nei casi positivi all'*index test* (*bias* da attenzione).

Esempio:

Malattia = polmonite; test indice = conta dei globuli bianchi; Reference = Rx torace

Se i GB sono alti, esamino con molta cura la Rx, se sono bassi do un'occhiata rapida e superficiale.

La Figura 4 riassume infine quanto è stato detto finora sulla complessità dei fattori che influiscono sui parametri di un test diagnostico e sul calcolo delle probabilità di malattia.

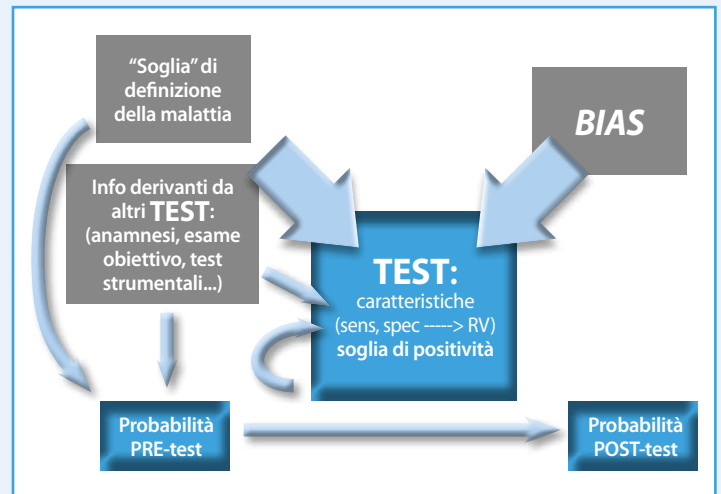


Figura 4. *Bias* e test diagnostici

... continua

**Bibliografia**

1. Doust J, Vandvik PO, Qaseem A, et al, for the Guidelines International Network (GIN) Preventing Overdiagnosis Working Group. Linee guida per modificare le definizioni di malattia: una checklist. Evidence 2018;10(9): e1000187.
2. <https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/quadas-2/>
3. <https://jamaevidence.mhmedical.com/Book.aspx?bookId=847#69031488>.

Per contattare l'Autore **Maria Carmen Verga**: [vergasam@virgilio.it](mailto:vergasam@virgilio.it)



18.00 **LETTURE MAGISTRALI**  
**Introducono: Armido Rubino, Gianni Bona, Giuseppe Saggese**

Eredità epigenetica transgenerazionale  
**Ernesto Burgio, Gianfranco Tajana**

1000 giorni di te e di me: madre e bambino, struttura e funzione  
**Vassilios Fanos, Daniela Lucangeli**

20.00 Chiusura dei lavori

## SABATO 19 SETTEMBRE 2020

### SALA PLENARIA

09.00 - 11.00

#### **I SESSIONE**

**GUIDA PRATICA ODONTOIATRIA PEDIATRICA**  
Riconoscere per prevenire i principali quadri di patologia orale. Promozione della corretta salute orale

**PRESIDENTE: Alberto Laino**  
**MODERATORI: Gaetano Ciancio, Gianmaria Ferrazzano**

*Guarda come dondolo...* Traumi dentali: aspetti medico-legali  
**Claudio Buccelli**

*Tu sì 'na cosa grande pe' mme...*  
I bambini con bisogni speciali  
**Francesca Nucci**

*Dimmi quando, quando, quando...*  
Timing d'intervento in Ortodonzia  
**Rinaldina Saggese**

**Discussant: Michele Fiore**  
Discussione

11.00 - 13.00

#### **II SESSIONE**

**MICROBIOTA RICERCA E NUTRIZIONE**  
**PRESIDENTE: Emanuele Miraglia del Giudice**  
**MODERATORI: Antonio D'Avino, Michele Miraglia del Giudice**

Microbiota ed evidenze sperimentali: pratica clinica  
**Ruggiero Francavilla**

Microbiota ed evidenze sperimentali: nutrizione del neonato  
**Lorella Gianni**

Microbiota: i biomodulatori  
**Vito Leonardo Miniello**

**Discussant: Lucia Diaferio**  
Discussione

### SALA PLENARIA

14.30 - 16.00

#### **III SESSIONE**

##### **PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE**

**PRESIDENTE: Attilio Varricchio**  
**MODERATORI: Daniele Giovanni Ghiglioni, Maria Carmen Verga**

Prevenzione dell'otite media  
**Antonio Della Volpe**

Novità sulla profilassi con vitamina D: dalla mamma all'adolescente  
**Giuseppe Saggese, Francesco Vierucci**

Occhio rosso non avrai il mio scalpo  
**Paolo Nucci**

**Discussant: Gaetano Moretta**  
Discussione

16.00 - 17.30

#### **IV SESSIONE**

##### **CONSENSUS INTERSOCIETARIA ALIMENTAZIONE COMPLEMENTARE**

Strumento per la prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili e per la riduzione delle ineguaglianze sociali

**PRESIDENTE: Vassilios Fanos**  
**MODERATORI: Andrea Vania, Filomena Palma**

Inizio dell'alimentazione complementare: tra OMS, EFSA ed ESPGHAN approdando alla Consensus  
**Maria Carmen Verga**

Latte vaccino prima e dopo i 12 mesi  
**Giovanni Simeone**

Alimentazione complementare dei bambini allattati al seno e alimentati con formula  
**Margherita Caroli**

**Discussant: Dora Di Mauro**  
Discussione

# DOMENICA 20 SETTEMBRE 2020

## SALA PLENARIA

09.00 - 11.30

### V SESSIONE

#### CONSENSUS SULL'ATTIVITÀ SPORTIVA RELATIVA ALL'ETÀ EVOLUTIVA

**PRESIDENTE:** Francesco Tancredi

**MODERATORI:** Laura Perrone,  
Domenico Meleleo

Crescita, sviluppo e maturazione

**Giuseppe Saggese**

Beviamoci su...

**Andrea Vania**

E se è allergico?

**Iride Dello Iacono**

E se ha una patologia complessa?

**Gianni Bona**

**Discussant:** Emilio Iannotta

Discussione

## SALA PLENARIA

11.30 - 13.30

### VI SESSIONE

#### PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

**PRESIDENTE:** Bruno Nobili

**MODERATORI:** Carlo Capristo, Leo Venturilli

Non c'è dolore. Non c'è gioia.

C'è solo un enorme vuoto...

**Angela Albanese, Immacolata D'Errico,  
Domenico Diacono**

Guida pratica sulle disabilità

**Marina Aimati**

Position paper sulle diete vegetariane:  
*english paper* e aggiornamento delle  
raccomandazioni

**Marcello Bergamini**

**Discussant:** Antonio Scialdone

Discussione

14.00 Verifica di apprendimento  
mediante questionario E.C.M.

## Consiglio Direttivo SIPPS

**PRESIDENTE** - Giuseppe Di Mauro

**VICE PRESIDENTI** - Gianni Bona, Vito Leonardo Miniello

**CONSIGLIERI** - Salvatore Barberi, Simonetta Bellone,  
Elena Chiappini, Salvatore Grosso, Attilio Varricchio

**SEGRETARIO** - Maria Carmen Verga

**TESORIERE** - Emanuele Miraglia Del Giudice

**REVISORI DEI CONTI** - Daniele Ghiglioni, Giovanna Tezza

**DIRETTORE RESPONSABILE RIPPS** - Giuseppe Saggese

**RESPONSABILE RAPPORTI CON ENTI E ISTITUZIONI**  
Luca Bernardo

**RESPONSABILI DI EDUCAZIONE ALLA SALUTE  
E COMUNICAZIONE** - Lorenzo Mariniello, Leo Venturilli

**JUNIOR MEMBERS** - Lucia Diaferio, Pietro Falco

**SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER E.C.M. ID. N. 555**



iDea  
congress

**iDea congress**

Piazza Giovanni Randaccio, 1, 00195 Roma

Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682

E-mail: info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

## INFORMAZIONI GENERALI

### SEDE

Hotel Hotel Royal Continental, Via Partenope, 38/44, 80121 Napoli

### PERIODO

18 - 20 Settembre 2020

### QUOTA DI ISCRIZIONE AL CONGRESSO ENTRO IL 07/09/2020\*

Medico Chirurgo	€ 400,00 + 22% IVA di legge
Farmacisti	€ 100,00 + 22% IVA di legge
Infermieri	€ 100,00 + 22% IVA di legge
Specializzandi**	Gratuita

\* Dopo tale data sarà possibile iscriversi in sede congressuale

\*\* È obbligatorio trasmettere al seguente numero di fax  
(06 36307682) il certificato di iscrizione alla scuola di appartenenza

### L'ISCRIZIONE AL CONGRESSO DÀ DIRITTO A:

- Partecipazione ai lavori congressuali • Kit congressuale
- Cena Sociale 18 settembre • 1 colazione di lavoro (19 Settembre)
- Attestato di partecipazione • Attestato E.C.M. (agli aventi diritto)\*\*\*

\*\*\*Gli attestati riportanti i crediti E.C.M., dopo attenta verifica della partecipazione e dell'apprendimento, saranno disponibili on-line 90 giorni dopo la chiusura dell'evento, previa attribuzione da parte del Ministero della Salute dei Crediti Formativi. Il partecipante potrà ottenere l'attestato con i crediti conseguiti collegandosi al sito internet [www.ideacpa.com](http://www.ideacpa.com) e seguendo le semplici procedure ivi indicate. Solo i partecipanti afferenti alle discipline indicate avranno diritto ai crediti formativi.

## INFORMAZIONI E.C.M.

Il Congresso ha ottenuto presso il Ministero della Salute l'attribuzione di N° 5,4 Crediti Formativi di Educazione Continua in Medicina (E.C.M.) per la categoria di Farmacista/Biologo/Medico Chirurgo/Infermiere/Pediatrologo/Dietista/Ostetrica-O. Rif. N° 555 - 289139. **Obiettivo Formativo:** Applicazione nella pratica quotidiana dei principi e delle procedure dell'evidence based practice (EBM - EBN - EBP). **Discipline Per Medico Chirurgo:** allergologia ed immunologia clinica; angiologia; cardiologia; dermatologia e venerologia; ematologia; endocrinologia; gastroenterologia; genetica medica; geriatria; malattie metaboliche e diabetologia; malattie dell'apparato respiratorio; malattie infettive; medicina e chirurgia di accettazione e di urgenza; medicina fisica e riabilitazione; medicina interna; medicina dello sport; nefrologia; neonatologia; neurologia; neuropsichiatria infantile; oncologia; pediatria; psichiatria; radioterapia; reumatologia; cardiocirurgia; chirurgia generale; chirurgia pediatrica; ginecologia e ostetricia; neurochirurgia; oftalmologia; ortopedia e traumatologia; otorinolaringoiatria; urologia; anatomia patologica; anestesia e rianimazione; farmacologia e tossicologia clinica; igiene, epidemiologia e sanità pubblica; igiene degli alimenti e della nutrizione; medicina generale (medici di famiglia); continuità assistenziale; pediatria (pediatri di libera scelta); scienza dell'alimentazione e dietetica; psicoterapia; epidemiologia; discipline per farmacista: farmacia ospedaliera; farmacia territoriale.

# Uso ragionevole degli antibiotici in età pediatrica: tra imprescindibilità e convergenze terapeutiche

Trapani G\*, Finocchiaro C\*\*

\* Pediatra di famiglia, ASL 1- Sanremo (IM), Italia

\*\* Struttura Complessa di Dietetica e Nutrizione Clinica

Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, Italia

## Riassunto

La comparsa di ceppi batterici resistenti a una o più classi di antibiotici ha portato la comunità scientifica ad una profonda riflessione su un utilizzo più razionale ed efficiente di questi farmaci. Accanto a campagne di sensibilizzazione, Consensus sulla posologia o, più in generale sull' "uso giudizioso" della terapia antibiotica, si affaccia come ulteriore strumento per il pediatra la disponibilità di molecole segnale (citochine) utilizzate a basse dosi, che ha consentito lo sviluppo della *Low Dose Medicine* (LDM); le evidenze scientifiche a supporto di tale approccio farmacologico dimostrano come esso possa rappresentare un valido strumento, sia da solo sia in associazione alle terapie tradizionali, per poterle ottimizzare dal punto di vista di efficacia e sicurezza.

## Abstract

*The appearance of bacterial strains resistant to one or more classes of antibiotics has led to a profound reflection on a more rational and efficient use of these drugs by the scientific community. Alongside awareness campaigns and dosage corrections, as well as Consensus on the "judicious use" of antibiotics, the availability of low dose signal molecules (cytokines) has allowed the development of Low Dose Medicine (LDM), which represents an additional available tool; the scientific evidence supporting this pharmacological approach shows that LDM can represent a valid tool, both alone and in association with traditional therapies, to optimize them in terms of efficacy and safety.*

## Parole chiave

antibiotici, resistenze, attivazione cinetica sequenziale, low dose medicine

## Key words

antibiotics, resistance, sequential kinetic activation, low dose medicine

## Introduzione

Negli ultimi 30 anni si è assistito alla comparsa di ceppi batterici resistenti a uno o più antibiotici; a questo grave fenomeno si aggiunge il sempre crescente numero di segnalazioni e *report* riguardanti episodi di uso inappropriato di antibiotici. A conferma dell'importanza di questi temi, numerose pubblicazioni sono attualmente dedicate al rischio di una sorta di ritorno, per alcune patologie, all'era pre-antibiotica;<sup>1</sup> allo stesso tempo, numerosi enti nazionali e sovranazionali, preposti al monitoraggio di questi eventi, hanno intensificato la loro attività di controllo e studio. Ad esempio, in Italia è stato

istituito nel 1999 l'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali, per monitorare i farmaci usati nella pratica clinica<sup>2</sup> mentre la *World Health Organization* (WHO) organizza una settimana di lavori, dedicati ai pazienti, centrati sulla "consapevolezza" nel ricorso agli antibiotici.<sup>3</sup>

L'*European Food Safety Authority* (EFSA) e l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) hanno pubblicato una serie di report dedicati all'antibiotico-resistenza che hanno messo in luce il progressivo incremento della resistenza dei batteri, negli alimenti, negli animali e negli uomini.

Dalla sintesi di tutte le osservazioni compiute, è emersa in modo chiaro la necessità di limitare l'uso superfluo di antibiotici al fine di ridurre/rallentare l'insorgere delle resistenze.<sup>4</sup>

Dal punto di vista prettamente farmacologico e clinico, è noto che l'uso degli antibiotici, se da un lato migliora la prognosi, dall'altro può causare profonde alterazioni nell'ecosistema del paziente;<sup>5,6</sup> in taluni casi, anche una sola dose di antibiotico è in grado di modificare la biochimica dell'intestino. È frequente osservare profonde modificazioni del microbiota intestinale dopo trattamenti antibiotici; esse sono correlate anche alla grande variabilità della risposta individuale alle terapie farmacologiche.

### L'esperienza italiana e la Consensus Conference SIPPS del 2013

Unitamente alle citate Istituzioni, anche L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) promuove regolarmente delle campagne di informazione sull'uso corretto degli antibiotici, per sensibilizzare gli utenti a usare i farmaci solo quando sia necessario e a rispettare scrupolosamente le indicazioni dei professionisti della salute. È interessante notare come il *Rapporto Nazionale sull'impiego dei medicinali in Italia* per l'anno 2016 (*Rapporto OSMed*) abbia evidenziato una riduzione dei consumi di antibiotici rispetto al 2015, in particolare per le classi dei fluorochinoloni (-7,5%) e dei macrolidi (-6,7%).<sup>7</sup>

Alla spinta verso l'uso più consapevole e oculato di questi farmaci ha contribuito la Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) che, nel 2013, ha pubblicato una *Consensus Conference* intitolata "*Impiego giudizioso della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie aeree in età pediatrica*", con l'obiettivo di fornire al pediatra di famiglia e al medico che si occupa di bambini, indicazioni generali sul rationale del trattamento antibiotico nelle più frequenti infezioni delle vie aeree, alla luce delle raccomandazioni delle più recenti Linee Guida ed evidenze scientifiche internazionali.<sup>8</sup> I lavori della *Consensus Conference* hanno generato una serie di linee guida per alcune patologie comuni, individuate attraverso precisi quesiti clinici. Sono state proposte indicazioni (scelta del farmaco più indicato, posologia e durata del trattamento), sull'uso razio-

nale degli antibiotici nella faringo-tonsillite acuta, nell'otite media acuta, nella rinosinusite, nella polmonite acquisita in comunità.

### L'utilizzo di antibiotici in Italia in ambito pediatrico

Gli antibiotici sono la classe di farmaci di più frequente uso in età pediatrica (48% delle prescrizioni). L'88,7% delle prescrizioni di antibiotici in ambito pediatrico derivano dall'attività ambulatoriale del pediatra (61,2%) o del medico di famiglia (27,5%) e, di queste, la maggior parte è a favore di bambini in età prescolare. Strettamente legata all'utilizzo di un farmaco, antibiotici compresi, è la raccolta delle segnalazioni di farmacovigilanza che lo riguardano; dall'analisi della *Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (RNF-AIFA)* è emerso un incremento costante del numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci (ADR) in età pediatrica (0-17 anni) dal 2001 (anno di creazione del network nazionale) al 2012. Circa il 30% delle segnalazioni riguarda ADRs gravi (per il 75% delle quali si è resa necessaria l'ospedalizzazione) e le ADRs relative agli antibiotici costituiscono la maggior parte delle segnalazioni registrate.

È doveroso, inoltre, prendere in considerazione le possibili modificazioni che la terapia antibiotica può indurre sull'omeostasi del microbiota e le conseguenti correlazioni con un'aumentata incidenza di patologie metaboliche ed allergiche. È noto come il microbiota sia in grado di influenzare lo sviluppo del sistema immunitario dell'ospite e come esso sia anche in grado di condizionare lo sviluppo dei tessuti adiposo, muscolare ed osseo. Nuove evidenze indicano anche come il microbiota intestinale sia in grado di influenzare le popolazioni di cellule staminali; questo suggerisce il possibile coinvolgimento del microbiota stesso nella regolazione



dello sviluppo tissutale. Gli antibiotici alterano il microbiota ed è ipotizzabile che ciò possa interferire con i processi descritti causando alterazioni della loro fisiologia a lungo termine.<sup>9</sup> L'uso di antibiotici in gravidanza (in particolare nel secondo e terzo trimestre), associato al parto cesareo, può modificare il microbiota del neonato e incrementare la sua suscettibilità allo sviluppo di obesità (rischio pari all'84%). Al contrario, indipendentemente dall'uso degli antibiotici, il parto cesareo è associato a un indice del 46% (8-98%) per il rischio di sviluppare obesità.<sup>10</sup> Uno studio condotto su 9.886 studenti tra i 7 e 16 anni ha evidenziato come tra essi si registrasse una prevalenza di obesità e sovrappeso nei figli di madri trattate con antibiotici durante la gravidanza. Questi dati suggeriscono che l'esposizione prenatale a farmaci antibatterici può disregolare in modo permanente i *pattern* metabolici del feto attraverso percorsi epigenetici o alterando il microbiota della madre.<sup>11</sup>

Una recente metanalisi ha collegato l'uso di antibiotici in gravidanza con un'aumentata incidenza di asma sibilante. Anche in questo caso è stata individuata una correlazione con l'uso di antibiotici nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.<sup>12</sup> È stata individuata anche una correlazione positiva tra uso di antibiotici in gravidanza, e nel periodo neonatale, e lo sviluppo di dermatite atopica.<sup>13</sup>

## I fenomeni di antibiotico-resistenza in Italia

Circa il 20% delle prescrizioni di antibiotici avviene in ambito ospedaliero e aiuta lo sviluppo di resistenze; circa l'80% delle prescrizioni di antibiotici orali rimane invece appannaggio del medico di famiglia. È dimostrato come il più alto tasso di resistenza agli antibiotici si registri nei Paesi sviluppati, probabilmente a causa del maggiore consumo di antibiotici nell'Est e nel Sud Europa rispetto al Nord Europa.<sup>14</sup>

Tra i Paesi europei, l'Italia risulta avere livelli di antibiotico-resistenza tra i più elevati per i seguenti ceppi batterici: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. La decisione delle modalità di prescrizione degli antibiotici è molto complessa. La prescrizione è infatti vincolata alla visita, alla diagnosi, al rischio di complicanze, allo stato generale del paziente ed ai limiti della "medicina difensiva". Per questo motivo, alcune patologie come raffreddore, tosse o infezioni virali che non necessitano di trattamento antibiotico sono comunque trattate con antibiotici. Queste prescrizioni conducono inevitabilmente all'incremento delle antibiotico-resistenze. Tuttavia, limitare l'uso inappropriato degli antibiotici non è sufficiente; il problema delle resistenze agli antibiotici deve

essere risolto attraverso il mutuo supporto e la cooperazione globale. È importante lavorare sia nel campo della salute umana sia di quella animale, conoscendo l'importanza delle interconnessioni tra stato di salute degli animali da reddito, ambiente e salute umana.<sup>15</sup>

Un metodo proposto è quello di non prescrivere immediatamente gli antibiotici in caso di infezioni delle vie aeree superiori; questo riduce l'uso di antibiotici senza alterare la prognosi e la salute del paziente.<sup>16</sup> In molte regioni d'Italia sono stati avviati progetti aventi lo scopo di promuovere l'uso consapevole degli antibiotici al fine di limitare l'insorgenza dei fenomeni di resistenza. Attraverso queste iniziative, può essere raggiunto l'obiettivo di un uso ragionato e prudente degli antibiotici.<sup>17</sup>

## Posologia e resistenza agli antibiotici: la personalizzazione della terapia

Una recente proposta di modifica alla durata delle terapie antibiotiche potrà essere un valido contributo per la riduzione dei fenomeni di resistenza batterica. Attualmente si suppone che la durata della terapia sia essenziale per ottenere la completa remissione della patologia. La durata delle terapie antibiotiche non si basa sull'evidenza ma su una valutazione empirica.<sup>18</sup> Alcuni trial clinici hanno dimostrato che 3/5 giorni di terapia antibiotica sono altrettanto efficaci dei tradizionali 7/14 giorni in pazienti con polmonite medio/severa acquisita in comunità.<sup>19</sup> La durata del trattamento influenza la risposta clinica in alcune patologie come l'otite media nella quale 10 giorni di trattamento sono più efficaci rispetto a 7 giorni (in bambini al di sotto dei due anni di età).<sup>20</sup> In ambiente ospedaliero, la procalcitonina è ora utilizzata per personalizzare la durata del trattamento,<sup>21</sup> ma questo approccio non è utilizzabile in regime di cure primarie. La sospensione della terapia quando "il paziente si sente meglio" non è conforme alle linee guida della WHO.<sup>22</sup>

Tuttavia, a sostegno di questa ipotesi, esistono recenti prove che indicano come sia possibile sospendere la terapia antibiotica in casi di polmonite acquisita in comunità alla remissione del sintomo febbrile senza riduzione dell'efficacia del trattamento stesso.<sup>23</sup> Il concetto di "ciclo completo" di terapia può essere riveduto in modo da ridurre l'insorgenza di fenomeni di resistenza agli antibiotici evitando terapie prolungate oltre la comparsa dei segni di guarigione del paziente, fermo restando la centralità di una corretta diagnosi e di una ottimale scelta terapeutica. In altri termini, si tratta di istruire il paziente a utilizzare l'antibiotico secondo le esatte indicazioni posologiche indicate dal medico e non semplicemente fino al "completamento del ciclo di terapia".<sup>18, 24</sup>



### La Low Dose Medicine: un nuovo strumento nella “borsa degli attrezzi” del pediatra

Dalla seconda metà degli anni '80 lo sviluppo dei concetti fondamentali espressi dalla Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia (PNEI), formulati all'inizio del decennio dal dottor Robert Ader, hanno rappresentato un punto fondamentale nella storia della medicina.<sup>25-28</sup> La visione PNEI ha portato a un cambio di prospettiva nell'interpretazione delle funzioni biologiche dell'organismo umano passando da una visione organicistica e separatista a una maggiormente unificante, che ha riconosciuto l'importanza dei *network* cellulari e del continuo *cross-talk* tra cellule, organi e sistemi. Questi meccanismi sono fondamentali sia in condizioni fisiologiche sia in condizioni patologiche.<sup>29-31</sup> Il *cross-talk* tra il sistema Psico-Neuro-Endocrino e il Sistema Immunitario è il punto chiave del paradigma unificante PNEI. Il passo successivo è stato quello di identificare i ruoli giocati, all'interno dei *network* PNEI, dalle molecole segnale (neuropeptidi, ormoni, citochine e fattori di crescita) aprendo la strada a ciò che attualmente si presenta come una nuova soluzione terapeutica: l'uso farmacologico delle molecole segnale a dosi fisiologiche sub-nanomolari al fine di riportare un organismo malato alle

sue originali condizioni fisiologiche. La fusione tra Biologia Molecolare e PNEI e la disponibilità di molecole segnale che possono essere utilizzate a basse dosi ha consentito lo sviluppo della *Low Dose Medicine* (LDM), un nuovo paradigma terapeutico. L'uso di basse dosi fisiologiche di molecole segnale in LDM è consentito dall'applicazione della tecnologia denominata Attivazione Cinetica Sequenziale (*Sequential Kinetic Activation* - SKA). La tecnologia SKA si basa sui principi della *release activity* (la capacità di una sostanza di trasferire le sue proprietà al mezzo acquoso che la contiene).<sup>32</sup> La tecnologia SKA consente l'uso di concentrazioni sub-nanomolari attive anche al di sotto del limite attualmente considerato come minimo efficace, con risultati terapeutici comparabili a quelli ottenuti con concentrazioni più alte.<sup>33-49</sup> Il meccanismo d'azione delle molecole segnale a basse dosi coinvolge i meccanismi di trasduzione cellulare e modula le funzioni biologiche della cellula.<sup>47</sup> Basandosi su queste premesse, i risultati terapeutici ottenibili in regime di LDM sono:

- recuperare l'omeostasi fisiologica attraverso la stimolazione delle cascate di segnale patologicamente alterate utilizzando le stesse molecole segnale (a basse dosi SKA) coinvolte;
- utilizzare le molecole segnale a basse dosi SKA antagoniste per riequilibrare pannelli citochinici alterati.

### Low Dose Medicine in pediatria: le Infezioni Respiratorie Ricorrenti e l'approccio low dose

Come detto, la LDM rappresenta un nuovo strumento nella “borsa degli attrezzi” del pediatra. Uno dei principali vantaggi della LDM è l'opportunità di poter regolare in modo raffinato il sistema immunitario del bambino rispettandone la plasticità tipica dell'età dello sviluppo; è importante ricordare che il sistema immunitario di un bambino raggiunge la maturità in un'età compresa tra i 9 e gli 11 anni, in particolare per quanto riguarda la produzione di immunoglobuline.<sup>50</sup> L'esempio di quanto accade a livello immunologico durante le Infezioni Respiratorie Ricorrenti (IRR), una delle condizioni patologiche più frequenti del bambino, è paradigmatico; la risposta immune è spesso compromessa nelle IRR, come dimostrato dalla presenza di tre moderate forme di deficit immunologico:

- la riduzione dei linfociti CD4<sup>+</sup> circolanti;
- la riduzione del numero di cellule B;
- lo switch Th1/Th2 evidenziato dalla riduzione dell'espressione di IFN- $\gamma$ .

In merito a quest'ultimo punto è noto come esista una correlazione diretta tra la riduzione della risposta immune media-

ta da IFN- $\gamma$  e la frequenza degli episodi di IRR.<sup>51</sup> Si configura un quadro di alterazione sia della risposta immunitaria umorale (mediata dalle immunoglobuline prodotte dai linfociti B in risposta alla penetrazione di un antigene nell'organismo) sia di quella cellulo-mediata (via linfociti T per contatto diretto con l'antigene, anche senza la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B).

È importante ricordare come la risposta immunitaria umorale sia importante soprattutto nella difesa contro le infezioni batteriche mentre quella cellulo-mediata sia tipica della reazione alle infezioni virali. Tuttavia, non esiste una separazione così netta, in quanto in genere si ha la cooperazione di entrambe le risposte immunitarie. Da questo punto di vista, è importante sottolineare che l'uso di citochine a basse dosi SKA per il trattamento delle IRR può essere particolarmente efficace nel supportare il sistema immunitario al fine di stimolare la risposta Th1-mediata contro le infezioni virali e batteriche.

La comprensione dei meccanismi di autodifesa del bambino verso le infezioni e la possibilità di sviluppare nuovi trattamenti basati sulla stimolazione della risposta immunitaria sono punti di grande interesse nell'ambito delle terapie LDM. In virtù del basso dosaggio dei componenti, i medicinali della LDM presentano un alto livello di *safety* che si traduce in una bassa probabilità di insorgenza di eventi avversi.

I medicinali LDM consentono un'efficace azione sulle componenti infiammatoria e di sbilanciamento immunitario presenti in numerose patologie pediatriche, e possono essere

particolarmente utili per disegnare strategie terapeutiche in combinazione con farmaci tradizionali (con lo scopo di ridurre il dosaggio, dove possibile, e di conseguenza gli effetti avversi dose-dipendenti) implementando il cosiddetto *overlapping* terapeutico.

Le terapie LDM consentono trattamenti di lunga durata con un alto grado di *safety* e *compliance*, aspetti particolarmente importanti nelle terapie di patologie croniche nelle quali si è così in grado di controllare la fase di remissione mantenendo un basso livello di attività della patologia stessa.<sup>50</sup>

Oggi è particolarmente importante poter operare scelte terapeutiche volte alla riduzione dell'utilizzo di antibiotici; in questo campo l'approccio LDM può trovare concreta applicazione clinica.

Recentemente, è stato condotto presso la Clinica Pediatrica dell'Università di Pavia uno studio preclinico<sup>52</sup> al fine di analizzare nel dettaglio la capacità immunomodulante di un medicinale *multicomponent low dose* in ambito LDM attualmente in commercio e disponibile nella forma farmaceutica in granuli orali, caratterizzato da una peculiare composizione (componenti di origine vegetale, animale e biologica, tra cui citochine *low dose*) (Tabella 1) attraverso la quale esercita una modulazione della risposta immune umorale e cellulo-mediata.

**Tabella 1. Composizione del farmaco oggetto dello studio e concentrazione dei singoli componenti**

Composizione / Concentrazione	$10^{-3} M$	$10^{-9} M$	$<10^{-15} M$
<i>Ananassa sativa</i>	•		
<i>Centella asiatica</i>	•		
<i>Vaccinium vitis</i>	•		
G-CSF			•
IFN- $\gamma$			•
IL-1 $\beta$			•
IL-2			•
IL-4			•
IL-6			•
<i>Glandula thymi suis</i>		•	
<i>Medulla ossis suis</i>		•	
<i>Vasa lymphatica suis</i>		•	

La sperimentazione è stata effettuata trattando cellule AMC (*Adenoidal Mononuclear Cells*) isolate da adenoidi, asportate chirurgicamente, di soggetti pediatrici affetti da IRR per i



quali si è ritenuto indispensabile l'intervento chirurgico. Le cellule AMC sono state coltivate, espanse e trattate al fine di valutare la capacità proliferativa delle sottopopolazioni linfocitarie B e la modulazione della produzione di citochine e immunoglobuline. I dati ottenuti dai saggi eseguiti sulle cellule coltivate in terreno addizionato con il medicinale in rapporto 1:10 (gruppo TRATTAMENTO) sono stati confrontati con quelli ricavati dagli esperimenti sulle cellule coltivate nel solo terreno semplice (gruppo CONTROLLO). La significatività è stata valutata attraverso opportuni test statistici. I risultati ottenuti (Tabella 2) confermano la capacità del medicinale testato di modulare l'attività delle AMC in termini di:

- espressione di specifiche citochine di maturazione ed espansione dei linfociti B (nei tre stadi di maturazione: 1) *naïve*; 2) *able to switch*; 3) *switched*);
- produzione di immunoglobuline.

Il medicinale è inoltre in grado di modulare la risposta immunitaria a livello delle adenoidi incrementando:

- il rilascio di IL-6 e IFN- $\gamma$  (con riduzione di IL-10 nelle fasi iniziali);
- la produzione di IgA e IgM;
- la proliferazione delle sottopopolazioni di linfociti B.

Nel suo complesso, l'attività immunomodulante del farmaco *multicomponent low dose*, oggetto dello studio, appare molto equilibrata: IL-6 ed IFN- $\gamma$  contribuiscono ad elevare la risposta antivirale anche attraverso la *down*-regolazione di IL-10 nelle fasi iniziali del trattamento (nei primi giorni); IL-10 tende però a risalire a 10 giorni: questo dato è di enorme interesse ed è interpretabile con il fatto che dopo che IL-10 ha lasciato a IFN-gamma e IL-6 campo libero per accendere la risposta immune, essa recupera i propri livelli caratteristici per tenere sotto controllo l'espansione di possibili processi infiammatori.

IL-6 e IL-4, inoltre, stimolano la risposta anticorpale basata su IgA e IgM, tipica della fase di reazione precoce all'infezione causata da agenti patogeni, come appunto nelle IRR.

In sintesi, lo studio evidenzia la capacità del medicinale testato di modulare la risposta immune in presenza di IRR agendo in modo profondo e fisiologico, facendone dunque un prezioso strumento per la prevenzione ed il trattamento precoce delle IRR stesse, alla dose di cinque granuli al giorno da sciogliere in bocca lontano dai pasti per 3 mesi consecutivi, anche in possibile *overlapping* con antibiotici.

I risultati preclinici ottenuti trovano pieno riscontro nella *real world practice*, come osservato nello studio retrospettivo di

**Tabella 2. Quadro sintetico dei risultati di immunomodulazione ottenuti dallo studio *in vitro* condotto presso la Clinica Pediatrica dell'Università di Pavia<sup>53</sup>**

	ANDAMENTO	CONTROLLO		TRATTAMENTO	
		N	Media $\pm$ DS	N	Media $\pm$ DS
<b>B NAÏVE</b>	+	5	4,32 $\pm$ 1,04	5	5,54 $\pm$ 1,91
<b>B ABLE TO SW.</b>	+	5	2,78 $\pm$ 1,75	5	3,57 $\pm$ 1,87
<b>B SWITCHED</b>	+	5	1,96 $\pm$ 1,02	5	2,66 $\pm$ 0,878
<b>IgM</b>	+	5	136,09 $\pm$ 84,25	5	288,05 $\pm$ 170,72
<b>IgG</b>	-	5	947,67 $\pm$ 401,11	5	755,56 $\pm$ 348,23
<b>IgA</b>	+	5	257,38 $\pm$ 153,15	5	453,68 $\pm$ 280,77
<b>IFN-<math>\gamma</math> 3 gg.</b>	+	5	311,55 $\pm$ 159,32	5	649,55 $\pm$ 334,63
<b>IFN-<math>\gamma</math> 10 gg.</b>	+	5	305,14 $\pm$ 201,81	5	463,80 $\pm$ 331,78
<b>IL-6 3 gg.</b>	+	5	964,70 $\pm$ 276,32	5	1318,13 $\pm$ 593,08
<b>IL-6 10 gg.</b>	=	5	971,88 $\pm$ 387,25	5	1197,88 $\pm$ 712,12
<b>IL-10 3 gg.</b>	-	5	26,38 $\pm$ 9,10	5	21,67 $\pm$ 11,37
<b>IL-10 10 gg.</b>	=	5	24,36 $\pm$ 11,07	5	23,82 $\pm$ 12,62



osservazione spontaneo<sup>53</sup> nel quale sono descritti e confrontati i risultati clinici ottenuti in prevenzione e terapia delle Infezioni Respiratorie Acute (ARTI) in età pediatrica con il medesimo farmaco *multicomponent low dose*, oggetto dello studio pre-clinico sopra descritto vs un lisato batterico.

Lo studio si è basato sulla revisione degli *outcome* clinici di 213 bambini di età media pari a 5 anni e 7 mesi giunti all'osservazione presso l'ambulatorio di Pediatria in qualità di pazienti convenzionati con la ASL-8 Arezzo e privati, raccolti nell'arco di due mesi. Il farmaco *multicomponent low dose* era stato prescritto a 113 soggetti mentre il lisato batterico a 100 bambini. La prescrizione del farmaco *multicomponent low dose* è avvenuta secondo il seguente schema:

- I. prevenzione delle IRR: 10 granuli 1 volta/settimana da settembre ad aprile;
- II. terapia del singolo episodio acuto: 10 granuli 3 volte/die x 5 gg consecutivi;
- III. prevenzione delle ricadute: 2 granuli mattina e sera x 1 settimana.

L'analisi dei dati clinici raccolti nel periodo considerato ha evidenziato l'efficacia terapeutica del farmaco *multicomponent low dose* dal punto di vista della prevenzione delle IRR, registrando: I) un minor numero di episodi di ARTI; II) un minor numero di giorni di febbre e conseguente riduzione delle assenze scolastiche; III) una minore necessità del ricorso agli

antibiotici; IV) un incremento dei livelli di IgA, indice dell'azione immunostimolante del medicinale. Il rationale d'uso clinico del medicinale risponde pienamente alle linee guida per la riduzione dell'utilizzo di antibiotici rappresentando, dunque, uno strumento utile per rispondere alla sempre più pressante esigenza di schemi posologici disegnati in modo da ridurre sia l'abuso sia l'uso scorretto degli antibiotici, contribuendo così anche alla messa in atto di efficaci strategie per la riduzione dei fenomeni di antibiotico-resistenza.

## Conclusioni

In questa particolare fase di evoluzione delle terapie farmacologiche in pediatria, dove è chiesto di ridurre l'assunzione di farmaci ove possibile (nello specifico, l'assunzione di antibiotici), i meccanismi d'azione dei farmaci LDM - in particolar modo le loro capacità immunomodulanti - rendono il loro uso promettente nella pratica clinica, lasciando presupporre una crescente diffusione della *Low Dose Medicine* e della *Low Dose Therapy* come validi strumenti da utilizzare autonomamente e in associazione alle terapie tradizionali, al fine di ottimizzarle dal punto di vista dell'efficacia, della *compliance* e della *safety*, tutto questo nel rispetto dei moderni approcci descritti.

## Bibliografia

1. Institute of Medicine (US) Committee on Emerging Microbial Threats to Health in the 21st Century; Smolinski MS, Hamburg MA, Lederberg J, editors. *Microbial Threats to Health: Emergence, Detection, and Response*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2003. Visto in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK221486/>.
2. Rasi G. Prefazione a "Rapporto sull'uso dei farmaci antibiotici Analisi del consumo territoriale nelle regioni italiane - 2009 Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. Report AIFA 2009, 7.
3. <http://www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/2017/event/en/>.
4. <https://www.efsa.europa.eu/it/press/news/170727-0>.
5. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLoS Biol* 2008;6:e280.
6. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:4554-61.
7. <http://www.aifa.gov.it/content/rapporto-osmed-2016>.
8. Bruzzese E, Capuano A, Chiappini E, et al. Impiego giudizioso della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie aeree in età pediatrica. *Supplemento al numero 3 - Anno VIII - 2013*.
9. Schulfer A, Blaser M. Risks of Antibiotic Exposures Early in Life on the Developing Microbiome. *Plos Pathogens* 2015;11(7):e1004903.
10. Mueller N, Whyatt R, Rundle A, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes* 2005;2015;39(4):665-70.
11. Mor A, Antonsen S, Kahlert J, et al. Prenatal exposure to systemic antibacterials and overweight and obesity in Danish schoolchildren: a prevalence study. *Int J Obes* 2015;39(10):1450-5.
12. Zhao D, Su H, Cheng J, et al. Prenatal antibiotic use and risk of childhood wheeze/asthma: A meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(8):756-64.
13. Timm S, Schlünssen V, Olsen J, Ramlau-Hansen C. Prenatal antibiotics and atopic dermatitis among 18-month-old children in the Danish National Birth Cohort. *Clin Exp Allergy* 2017;47(7):929-36.
14. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365(9459):579-87.
15. Shallcross L, Davies D. Antibiotic overuse: a key driver of antimicrobial resistance. *Br J Gen Pract*. 2014;64(629):604-5.
16. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *BMJ* 2014;348:g1606.

17. Cangini A, Folino Gallo P, Rasi G. Sovraconsumo di antibiotici ed eccesso di spesa farmaceutica. *PharmacoEconomics – Italian Research Articles* 2010;12(3):133-14.
18. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, et al. The antibiotic course has had its day. *BMJ*. 2017;358:j3418.
19. Spellberg B. The new antibiotic mantra - "shorter is better". *JAMA Intern Med* 2016;358:1254-5.
20. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children. *N Engl J Med* 2016;358:2446-56.
21. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011;358:1322-31.
22. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance 2015. [http://www.wpro.who.int/entity/drug\\_resistance/resources/global\\_action\\_plan\\_eng.pdf](http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf).
23. Uranga, A, España, PP, Bilbao A, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;358:1257-65.
24. Horne R, Chapman SC, Parham R, et al. Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the necessity-concerns framework. *PLoS One* 2013;358:e80633.
25. Ader R, Cohen N, Felten DL. Brain, behavior, and immunity. *Brain Behav Immun* 1987;1(1):1-6.
26. Ader R, Felten D, Cohen N. Interactions between the brain and the immune system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30:561-602.
27. Ader R, Cohen N. Psychoneuroimmunology: conditioning and stress. *Annu Rev Psychol* 1993;44:53-85.
28. Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 1995;345(8942):99-103.
29. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* 2012;37(1):137-62.
30. Ngoc PL, Gold DR, Tzianabos AO, et al. Cytokines, allergy, and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(2):161-6.
31. Lourenço EV, La Cava A. Cytokines in systemic lupus erythematosus. *Curr Mol Med* 2009;9(3):242-54.
32. Epstein OI. Release-Activity: A Long Way from Phenomenon to New Drugs. *Bull Exp Biol Med* 2012;154(1):54-8.
33. Gariboldi S, Palazzo M, Zanobbio L, et al. Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22(6):497-510.
34. D'Amico L, Ruffini E, Ferracini R, Roato I. Low Dose of IL-12 stimulates T Cell response in cultures of PBMCs derived from Non Small Cell Lung Cancer Patients. *J Cancer Ther* 2012;3:337-42.
35. Cardani D, Dusio GF, Luchini P, et al. Oral Administration of Interleukin-10 and Anti-IL1 Antibody Ameliorates Experimental Intestinal Inflammation. *Gastroenterol Res* 2013;6(4):124-33.
36. Radice E, Miranda V, Bellone G. Low-doses of sequential-kinetic-activated interferon-gamma enhance the ex vivo cytotoxicity of peripheral blood natural killer cells from patients with early-stage colorectal cancer. A preliminary study. *Intern Immunopharm* 2014;19(1):66-73.
37. Roberti ML, Riccotti L, Capponi A, et al. Immunomodulating treatment with low dose Interleukin-4, Interleukin-10 and Interleukin-11 in psoriasis vulgaris. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014;28(1):133-9.
38. Luchetti P. Increasing of visual function in patients with retinal atrophy treated with drugs of Low Dose Medicine. *Monocentric retrospective observational study. Minerva Oftalmologica* 2014;56(3-4):53-61.
39. Barygina V, Becatti M, Lotti T, et al. Treatment with low-dose cytokines reduces oxidative-mediated injury in perilesional keratinocytes from vitiligo skin. *J Dermatol Sci* 2015;79(2):163-70.
40. Lotti T, Hercogova J, Wollina U, et al. Vitiligo: successful combination treatment based on oral low dose cytokines and different topical treatments. *J Biol Regul Homeost Agents* 2015;29(1 Suppl):53-8.
41. Radice E, Bellone G, Miranda V. Enhancement of the Immunostimulatory Functions of Ex Vivo-Generated Dendritic Cells from Early-Stage Colon Cancer Patients by Consecutive Exposure to Low Doses of Sequential-Kinetic-Activated IL-4 and IL-12. A Preliminary Study. *Transl Oncol* 2015;8(4):327-38.
42. Lotti T. Successful combination treatment for psoriasis with phototherapy and low-dose cytokines: A spontaneous, retrospective observational clinical study. *Hautarzt*. 2015;66(11):849-54.
43. Barygina V, Becatti M, Lotti T, et al. Low dose cytokines reduce oxidative stress in primary lesional fibroblasts obtained from psoriatic patients. *J Dermatol Sci* 2016;83(3):242-4.
44. Fiorito F, Cantiello A, Granato GE, et al. Clinical improvement in feline herpesvirus 1 infected cats by oral low dose of interleukin-12 plus interferon-gamma. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2016;48:41-7.
45. Genazzani AD, Prati A, Bonacini R, Despini G. Terapia integrativa e farmacologica dell'amenorrea ipotalamica da stress. *Bollettino di Ginecologia Endocrinologica* 2016;10:24-32.
46. Martin-Martin LS, Giovannangeli F, Bizzi E, et al. An open randomized active-controlled clinical trial with low-dose SKA cytokines versus DMARDs evaluating low disease activity maintenance in patients with rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:985-994.
47. Castiglioni S, Miranda V, Cazzaniga A, Campanella M, et al. Femtograms of Interferon-γ Suffice to Modulate the Behavior of Jurkat Cells: A New Light in Immunomodulation. *Int J Mol Sci* 2017;18(12):2715.
48. Mancini F, Milardi D, Carfagna P, et al. Low-dose SKA Progesterone and Interleukin-10 modulate the inflammatory pathway in endometriotic cell lines. *Int Immunopharmacol* 2018;55:223-230.
49. Carello R, Riccotti L, Miranda V, et al. Long-term treatment with low-dose medicine in chronic childhood eczema: a double-blind two-stage randomized control trial. *Ital J Pediatr* 2017;43(1):78.
50. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015;282(1821):20143085.
51. Copenhaver CC, Gern JE, Li Z, et al. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(2):175-80.
52. Tagliacarne SC, Valsecchi C, Benazzo M, et al. Low-dose multicomponent medication modulates humoral and cellular immune response in an ex-vivo study on children subjected to adenoid surgery. *Immunol Lett*. 2018;203:95-101.
53. Arrighi A. Citomix vs immucytal® in the prevention and Therapy of acute respiratory infections in Paediatrics – a controlled prospective trial. *La Med Biol* 2009;3:3-11.

Per contattare l'Autore **Gianfranco Trapani**: [gf.trapani@tin.it](mailto:gf.trapani@tin.it)

# Ruolo dei probiotici associati alla vitamina D nella stimolazione delle difese immunitarie



**Peroni Diego**

Professore Ordinario di Pediatria - Dip. Medicina Clinica e Sperimentale - Università di Pisa  
Direttore U.O. di Pediatria - Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

## Riassunto

**Il microbiota intestinale è un sistema estremamente complesso e plastico in stretta correlazione con lo status immunitario dell'ospite con funzioni metaboliche, strutturali e protettive. Il mantenimento del suo equilibrio è fondamentale per il benessere dell'individuo e un suo alterato sviluppo o la perturbazione di questo sistema si correla con la comparsa di patologie di varia origine. Specifici ceppi probiotici si sono rivelati in grado di mantenere o ripristinare questo equilibrio e possono pertanto rappresentare una promettente strategia per migliorare le condizioni di salute e prevenire e gestire numerose patologie. L'azione sinergica del probiotico e della vitamina D in supplementazione può essere d'aiuto considerando l'azione sinergica di questi elementi, in particolare nel bambino a rischio di sviluppare malattie allergiche e infezioni respiratorie ricorrenti.**

## Abstract

*The intestinal microbiota is an extremely complex and plastic system in close correlation with the host's immune status; it shows metabolic, structural and protective functions. The maintenance of this balance is fundamental for the well-being of the subject, since its impaired development or perturbation correlates with several diseases. Specific probiotic strains have proven to be able to maintain or restore this balance and can therefore represent a promising strategy to improve health conditions, prevent and manage numerous pathologies. The combined supplementation of probiotics and vitamin D should be considered, due to the synergistic action of these probiotics, particularly in children at risk of allergic diseases and recurrent respiratory infections.*

## Parole chiave

microbiota, sistema immunitario, probiotici, vitamina D, infezioni respiratorie ricorrenti, allergie

## Key words

microbiota, immune system, probiotics, vitamin D, recurrent respiratory infections, allergies

## Introduzione

Il microbiota intestinale è uno dei principali determinanti dello stato di salute di un individuo; i microrganismi che lo compongono colonizzano, a partire dalla nascita, il distretto enterico attraverso un processo complesso, dinamico e graduale. Questo insediamento microbico si verifica in parallelo con la maturazione del sistema immunitario, e le alterazioni che insorgono durante questo periodo sono considerate causa potenziale di patologie gastrointestinali, allergie, malattie autoimmuni e disturbi metabolici nell'individuo adulto.<sup>1,2</sup>

Il microbiota è formato da circa 100 trilioni ( $10^{14}$ ) di microrganismi, numero 10 volte superiore a quello delle cellule eucariotiche del corpo, con-

tribuendo a circa 1,5-2 kg del suo peso totale.<sup>3</sup> Il numero e la complessità di questi microrganismi aumentano gradualmente dallo stomaco al colon, dove sono presenti in quantità pari a  $10^{11}$ - $10^{12}$  cellule per grammo di contenuto intestinale (Figura 1).

Il microbioma, costituito dall'insieme dei geni dei batteri che compongono il microbiota, consiste di circa 10 milioni di geni, che eccedono di più di 400 volte la dimensione del genoma umano, che ne comprende 23.000 circa.<sup>3</sup>

Il microbiota svolge essenzialmente tre tipi di funzioni: strutturali, metaboliche e protettive; è essenziale per garantire una normale motilità gastroenterica (un deficit del microbiota si accompagna ad alterazioni della peristalsi); partecipa al mantenimento della funzione barriera attraverso meccanismi di immunità innata, che consentono di riconoscere gli agenti potenzialmente patogeni dagli antigeni innocui grazie all'intervento di specifici recettori di membrana, i *toll-like receptors* (TLR), presenti sulle cellule del sistema immunitario innato.<sup>5</sup> La loro attivazione esita in una cascata di eventi che, a partire dall'attivazione del sistema di segnale NF- $\kappa$ B, porta a un aumento della produzione di citochine e all'attivazione delle cellule T.<sup>5</sup>

## Sviluppo del microbiota e sistema immunitario

La colonizzazione batterica intestinale comincia probabilmente quando il feto è ancora nell'utero. Il microbiota vero e proprio comincia a formarsi a partire dalla nascita, e si evolve attraverso due grandi fasi di transizione: la prima nel corso dell'allattamento al seno, che esita nella predominanza di *Bifidobacterium*; la seconda fase si ve-

rifica durante il periodo dello svezzamento, al momento dell'introduzione nella dieta di cibi solidi, ed è caratterizzata dallo stabilirsi di un microbioma complesso, più simile a quello dell'adulto, predominato da batteri appartenenti al phylum *Bacteroidetes* e *Firmicutes*.<sup>6</sup> Queste variazioni continuano fino ai vent'anni compiuti anche se con variazioni molto minori, durante i quali l'organismo acquisisce un microbiota intestinale stabile che mantiene un equilibrio di tipo simbiotico grazie alla presenza di enterotipi quali *Bacteroides*, *Prevotella* e altri *Firmicutes*.<sup>6</sup>

Lo sviluppo del microbiota a partire dalla nascita può essere influenzato da diversi fattori, quali la modalità del parto (vaginale/cesareo), il tipo di allattamento (al seno/formula), l'assunzione di antibiotici, le tempistiche di svezzamento.<sup>6</sup> Il sistema immunitario del neonato è caratterizzato dalla presenza di anticorpi materni, quali IgG e IgA, pervenuti attraverso la placenta e l'allattamento al seno, e da un movimento anticorpale di cellule B innescato dal microbiota intestinale; entrambi questi fattori giocano un ruolo chiave nella selezione precoce della popolazione batterica intestinale.<sup>6</sup> La presenza di IgA specifiche per i batteri intestinali si associa alle diverse popolazioni batteriche del tratto enterico; i batteri che si legano alle IgA, infatti, andranno a colonizzare il piccolo intestino, quelli non legati a questi anticorpi popoleranno il tratto intestinale successivo.<sup>6</sup>

La colonizzazione batterica intestinale ha effetti profondi sullo sviluppo del sistema immunitario dell'ospite nei primi anni di vita (Figura 2); è stato infatti dimostrato che i batteri intestinali e i loro metaboliti, compresi gli acidi grassi a catena corta (SCFA), giocano un ruolo fondamentale nella proliferazione e nella differenziazione delle cellule T, siano esse regolatorie (Treg) o helper (Th), e di quelle B, che producono le immunoglobuline (Ig) A o le IgG.<sup>6</sup>

Le cellule Th influenzano la risposta immunitaria attraverso la produzione di citochine che amplificano a loro volta la funzione barriera del tratto gastrointestinale e lo proteggono nei confronti di agenti patogeni e funghi.<sup>6</sup>

## Conseguenze delle alterazioni del microbiota

Si ritiene che un alterato sviluppo del microbiota si correli fortemente con la comparsa di patologie di origine autoimmune o allergica; in bambini che avevano sviluppato allergie alimentari nel cor-

### Esofago (pH <4,0)

*Bacteroides*, *Gemella*, *Megasphaera*, *Pseudomonas*, *Prevotella*, *Rothia*, *Streptococcus*, *Veillonella*

### Stomaco (pH 2)

*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Enterococcus*, *Helicobacter pylori*

### Duodeno, digiuno, ileo (pH 5-7)

*Bacteroides*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *gamma-Proteobacteria*, *Enterococcus*

### Cieco, colon, retto (pH 5-5,7)

*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacteria*



Figura 1. Composizione del microbiota intestinale dell'uomo (mod. da Fig. 2 Ref. 4)

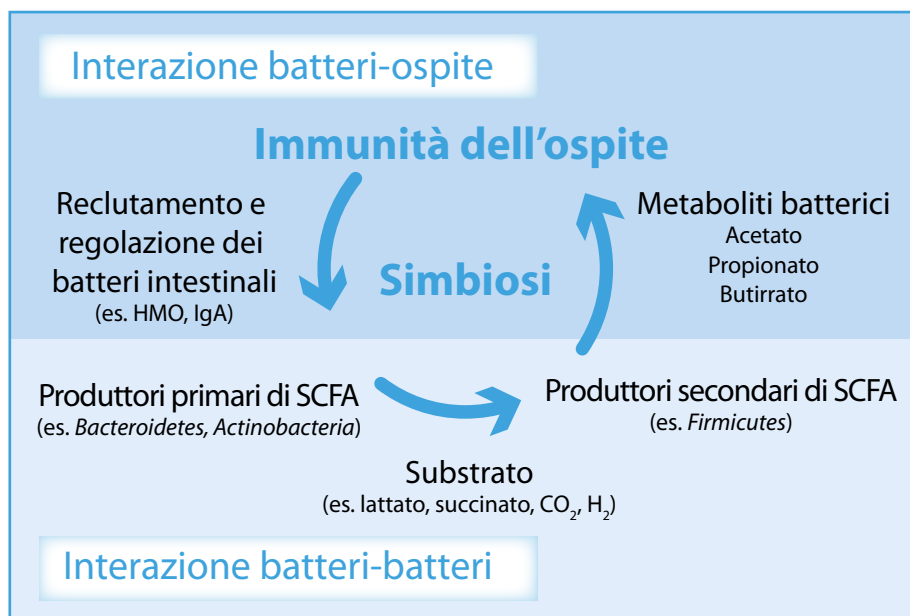


Figura 2. Interazioni tra microbiota e sistema immunitario (mod. da Fig. 2 Ref. 6)

so dei primi due anni di vita sono state infatti evidenziate variazioni della flora batterica intestinale in termini di tipologia ed entità, quali eccessiva colonizzazione da parte di *Clostridiaceae* o di batteri del phylum *Firmicutes*.<sup>6</sup>

Anche la comparsa di patologia asmatica nel corso dei primi anni di vita è stata associata ad alterazioni importanti della composizione batterica intestinale; in particolare, in bambini asmatici di 7 anni è stata evidenziata la presenza di quote maggiori di *Lactobacillus crispatus* e *L. gasseri* rispetto ai bambini sani.<sup>7</sup> Si ritiene che l'esposizione ad antibiotici in epoca sia pre- sia post-natale aumenti il rischio di sviluppare asma; a questo proposito, è stata identificato un rapporto causa-effetto conseguente all'assunzione di cefa-

losporine per l'organismo, hanno come principale bersaglio la disbiosi e agiscono attraverso una grande varietà di meccanismi ben documentati che vanno dal blocco dei siti di adesione dei patogeni, alla loro distruzione da parte delle batteriocine o delle proteasi, alla regolazione del sistema immunitario (Tabella 1).<sup>10</sup>

Le Linee guida per la prevenzione delle allergie della *World Allergy Organization* (WAO) suggeriscono di considerare l'uso di probiotici nelle madri durante la gestazione e l'allattamento di bambini ad alto rischio di sviluppare allergie, e nei bambini ad alto rischio, dato il beneficio che si

losporine da parte delle madri durante la gravidanza, e di cefalosporine, sulfonamidi/trimetoprim, macrolidi e amoxicillina da parte dei bambini durante il primo anno di vita.<sup>8</sup>

In bambini con eczema IgE-mediato già a partire dal primo mese di vita sono riscontrabili alterazioni del microbiota, con variazioni delle componenti *Bacteroides* e *Proteobacteria*; queste ultime, in particolare, risultano essere meno rappresentate nell'intestino dei soggetti atopici.<sup>9</sup>

### Modulazione del microbiota intestinale: i probiotici

Tabella 1. Principali meccanismi d'azione dei probiotici (mod. da Tab. 3 Ref. 10)

Attività	Meccanismo d'azione
Modifica del pH luminale	Produzione di acido lattico e acido acetico con riduzione del pH luminale che determina un ambiente sfavorevole per i patogeni
Produzione di batteriocine	Le batteriocine inibiscono l'accrescimento e la virulenza dei patogeni con attività a spettro limitato ad alcuni ceppi batterici o ad ampio spettro esteso a un numero maggiore di batteri e lieviti
Rottura della comunicazione interbatterica	Gli <i>autoinducer</i> sono molecole di segnalazione prodotte e secrete dai batteri che formano la base del quorum sensing (comunicazione batterica)
Innalzamento della funzione della barriera mucosa	Incremento della produzione e secrezione di muco da parte delle cellule epiteliali; ridotta adesione e invasione delle cellule epiteliali da parte di batteri enteroinvasivi e loro ridotta traslocazione; incremento della produzione di $\beta$ -defensine 2 da parte delle cellule epiteliali; stabilizzazione delle <i>tight junctions</i> e ridotta secrezione di cloruro e acqua; rigenerazione delle cellule epiteliali e riduzione dell'apoptosi
Resistenza alla colonizzazione	I probiotici competono con i patogeni per i nutrienti e per l'adesione in una nicchia microbiologica
Effetti immunologici	Il <i>cross-talk</i> batteri-epitelio abilita i probiotici a influenzare il GALT e le risposte immuni innate e adattative. I TLR giocano un ruolo centrale nel mediare questo processo; incremento promozione di cellule B a plasmacellule e produzione di immunoglobuline. Attivazione e modulazione di macrofagi, cellule-T e cellule NK

può avere nella prevenzione primaria dell'eczema.<sup>11</sup>

I probiotici si sono rivelati utili anche nella prevenzione delle patologie dell'apparato respiratorio del bambino, riducendo gli eventi infettivi a carico delle alte e basse vie respiratorie e l'assunzione di antibiotici.<sup>12</sup> Anche se il dato è controverso, il trattamento con probiotici si presenta quindi come un'interessante alternativa nella prevenzione delle infezioni virali del tratto respiratorio, che hanno un impatto significativo a livello non solo sanitario, ma anche economico.<sup>12</sup>

I bambini che frequentano nidi e scuole materne sono particolarmente esposti alle infezioni non solo respiratorie, ma anche intestinali, e sono numerosi gli studi che hanno evidenziato l'efficacia dei probiotici anche in questo ambito, soprattutto nelle diarree di origine virale; i lattobacilli, in particolare, sono in grado di ridurre la frequenza degli episodi infettivi stimolando l'immunità non specifica o favorendo i meccanismi immunitari umorali e cellulari.<sup>13</sup>

## Vitamina D e sistema immunitario

La vitamina D è in grado di regolare la barriera intestinale che nel neonato è ancora immatura, aumentando la maturazione delle cellule epiteliali, promuovendo la formazione delle *tight-junctions* e facendo maturare le cellule del sistema immunitario presenti nell'intestino. Nell'ambito della prevenzione delle patologie dell'apparato respiratorio, può svolgere un ruolo sinergico nel mantenimento e nello sviluppo delle difese immunitarie del bambino. Da anni è noto, infatti, come questa vitamina eserciti importanti funzioni sulle diverse cellule dell'immunità innata e adattativa: produce defensine e catelicidina, che contribuiscono a fornire delle difese pronte per il bambino; orienta le cellule dendritiche verso una maggiore tollerogenicità; presenta un'azione antinfiammatoria, sopprimendo i linfociti Th17 e incrementando la quota dei linfociti Treg; riduce la produzione di citochine proinfiammatorie.

Molti studi hanno dimostrato che il deficit di vitamina D si correla in età pediatrica a un maggior numero di infezioni respiratorie e, quindi, di accessi ospedalieri, di ricoveri e di utilizzo di cicli di terapia con corticosteroidi orali.<sup>14</sup> Le attuali evidenze dimostrano che la supplementazione ha migliorato il rischio di riesacerbazioni (meno steroidi sistemici, meno visite in PS), ma con meno efficacia sulla severità dell'asma;<sup>15</sup> una metanalisi ha indicato che il maggior beneficio si ha nei pazienti con livelli di partenza di 25(OH)D molto bassi (<10 ng/ml) e in chi effettuava una terapia a dosi giornaliere o settimanali.<sup>16</sup> Per quanto riguarda il ruolo della vitamina D nelle malattie autoimmuni, molti studi hanno individuato una correlazione tra la presenza di ipovitaminosi e il rischio di sviluppare patologie quali

diabete di tipo 1, morbo di Crohn e artrite reumatoide; per esempio, un apporto adeguato di vitamina D durante i primi anni di vita è associato a una riduzione del rischio di sviluppare diabete negli anni successivi, sia che la supplementazione venga effettuata durante la gravidanza oppure durante l'infanzia.

Relativamente alla supplementazione, i valori sierici di normalità sono centrali nell'ottenimento di efficacia clinica al di là di quello che è richiesto dal metabolismo osseo; anche se circa 1/3 della popolazione dei Paesi occidentali, Italia compresa, presenta dei livelli di vitamina insufficienti (livelli sierici <20 ng/ml – 50 nmol/l), è stato suggerito che i livelli d'efficacia nel sostenere la risposta adeguata del sistema immunitario debbano essere maggiori (≥30-40 ng/ml – 75-100 nmol/l) (Figura 3).

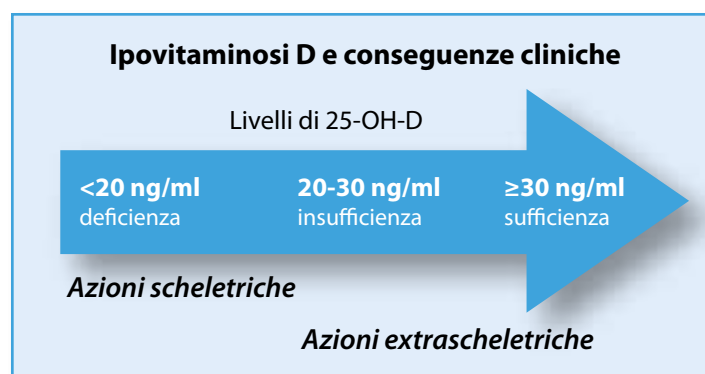


Figura 3. Valori di vitamina D

## Non tutti i probiotici sono uguali

Sulla base della letteratura disponibile, che include trial clinici, revisioni sistematiche e metanalisi, sono stati definiti alcuni effetti benefici dei probiotici come classe generale che partono dal presupposto che ceppi diversi della stessa specie possono presentare considerevoli differenze genomiche, che condizionano la risposta nell'uomo; le specie microbiche utilizzate devono quindi rispettare le seguenti caratteristiche:<sup>10</sup>

- essere sicure per l'impiego umano (riferimento ai criteri emanati dall'EFSA);
- non essere portatrici di antibiotico-resistenze acquisite e/o trasmissibili;
- essere attive e vitali a livello intestinale in quantità tale da giustificare gli eventuali effetti benefici;
- essere in grado di aderire alla mucosa intestinale, persistere e moltiplicarsi;
- essere in grado di conferire un beneficio fisiologico;
- essere correttamente identificate in etichetta in accordo con le denominazioni validate da organismi internazionali.

Per la formulazione di prodotti probiotici devono essere

utilizzati solo ceppi microbici identificabili e tracciabili; nei prodotti contenenti più ceppi microbici (multiceppo) è essenziale che non ci siano specie in competizione relativamente a nutrienti ed energia, e che non inibiscano reciprocamente la loro crescita; queste e altre raccomandazioni rappresentano i cardini della scelta corretta di un probiotico (Tabella 2).<sup>17</sup>

**Tabella 2. Raccomandazioni per la scelta corretta di un probiotico<sup>17</sup>**

Conoscere la definizione corretta di probiotico
Lisati microbici, batteri non vivi e spore non colonizzanti non possono essere considerati probiotici
I probiotici devono avere un identikit esaustivo dei microrganismi in essi contenuti
Prodotti monoceppo o multiceppo: fare la scelta corretta
I probiotici non devono contenere elementi genetici o ceppi batterici resistenti agli antibiotici
Scegliere ceppi probiotici resistenti all'ambiente gastrointestinale
I probiotici devono essere in grado di colonizzare l'intestino
Preferire i probiotici che sono in grado di interagire positivamente con il microbiota intestinale
Accertarsi della sicurezza dei ceppi probiotici e valutare lo stato di salute prima di somministrare un probiotico
Preferire i probiotici di provata efficacia clinica

## Probiotici ed evidenze scientifiche: *Lactobacillus reuteri* DSM17938

La scelta del ceppo probiotico ottimale da utilizzare in presenza di una condizione patologica deve tenere conto delle evidenze scientifiche a supporto della sua efficacia terapeutica.<sup>10,17</sup>

*Lactobacillus reuteri* DSM 17938, isolato dal latte di una donna peruviana, è un ceppo batterico solitamente presente nella mucosa intestinale a livello di stomaco, duodeno e ileo; deriva dal ceppo *L. reuteri* ATCC 55730, al quale viene considerato bioequivalente.<sup>18</sup>

*L. reuteri* DSM 17938 possiede una dimostrata attività antimicrobica grazie alla produzione di reuterina, sostanza antibatterica ad ampio spettro che inibisce la crescita di batteri Gram+ e Gram-, lieviti, funghi e parassiti; è inoltre in grado di modulare la risposta immunitaria agendo sulla produzione di TNF- $\alpha$  da parte delle cellule monocitoidi attivate dal lipopolisaccaride batterico (LPS), con conseguente miglioramento del danno strutturale a livello dei villi.<sup>18</sup>

Una review che ne ha valutato i dati di efficacia ha evidenziato che *L. reuteri* DSM 17938 è risultato utile in alcu-

ni disturbi gastrointestinali, quali coliche e rigurgito, e ha ridotto l'incidenza di diarrea in bambini che frequentano le comunità infantili; può essere quindi preso in considerazione nella gestione delle gastroenteriti acute in aggiunta alla reidratazione.<sup>18</sup> Le evidenze supportano la sicurezza del prodotto anche in bambini immunocompromessi o nati pretermine.<sup>18</sup>

Uno studio che ha valutato gli effetti di *L. reuteri* DSM 17938 in bambini affetti da asma lieve persistente ha dimostrato che la supplementazione con questo probiotico ha diminuito significativamente, rispetto a placebo, i valori del FeNO e i livelli di IL-2 e ha aumentato i livelli di IL-10, riducendo l'infiammazione bronchiale.<sup>19</sup>

## Considerazioni di farmacoconomia

La potenziale capacità dei probiotici di ridurre le infezioni ricorrenti dell'apparato respiratorio (RTI) può avere un importante impatto non solo clinico, ma anche economico. Uno studio canadese che ha valutato questi aspetti ha evidenziato infatti che l'uso di probiotici ha fatto risparmiare in due scenari diversi 573.000-2,3 milioni di giorni persi per RTI. Questa riduzione si è associata a 52.000-84.000 cicli di antibiotici in meno, e a 330.000-500.000 giorni di malattia in meno.<sup>20</sup> La relativa proiezione sui costi ha evidenziato un risparmio di 1,3-8,9 milioni di dollari canadesi in termini di costi sanitari, che salivano a 61,2-99,7 milioni considerando anche i costi in termini di produttività.<sup>20</sup>

Anche l'impatto della supplementazione con vitamina D è stato oggetto di studi di farmacoconomia da parte di esperti canadesi. Uno studio ha considerato le patologie nei confronti delle quali questa vitamina esercita una significativa azione protettiva e che si accompagnano a un impatto economico importante: cancro, patologie cardiovascolari, demenza, diabete mellito, cadute e fratture, sclerosi multipla, infezioni respiratorie.<sup>21</sup> I risultati dell'analisi evidenziano che se la popolazione canadese aumentasse la concentrazione media di 25(OH)D da 61 a 100 nmol/l, ogni anno si risparmierebbero 23.000 morti premature e 12,5 miliardi di dollari, considerati i costi sanitari e sociali; il massimo beneficio si otterrebbe nei soggetti con concentrazioni di vitamina <50 nmol/l, ovvero nel 35% della popolazione canadese.<sup>21</sup>

## Uso appropriato di vitamina D e probiotici: raccomandazioni

Dato il ruolo determinante giocato dalla vitamina D durante l'infanzia e l'adolescenza sia nello sviluppo dell'ap-

parato scheletrico sia nell'eventuale comparsa di patologie extrascheletriche, è fondamentale che il suo status sia mantenuto a un livello adeguato;<sup>22</sup> numerose società scientifiche hanno stabilito che livelli di 25(OH)D >25 ng/ml sono sufficienti ad assicurare una condizione ottimale all'apparato scheletrico, mentre sono necessari livelli >30 ng/ml per favorire le azioni extrascheletriche della vitamina (Figura 3).<sup>23</sup>

A livello mondiale, si ritiene che soffra di un deficit di vitamina D il 30% della popolazione pediatrica, e di una sua carenza il 60% della popolazione adulta; sta al pediatra valutare i fattori di rischio modificabili correlati allo stile di vita, in particolare l'insufficiente esposizione alla luce solare, e suggerire una supplementazione nei casi in cui se ne evidenzia la concreta necessità.<sup>23</sup>

I probiotici rappresentano una promettente strategia per

migliorare le condizioni di salute e prevenire e gestire numerose patologie; tuttavia, è fondamentale conoscere a fondo caratteristiche e differenze proprie dei microorganismi presenti nei numerosi prodotti disponibili sul mercato per essere certi di prescrivere quello che può essere più utile al paziente.<sup>17</sup>

L'azione sinergica del probiotico e della vitamina D in supplementazione può essere d'aiuto considerando che questi 2 elementi agiscono a livello cellulare e d'organo su meccanismi simili (*tight junctions* epiteliali, cellule dendritiche, linfociti T). Studi clinici di supplementazione sono necessari per dar forza a queste indicazioni. Nell'attesa di supporto scientifico, l'azione sinergica della supplementazione nella pratica può essere considerata nel bambino a rischio di malattie allergiche e di infezioni respiratorie ricorrenti.

## Bibliografia

- Berti C, Agostoni C, Davanzo R, et al. Early-life nutritional exposures and lifelong health: immediate and long-lasting impacts of probiotics, vitamin D, and breastfeeding. *Nutr Rev* 2017;75(2):83-97.
- Dzidic M, Boix-Amorós A, Selma-Royo M, et al. Gut Microbiota and Mucosal Immunity in the Neonate. *Med Sci (Basel)* 2018;6(3).
- Capurso L. Il microbiota intestinale. *Recenti Prog Med* 2016;107:257-66.
- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2015;21(29):8787-803.
- Grenham S, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011;2:94.
- Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int* 2017;66(4):515-22.
- Dzidic M, Abrahamsson TR, Artacho A, et al. Oral microbiota maturation during the first 7 years of life in relation to allergy development. *Allergy* 2018;73(10):2000-11.
- Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, et al. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy* 2015;45(1):137-45.
- Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2):434-40, 440.e1-2.
- Capurso L. I probiotici. *Recenti Prog Med* 2016;107:267-77.
- Mennini M, Dahdah L, Artesani MC, et al. Probiotics in asthma and allergy prevention. *Front Pediatr* 2017; 5:165.
- Lehtoranta L, Pitkäranta A, Korpela R. Probiotics in respiratory virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1289-302.
- Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115(1):5-9.
- Jensen ME, Ducharme FM, Alos N, et al. Vitamin D in the prevention of exacerbations of asthma in preschoolers (DIVA): protocol for a multicenter randomized placebo-controlled triple-blind trial. *BMJ Open* 2019;9:e033075.
- Martineau A, Cates CJ, Urashima M, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;9:CD011511.
- Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, et al. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst. Rev* 2016; 11:CD008824.
- Toscano M, De Grandi R, Pastorelli L, et al. A consumer's guide for probiotics: 10 golden rules for a correct use. *Dig Liver Dis* 2017;49(11):1177-1184.
- Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr* 2014;173:1327-37.
- Miraglia Del Giudice M, Maiello N, Decimo F, et al. Airways allergic inflammation and *L. reuterii* treatment in asthmatic children. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012;26(1 Suppl):S35-40.
- Lenoir-Wijnkoop I, Gerlier L, Roy D, et al. The clinical and economic impact of probiotics consumption on respiratory tract infections: projections for Canada. *PLoS ONE* 2016;11:e0166232.
- Grant WB, Whiting SJ, Schwalfenberg GK, et al. Estimated economic benefit of increasing 25-hydroxyvitamin D concentrations of Canadians to or above 100 nmol/L. *Dermatoendocrinol* 2016;8(1):e1248324.
- Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr* 2018;44(1):51.
- Peroni DG, Trambusti I, Di Cicco ME, et al. Vitamin D in pediatric health and disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(Suppl 24):54-7.

Per contattare l'Autore **Diego Peroni**: [diego.peroni@unipi.it](mailto:diego.peroni@unipi.it)



# Il triage telefonico: l'occhio rosso con secrezione (pus)

**Venturelli L**  
Pediatra, Bergamo

## Riassunto

Presentiamo a seguire il terzo appuntamento di un percorso per il triage telefonico su un disturbo oftalmologico comunemente riscontrato nell'ambulatorio del pediatra di famiglia che ci accompagnerà nel corso di quest'anno: l'occhio rosso. Essendo un sintomo molto generico, necessita di una valutazione iniziale delle motivazioni possibili che ne hanno comportato l'insorgenza. È importante valutarne la gravità per procedere nel migliore dei modi. In questo terzo appuntamento mostreremo come procedere nel caso di una manifestazione purulenta di questo disturbo.

## Abstract

*Introducing in this issue, the third chapter explaining the correct steps to properly manage the telephonic triage for a common ophthalmologic disorder: the red eye. Being a very generic symptom, it needs an initial assessment of the possible motivations that led to its onset. It is important to evaluate its severity in order to proceed in the best way. In this third appointment we will show how to proceed in case of an eye with purulent drainage.*

## Parole chiave

occhio rosso, pus, congiuntivite batterica, triage

## Key words

red eye, pus, bacterial conjunctivitis, triage

## Occhio rosso con secrezione purulenta (congiuntivite batterica)

La congiuntivite batterica è caratterizzata da secrezione bianco-giallastra, palpebre appiccicose, soprattutto dopo il sonno, talvolta un po' gonfie, secrezione secca sulle guance. Può colpire un occhio o entrambi; i batteri sono la causa della congiuntivite; se il bambino frequenta il nido, deve essere allontanato per la contagiosità verso gli altri coetanei, fino a risoluzione della malattia. Non è una malattia grave né pericolosa per la vista, si cura con antibiotici locali; bisogna fare però attenzione alle congiuntiviti nei bambini molto piccoli, sotto i tre mesi, se si associano a febbre per il rischio di infezioni generalizzate o dovute alla Clamidia.

## Domande iniziali

- Nome, età, peso del bambino

## Domande

- È interessato un solo occhio o entrambi?
- Da quanto tempo (ore o giorni)?
- È abbondante? Di che colore?
- Le palpebre sono rosse e gonfie, con occhio chiuso?
- Il bambino ha disturbi alla vista? (Chiedere solo se ha almeno 3 anni)
- C'è dolore? Quanto?
- È visibile un'ulcera o una piaga nella parte bianca dell'occhio?
- Ha febbre? (Chiedere solo se età minore di 3 mesi)
- È la prima volta o è già capitato? Quante volte?

## Visita immediata se:

- le palpebre sono completamente rosse, molto gonfie, fino a tenere chiuso l'occhio o sensibili al tatto **(1)**;
- è visibile un'ulcera o una piaga nella parte bianca dell'occhio **(2)**;
- ha febbre ed età minore di 3 mesi **(3)**;

## Visita programmata in giornata se:

- ha meno di 1-2 mesi, con secreto mucoso **(4)**;
- coesiste mal d'orecchio **(5)**;
- ha infezioni frequenti agli occhi **(6)**;
- genitori ansiosi o preoccupati.

## Consigli telefonici

- Spiegare che si tratta quasi sempre di una **congiuntivite batterica**, che non è una malattia grave né pericolosa per la vista, che si cura con antibiotici locali e migliora dopo 72 ore anche se l'occhio può restare rosso ancora per qualche giorno **(7)**.
- Prima di applicare qualsiasi farmaco lavare bene con acqua tiepida e un batuffolo di cotone, ripetere ogni 2 ore durante il giorno, avendo cura di rimuovere bene le secrezioni.
- Collirio o pomata antibiotica (serve la ricetta) da applicare fino a 2 giorni dopo la scomparsa della secrezione **(8)**.
- Contagiosità: tenere a casa da scuola fino a 24 ore dopo l'inizio della terapia se il pus è minimo; il bambino deve usare asciugamani propri.
- Se lenti a contatto: passare temporaneamente a occhiali.

## Richiamare se:

- l'infezione non migliora in 72 ore;
- le palpebre diventano rosse o gonfie;
- la visione diventa offuscata;
- compare mal d'orecchio **(5)**;

- l'occhio prude o diventa più rosso dopo l'istillazione delle gocce **(9)**;
- il bambino peggiora.

### Considerazioni e commenti

- (1)** Cellulite periorbitaria: caratteristica dell'infanzia, provoca tumefazione acuta e arrossamento della palpebra e della cute circostante. Può essere causata da un focolaio di infezione esogeno (ferita, puntura d'insetto) o endogeno (ad esempio, sinusite). È quasi sempre unilaterale. I bambini vanno trattati tempestivamente in ospedale. Complicazioni: danni retinici da trombosi dell'arteria o della vena della retina.
- (2)** Corpo estraneo con sovrapposizione batterica: schegge di metallo o di legno possono rimanere soprattutto sotto la palpebra superiore e successivamente infettare la congiuntiva, determinando sensazione di corpo estraneo, solitamente unilaterale, e pus.
- (3)** Sepsì: va sospettata se compaiono debolezza, febbre alta e spossatezza.
- (4)** Congiuntivite da Clamidia nel neonato: richiede terapia antibiotica orale ed è pericolosa perché può dare origine a una polmonite da Clamidia. L'occhio è rosso e di solito è presente un secreto mucoso che può diventare purulento.
- (5)** Otite media acuta: un mal d'orecchio può associarsi a congiuntivite. Se il bambino è soggetto a ricorrenti episodi di otite, quando compare una congiuntivite è molto facile la comparsa di

otite. Sono necessari antibiotici orali.

- (6)** Dacriostenosi con superinfezione: in questo caso però il bimbo lacrima spesso anche quando non c'è nessuna infezione.
- (7)** Congiuntivite batterica: è caratterizzata da abbondante pus giallo o verde, palpebre appiccicate con pus secco che si accumula soprattutto dopo il sonno fino a incollare le palpebre al risveglio. Di solito rappresenta la sovrainfezione di una congiuntivite virale. Può trattarsi anche di una congiuntivite da adenovirus: può dare pus, ma a livello pratico si tratta comunque con antibiotici, per semplicità. Solitamente gli occhi sono coinvolti insieme a un raffreddore come parte di un'infezione delle prime vie aeree.
- (8)** Mettere delle gocce o pomate negli occhi ai bambini può risultare non semplice. Spesso è necessario essere in due. Se si è da soli può essere utile sedersi sul letto tenendo la testa del bimbo tra le ginocchia. Le gocce vanno applicate quando il bimbo è sveglio; appena instillate chiudere le palpebre per 2 minuti. Se è difficile mettere le gocce tra le palpebre instillarle all'angolo interno dell'occhio. Per la pomata occorre allargare la palpebra inferiore e applicare una striscia di pomata da un angolo all'altro dell'occhio.
- (9)** Pensare a una reazione allergica o da ipersensibilità ai componenti del collirio o della pomata utilizzati; sospendere cura e somministrare eventuale antistaminico.

## Bibliografia essenziale

- AAVV. Oculistica in età evolutiva. Caputo R, Ghigloni DG, Dello Iacono I, Bruschi G, Miniello VL, Ruggiero G. Blefariti, cheratiti, congiuntiviti e dermatiti perioculari. Sintesi InfoMedica edizioni, 2018, pp. 46-55
- Conjunctivitis. Visto in <http://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/ggc-paediatric-guidelines/ggc-guidelines/emergency-medicine/conjunctivitis-management-in-children/>
- Pediatric Eye problems. Visto in: <https://www.migrantclinician.org/toolsource/clinical-guidelines/pediatric-telephone-triage-guidelines.html>.
- Schmitt BD. Pediatric Telephone Protocols. 14th Edition. Publisher: American Academy of Pediatrics, 2012.

Per contattare l'autore **Leo Venturelli**: [leoventu@libero.it](mailto:leoventu@libero.it)

**XXXII Congresso Nazionale  
Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale**

# *Bambini dal mondo, bambini del mondo: le nuove sfide*



**5 • 8 Dicembre 2020**

**Hotel Golden Tulip Plaza Caserta**

# Sabato 5 Dicembre 2020

12.00  
Registrazione dei partecipanti

14.30-17.30 • **CORSI SATELLITI** •  
SALA PLENARIA (corso a numero chiuso)

## Il consulto pediatrico telefonico: tra relazione e responsabilità professionale

L'iscrizione al corso è gratuita ed è riservata ai primi 100 partecipanti

### Obiettivo:

Il corso sarà un'occasione per parlare di consultazione telefonica utile, prudente e costruttiva nella relazione medico-genitore del paziente e per far emergere i punti critici da discutere e chiarire.

Saluti e introduzione al corso

- Il rapporto medico-paziente: anche il telefono è un sistema di relazione
- Il triage telefonico in pediatria, una modalità operativa per selezionare i diversi casi: Febbre, Dolore, Tosse, Respiro difficoltoso e Dermatite
- Aspetti medico-legali della consultazione telefonica

Discussione e conclusioni del corso

14.30 - 17.30 • **CORSI SATELLITI** •  
SALA A (Corso a numero chiuso)

## Corso di Self Help - Guida diagnostica

Per l'iscrizione vedere le informazioni generali. Numero massimo di partecipanti 100

### Obiettivo:

È sufficiente il solo esame clinico obiettivo, corredato ovviamente di corretta anamnesi, per una diagnosi precisa? Crediamo di no, almeno non sempre. Al fianco di un esame clinico, benché preciso e scrupoloso, spesso si ha bisogno di un supporto "strumentale" per migliorare l'accuratezza diagnostica. Obiettivo di questo corso è quello di mostrare gli strumenti diagnostici (cosiddetto "self help ambulatoriale" o POCT) più utili a migliorare l'accuratezza diagnostica nella pratica clinica ambulatoriale.

### Obiettivi didattici:

In questo corso, verranno mostrate situazioni cliniche "paradigmatiche" e snodi diagnostici in cui inserire l'utilizzo, a supporto della diagnosi, più accurato. Inoltre verranno mostrate nuove tecnologie usufruibili sia nell'immediato che in un futuro prossimo

### Metodologia:

Presentazione frontale, svolgimento e discussione interattiva.

### Razionale:

E' ormai assodato che il Pediatra di Famiglia assume un ruolo centrale nel cosiddetto "governo clinico" quando si parli di assistenza all'età pediatrica (0-16 anni) a 360 gradi. Dalla sua nascita, la Pediatria di Famiglia, ha continuamente implementato la tipologia di assistenza offerta; tale concetto è, sinteticamente, espresso dal passaggio da un modello di medicina di attesa a quello di una medicina di iniziativa. Fra le varie azioni insite in quest'ultima, occupa un posto rilevante l'attività di Self-Help ambulatoriale (o, con una definizione più allargata e moderna, POCT - Point of Care Testing - strumenti ed esami effettuabili a letto dell'ammalato). Sia la patologia acuta (infezioni da SBEGA, infezioni vie urinarie, solo per citarne due) che il follow-up di patologie croniche (es. asma) rappresentano gli esempi più frequenti in cui il self-help ambulatoriale viene applicato dal Pediatra di Famiglia, che in questa maniera mette in campo azioni fondamentali per il miglioramento della appropriatezza - diagnostica e quindi terapeutica - aumentando la performance del governo clinico. In questo corso passeremo in rassegna sia le metodiche più diffuse e frequenti che quelle più nuove e/o future a disposizione del Pediatra di Famiglia.

14.30-17.30 • **CORSI SATELLITI** •  
SALA B (Corso a numero chiuso)

## 3° Corso di ORL: distretto faringo-tonsillare

Per l'iscrizione vedere le informazioni generali. Numero massimo di partecipanti 100

### Obiettivo:

I partecipanti alla fine della sessione dovranno essere in grado di:

- Sospettare, diagnosticare e monitorare una Faringo-Tonsillite (Virale o Batterica), una Laringite (Epi o Ipo-Glottica), un Reflusso Laringo-Faringeo.
- Condividere i criteri diagnostici per una diagnosi corretta di infiammazione e/o infezione, virale o batterica.

### Obiettivi didattici:

Alla fine della sessione i partecipanti dovranno essere in grado di:

- Sospettare, diagnosticare e monitorare:  
Una Faringo-Tonsillite (Virale o Batterica);  
una Laringite (Epi o Ipo-Glottica);  
un Reflusso Laringo-Faringeo.

- Condividere i criteri diagnostici per una diagnosi corretta.
- Utilizzare in modo corretto le strategie terapeutiche disponibili

I partecipanti alla fine della sessione dovranno inoltre essere in grado di:

- Utilizzare correttamente l'abbassalingua.
- Utilizzare e valutare un test rapido per SBEA.
- Riconoscere la semeiotica clinica faringo-laringea: stomatolalia, odinofagia, tosse laringea, dispnea inspiratoria, laringospasmo, disfonia, raclage, parestesia faringo-laringea.
- Eseguire una corretta terapia medica sistemica.
- Eseguire una corretta terapia topica.

Per ognuna di queste metodiche diagnostico-terapeutiche, conoscerne in età pediatrica:

- Indicazioni
- Modalità
- Effetti collaterali
- Compliance

### Metodologia:

Presentazione frontale, svolgimento e discussione interattiva.

### Razionale:

Il corso si propone, attraverso la presentazione di alcuni casi clinici ambulatoriali, di approfondire le conoscenze e le metodologie diagnostiche relative alle principali patologie del distretto faringo-laringeo in età pediatrica.

Particolare interesse, inoltre, sarà dato:

alla condivisione dei criteri per una corretta definizione diagnostica di faringo-tonsillite, di laringite e di reflusso laringo-faringeo;  
alla definizione del corretto indirizzo terapeutico delle varie patologie trattate, con particolare riguardo alle indicazioni emerse dalle linee guida sulle Faringo-Tonsilliti.

Il corso è indirizzato a pediatri e otorinolaringoiatri che si occupano di patologie delle vie aeree superiori in età pediatrica.

14.30-17.30 • **CORSI SATELLITI** •

## Corso sui Disturbi della Condotta Alimentare

SALA C (Corso a numero chiuso)

Per l'iscrizione vedere le informazioni generali. Numero massimo di partecipanti 100

17.30 - 19.00 • SALA PLENARIA

Inaugurazione, presentazione del Congresso e saluto dei Rappresentanti delle Istituzioni

Bambini dal mondo, Bambini del mondo: le nuove sfide

### LETTURE MAGISTRALI

- La salute dei bambini nel mondo
- Felicità e Pediatria



# Domenica 6 Dicembre 2020

• COMUNICAZIONI ORALI •  
08.00 - 09.00 • SALA PLENARIA

09.00 - 11.00 • SALA PLENARIA

## I SESSIONE

### BAMBINI DEL MONDO, BAMBINI DAL MONDO.

#### L'assistenza ai bambini migranti in Italia

- Patologie infettive: aree geografiche e stagionalità
- L'alimentazione complementare nel mondo: similitudini e differenze
- Esperienza di asilo nido tra Bergamo e Asmara
- Le difficoltà assistenziali nella pratica ambulatoriale

Discussione

11.00 - 13.00 • SALA PLENARIA

## II SESSIONE

### DOCUMENTI INTERSOCIETARI 2020

#### GUIDA PRATICA SIPPS-SICuPP-FIMP. LA DIAGNOSTICA NELLO STUDIO DEL PEDIATRA DI FAMIGLIA

Principi di appropriatezza

- Perché eseguo questo esame?
- Cosa mi aspetto dall'esito?
- Il risultato orienterà in maniera determinante la mia diagnosi?

#### GUIDA PRATICA SIPPS - SITOP. ORTOPEDIA PEDIATRICA PER IL PEDIATRA.

- Patologie dell'arto superiore
- Patologie dell'anca
- Principali interventi terapeutici non chirurgici in ortopedia pediatrica
- L'ortopedia nei bilanci di salute del Pediatra di Famiglia

Discussione

SALA PLENARIA • 14.00 - 16.00

## III SESSIONE

### ALTRI DOCUMENTI INTERSOCIETARI. POSITION PAPER E CONSENSUS POSITION PAPER ON VEGETARIAN DIETS IN PREGNANCY, INFANCY, CHILDHOOD AND ADOLESCENCE.

Le diete vegetariane: criticità concettuali

#### CONSENSUS VIS - VITAMINE, INTEGRATORI, SUPPLEMENTI

Appropriatezza d'uso tra evidenze scientifiche e senso comune

#### CONSENSUS ALIMENTAZIONE COMPLEMENTARE: STRUMENTO PER LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE CRONICHE NON TRASMISSIBILI E PER LA RIDUZIONE DELLE INEGUAGLIANZE SOCIALI

Disuguaglianze sociali e differenti modelli di alimentazione complementare

Discussione

#### CONSENSUS HELP © Human Early Life Prevention

#### PREVENZIONE PRECOCE DELLE MALATTIE NON TRASMISSIBILI E PROMOZIONE DI UN CORRETTO SVILUPPO NEUROCOGNITIVO

Principali agenti epigenotossici

Discussione

SALA PLENARIA • 16.00 - 18.00

## IV SESSIONE

### ALTRI DOCUMENTI INTERSOCIETARI. POSITION PAPER E CONSENSUS PRURITUS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS: A MULTIDISCIPLINARY APPROACH - SUMMARY DOCUMENT FROM AN ITALIAN EXPERT GROUP

L'approccio multidisciplinare

## CONSENSUS SUI CORTICOSTEROIDI INALATORI

I corticosteroidi inalatori nel wheezing in età prescolare

## FOCUS ON: USO DEL SUCCHIETTO

Discussione

18.00 Assemblea dei Soci SIPPS

# Lunedì 7 Dicembre 2020

• COMUNICAZIONI ORALI •  
08.00 - 09.00 • SALA PLENARIA

09.00 - 11.00 • SALA PLENARIA

## V SESSIONE

- FOCUS ON: SARS-COV 2
- L'epidemia da SARS-COV2
- L'infezione da SARS-COV2 in età pediatrica Diagnosi e Clinica
- Gli interventi preventivi ed assistenziali: luci ed ombre
- Le newsletters SIPPS

Discussione

11.00 - 13.00 • SALA PLENARIA

## VI SESSIONE

### LETTURA:

Polifenoli: l'attività antivirale ed antinfiammatoria nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti

### DOCUMENTI INTERSOCIETARI 2020

#### GUIDA PRATICA INTERSOCIETARIA SULLA TUTELA DELLA DISABILITÀ

Il progetto multidisciplinare e multiprofessionale

#### CONSENSUS SIPPS SISMES SITOP PdS SINUT FIMP SIMA SIAIP SIPEC. IL BAMBINO E L'ADOLESCENTE CHE PRATICANO SPORT

- Integratori per i giovani sportivi: necessità e leggende metropolitane
- Cuore e sport
- Problematiche psicologiche del giovane sportivo
- Benefici dello sport nei bambini con disabilità

Discussione

14.30 - 16.30 • SALA PLENARIA

## VII SESSIONE

### ALTRI DOCUMENTI INTERSOCIETARI. GUIDE PRATICHE

ADOLESCENZA E TRANSIZIONE. Dal pediatra al medico dell'adulto  
La necessità di una buona transizione

LA GESTIONE DI FEBBRE E DOLORE IN ETÀ PEDIATRICA.

Una guida pratica per l'ambulatorio del pediatra

Terapia del dolore acuto pediatrico

GINECOLOGIA IN ETÀ EVOLUTIVA. Prevenzione, diagnosi e terapia

Contraccezione, gravidanza e interruzione volontaria della gravidanza in età adolescenziale

GUIDA PRATICA SULLE IMMUNODEFICIENZE

Segnali d'allarme: sono ancora validi i 10 segni della Jeffery Modell Foundation?

Discussione



16.30 - 18.30 • SALA PLENARIA

## VIII SESSIONE

### ALTRI DOCUMENTI INTERSOCIETARI. GUIDE PRATICHE

GUIDA PRATICA IL BAMBINO NELLA SUA FAMIGLIA

Il documento simbolo della mission SIPPS

GUIDA PRATICA SULLE VACCINAZIONI

OCULISTICA IN ETÀ EVOLUTIVA. Prevenzione, screening e principali patologie di interesse ambulatoriale

Lenti a Tempiale e lenti a contatto

GUIDA PRATICA DI ODONTOIATRIA PEDIATRICA. Riconoscere per prevenire i principali quadri di patologia orale. Promozione della corretta salute orale

Timing d'intervento in ortodonzia

Discussione

## Martedì 8 Dicembre 2020

• COMUNICAZIONI ORALI •

08.00 - 09.00 • SALA PLENARIA

09.00 - 10.00 • SALA PLENARIA

## IX SESSIONE

### ALTRI DOCUMENTI INTERSOCIETARI. GUIDE PRATICHE

GUIDA PRATICA SULLE ALLERGIE

Cosa è cambiato in questi anni

ALLARME OBESITA': COMBATTIAMOLA IN 10 MOSSE

Le strategie preventive e terapeutiche: prove di efficacia e di inefficacia

Discussione

10.00 - 11.30 • SALA PLENARIA

## X SESSIONE

### Pediatria Preventiva e Sociale

- LA GESTIONE DELL'ENURESI
- REFLUSSO LARINGOFARINGEO: MITO O REALTÀ CLINICA?
- VITAMINA D E SISTEMA IMMUNITARIO: PERCHÉ È IMPORTANTE L'INTEGRAZIONE NELLA SECONDA E TERZA INFANZIA

Discussione

11.30 - 14.00 • SALA PLENARIA

## XI SESSIONE

### Pediatria Preventiva e Sociale

- PROGETTO NUTRIPIATTO
- PROGETTO TANDEM
- AGGIORNAMENTO SUI LATTI SPECIALI

14.00 - 14.30

Verifica dell'apprendimento mediante compilazione del Questionario E.C.M. e chiusura dei lavori

## PRESIDENTE

GIUSEPPE DI MAURO

## VICE PRESIDENTI

GIANNI BONA, VITO LEONARDO MINIELLO

## CONSIGLIERI

SALVATORE BARBERI, SIMONETTA BELLONE, ELENA CHIAPPINI, SALVATORE GROSSO, ATTILIO VARRICCHIO

## SEGRETARIO

MARIA CARMEN VERGA

## TESORIERE

EMANUELE MIRAGLIA DEL GIUDICE

## REVISORI DEI CONTI

DANIELE GHIGLIONI, GIOVANNA TEZZA

## DIRETTORE RESPONSABILE RIPPS

GIUSEPPE SAGGESE

## RESPONSABILE RAPPORTI CON ENTI E ISTITUZIONI

LUCA BERNARDO

## RESPONSABILI DI EDUCAZIONE ALLA SALUTE E COMUNICAZIONE

LORENZO MARINIELLO, LEO VENTURELLI

## JUNIOR MEMBERS

LUCIA DIAFERIO, PIETRO FALCO

## SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER E.C.M. ID. N. 555



iDea congress

Piazza Giovanni Randaccio, 1 - 00195 Roma

Tel. 06 36381573 - Fax 06 36307682

E-mail: info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

## INFORMAZIONI GENERALI

### QUOTA DI ISCRIZIONE AL CONGRESSO

**MEDICO CHIRURGO**

€ 400,00 + 22% IVA di legge

### L'ISCRIZIONE DÀ DIRITTO A:

- Partecipazione ai lavori congressuali
- Kit congressuale
- Cena Sociale del 5/12/2020
- Colazioni di lavoro del 6/12/2020 e 7/12/2020
- Attestato di partecipazione
- Attestato E.C.M. (agli aventi diritto)

### PERNOTTAMENTO

#### HOTEL GOLDEN TULIP PLAZA CASERTA

3 notti a Caserta in occasione del XXXII Congresso Nazionale SIPPS dal 5 all'8 Dicembre 2020 con trattamento di prima colazione

€ 400,00 in DUS

