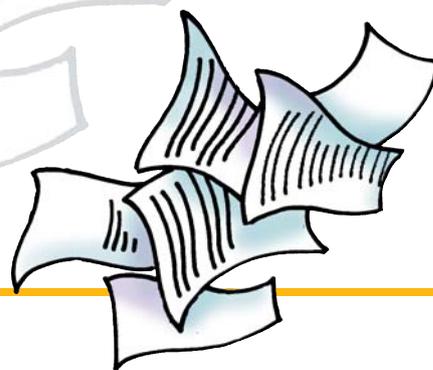




Lettere al direttore



Caro Direttore, abbiamo letto con piacere l'articolo sulla terapia della bronchiolite (Area Pediatrica n.7, settembre 2007). Pur apprezzando molto il tentativo, ben riuscito, di collaborazione attiva fra ospedale e territorio, ci sentiamo di apportare alcune considerazioni critiche. Siamo d'accordo sul fatto che le linee guida sulla gestione della bronchiolite non sono del tutto univoche, ma riteniamo che alcuni fattori confondenti non siano stati adeguatamente valorizzati.

Un primo problema è quello della definizione stessa di bronchiolite posta dagli autori, in accordo con la letteratura americana, come quella di una malattia che interessa il bambino fino al ventiquattresimo mese di vita. In realtà, riteniamo che questo ambito di età sia troppo ampio e confondente in quanto include con altissima probabilità bambini con bronchite asmatiforme. La definizione storica, italiana ed europea, è in generale quella di una malattia che colpisce il primo anno di vita.

Nel vecchio Schwarz Tiene (Manuale di Pediatria, VIII edizione, 1982): "...si parla di bronchiolite quando un bambino del primo anno di vita è colpito da una malattia con le caratteristiche della bronchite asmatiforme ... segni generali di infezione, dispnea da ostacolo basso, reperto ascoltatorio variabile con i

reperti dell'ostacolo nelle medie vie (sibili e gemiti)...sia reperti della atelettasia alveolare (rantoli fini)..." (1). Tale termine va infatti riservato solo al primo episodio di wheezing, all'episodio acuto che si verifica al di sotto dei 12 mesi; diversa infatti è la bronchiolite asmatiforme tipica del bambino più grandicello e caratterizzata da un broncospasmo reversibile. Come dice la parola, il fenomeno interessa la parte più periferica dell'albero bronchiale, i bronchioli, di per sé sottili, e sottilissimi nel bambino sotto i 6 mesi di età, che saranno resi fortemente stenotici dai fenomeni necrotici e dall'edema della mucosa dovuti alla colonizzazione virale. Di fatto, il periodo definito come propriamente fetale, con la fase sacculare dello sviluppo del polmone, finisce a 6 mesi di vita e il rapporto arterio/alveolare si modifica passando da 20:1 nel neonato a 12:1 nel bambino di due anni di età, avvicinandosi molto a quello del bambino grande, che è di 10:1 (2).

Riteniamo quindi confondente, anche nel caso specifico, non solo etichettare come "bronchiolite" gli episodi di wheezing dopo il primo anno di età, ma anche non avere escluso tutti gli episodi di wheezing ricorrente, essendo per definizione la bronchiolite un fenomeno infettivo acuto, autorisolventesi e non ricorrente. Per questo motivo, gli studi

che coinvolgono pazienti di età maggiore di un anno hanno più probabilità di mostrare un'efficacia dei trattamenti. Riteniamo perciò limitato, e al limite fuorviante, basarsi sull'evidenza di efficacia dell'adrenalina mostrata dagli studi che hanno riguardato bambini fino a due anni di età (3,4). Ugualmente confondente è non riportare i consistenti studi sull'inefficacia dell'adrenalina nella bronchiolite, pur citando le linee guida della Accademia Americana di Pediatria del 2006.

Non è casuale, infatti, che gli ultimi due studi sul trattamento della bronchiolite metodologicamente migliori e con casistiche più consistenti, sia sull'efficacia dell'adrenalina che su quella del cortisone, arruolino solo lattanti inferiori all'anno e solo bambini al primo episodio di wheezing, come è stato fatto da Wainwright et al (2003) (5) e da Corneli (2007) (6). Dal lavoro di Wainwright, che arruola da solo una casistica molto più "pulita" e numericamente consistente della somma dei lavori precedenti, emerge che non c'è nessun beneficio clinico dopo 4 ore né alcuna influenza positiva sulla percentuale di ricoveri e sulla durata dell'ospedalizzazione fra bambini di età <12 mesi, ricoverati per bronchiolite, trattati con 3 dosi ogni 4 ore di 4 ml di adrenalina 1% o con placebo oppure trattati con desametasone



versus placebo. A questo si aggiungono altri lavori, su casistiche meno consistenti, che negano l'efficacia dell'adrenalina, la quale non riduce il tasso di ospedalizzazione, non modifica la storia naturale della malattia e non modifica lo score clinico a breve distanza (7,8).

La stessa Accademia Americana di Pediatria, che pur lascia uno spiraglio a un trial con broncodilatatori, nega poi la possibilità di uno spazio domiciliare di trattamento. Nelle linee guida della AAP dopo l'affermazione che "...non ci sono sufficienti evidenze per l'utilizzo dell'adrenalina in aerosol in ambiente ospedaliero" si prosegue dicendo che "... forse qualche risultato positivo si può avere nei casi ambulatoriali...", ma poi si conclude affermando che "...non è bene utilizzarla a casa per l'effetto di breve durata, i potenziali effetti collaterali e la mancanza di studi..." (9).

Un'ulteriore perplessità riguarda l'indicazione ai lavaggi nasali con fisiologica. Se da un lato è vero che si tratta di una pratica molto diffusa, ci risulta che le uniche dimostrazioni certe di efficacia in ambito di disostruzione nasale riguardano l'ipertonica e non la fisiologica (10).

Caro Direttore,
rispondiamo volentieri ai colleghi che, sollevando punti di discussione, spesso già affrontati e discussi dagli autori nella stesura del protocollo di collaborazione, ci permettono di chiarire meglio il nostro comportamento.
Concordiamo con loro che ci sono

La mancanza di un gruppo di controllo rende inoltre ancora più difficile l'accettazione di una conclusione di efficacia dello specifico approccio farmacologico, seppur non di quello metodologico.

Infatti, la diminuzione della percentuale dei ricoveri potrebbe essere dipesa da una maggiore familiarità e tranquillità nella gestione della malattia acquisita dai colleghi proprio attraverso un ottimo lavoro di studio, confronto e integrazione.

Pur trovando molto valida e interessante l'esperienza di integrazione dei colleghi di Genova, riteniamo che, dati i limiti metodologici, questi risultati siano difficilmente accettabili in termini EBM di dimostrazione di efficacia e possano essere pertanto difficilmente generalizzabili e applicabili.

Giulia Paloni, Egidio Barbi

Clinica Pediatrica, IRCCS
Burlo Garofolo, Trieste

Bibliografia

1. Schwarz Tiene. Manuale di pediatria. Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 1981 (VIII edizione).
2. Egidio Barbi, MD, Elena Neri, MD, Alessandro Ventura, MD. Trieste, Italy; Nomina sunt consequentia rerum: ti-

me for a change in the definition of bronchiolitis? Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:403.

3. Christakis D, Lehmann H. Is epinephrine efficacious in the treatment of bronchiolitis? Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157:965-8.
4. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. J Pediatr 1995;126:1004.
5. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. N Engl J Med 2003;349:27.
6. Corneli HM. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. N Engl J Med 2007;357:331-9.
7. Hariprakash S, Alexander J, Carroll W, et al. Randomized controlled trial of nebulized adrenaline in acute bronchiolitis. Pediatr Allergy Immunol 2003;14:134-9.
8. Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial. Arch Dis Child 2002;86:276-9.
9. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis, Diagnosis and Management of Bronchiolitis Pediatrics 2006;118:1774-93.
10. Harvey R, Hannan SA, Badia L, et al. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev 2007 (3):CD006394.

problemi di definizione di tale patologia e che sempre più si tende a limitare l'età sotto l'anno, dato il diverso spettro di presentazione clinica. Nei piccoli in genere abbiamo un quadro più grave, caratterizzato da rumori grossolani, meno musicali, crepitii, crackle, rispetto al tipico wheezing dei più grandi (1),

ma in un set pratico si decise comunque di utilizzare la definizione più ampia allora in uso (nella XVII edizione del Nelson: "bambini sotto i 2 anni di vita").

Oggi questa diffinitività rimane, come nella presentazione delle linee guida AAP 2006 (2 anni) rispetto a quelle del Cincinnati Children Me-



dical Hospital Center 2005 (1 anno); infine, la XVIII edizione del Nelson (2007) prende una posizione più pragmatica, non dando un'età limite ma solo dicendo che "dopo l'anno di età la sindrome bronchiolite diventa molto più rara".

Anche nell'elaborazione dei nostri dati si è visto che l'età media dei bambini era ampiamente sotto l'anno, precisamente su 410 pazienti 235 avevano meno di 6 mesi, 108 erano tra 6-12 mesi e solo 67 sopra i 12 mesi.

Segnaliamo che il nostro protocollo riguardava solo bimbi al primo episodio di malattia, e ci scusiamo per non averlo riportato.

Per quanto riguarda l'uso dell'adrenalina, si era al corrente di esiti contrastanti nei lavori sperimentali ma in un tentativo terapeutico (Option) è stata preferita al salbutamolo, per due motivi: la buona sicurezza e la maggiore probabilità di successo proprio nei bambini più piccoli.

In merito alla sicurezza in letteratura sono segnalati pochi effetti collaterali e i rari casi di ischemia del miocardio sono in genere riferibili a grossolani errori terapeutici per via parenterale (2). Esiste un solo caso di ischemia in paziente con terapia aerosolica e anche qui si era dato un dosaggio molto alto (tre dosi ripetute in 55 minuti) (3). Infine, anche nel caso di una rara cardiopatia congenita, l'origine anomala dell'arteria coronaria sinistra dalla polmonare, dove la sintomatologia porti a confonderla con una bronchiolite, il pericolo di un uso inappropriato di broncodilatatori

non varia che si usi sia salbutamolo che adrenalina (4).

Quanto alla probabilità di successo nei bambini più piccoli, da Whol è stato ipotizzato che, oltre all'effetto beta-adrenergico, la stimolazione degli alfa-recettori abbia più probabilità di ridurre l'edema (5). Il lavoro scientifico su outpatient che più premia il risultato dell'adrenalina sul salbutamolo, sia in termini di ricoveri che di miglioramento clinico immediato, è quello di Menon (jadad score 4), ed è stato effettuato su bambini con un'età media di 4,5 mesi ($\pm 0,2$) (6).

La nostra interpretazione è che l'adrenalina abbia effetto solo se si interviene precocemente, prima di un danno "organizzato".

Tornando alle raccomandazioni AAP, abbiamo visto che, nel quadro introduttivo della raccomandazione, esse concordano con la revisione Cochrane di Liza Harding, riportando il lavoro di Wainwright (jadad score 4) - già citato da Paloni e Barbi e ottimo per numero di casi - per scoraggiare l'uso dell'adrenalina nell'inpatient (paziente ricoverato), ma riportano anche che ci sono ancora evidenze per un uso opzionale nell'outpatient (paziente che si presenta in fase iniziale di malattia, in genere al DEA) (7). Ci sembra strano che, nonostante queste conclusioni, l'AAP suggerisca una prova terapeutica con adrenalina nei pazienti in ambito ospedaliero e solo con salbutamolo in quelli domiciliari.

Ma sappiamo che le linee guida devono essere adeguate all'ambiente cui si riferiscono. In questo caso il nostro setting è uguale a

quello americano? Certamente no: negli Stati Uniti la realtà pediatrica è differente, e in particolare non esiste la pediatria di famiglia.

Ribadiamo che il nostro non era uno studio clinico sperimentale ma il tentativo di mettere in pratica, in una patologia controversa e in cui è molto facile vedere l'uso di farmaci impropri, quelle procedure che, con rischio ragionevole, dessero più garanzie di successo.

La nostra pratica ci ha poi dato l'impressione che le cose, forse, stanno proprio così. Nei nostri pazienti l'uso dell'adrenalina nelle fasi iniziali della malattia porta spesso a risultati eclatanti, con rapido e duraturo miglioramento.

Sarebbe molto bello se questo potesse essere presto confermato da uno studio sperimentale randomizzato in doppio cieco della pediatria italiana; oltretutto, è proprio quanto richiedono i componenti della subcommissione per la bronchiolite della AAP e del CCMHC: studi con adeguato numero di casi per validarne o meno l'uso.

Per quanto riguarda l'uso della soluzione ipertonica, ricordiamo che si era guardato con interesse ai due studi Israeliani, di Sarrel e Mandelberg (8,9), ma il fatto che la soluzione ipertonica non fosse l'unico farmaco usato, l'esiguità del campione numerico e anche il timore di danno epiteliale ci indusse allora a non metterla in pratica; siamo pronti a riconsiderare questa opzione alla luce dei nuovi studi in arrivo.

Nella pulizia e aspirazione delle fosse nasali con soluzione isotonica, siamo consapevoli che il parere di



esperti, su cui ci eravamo basati noi, così come gli autori delle linee guida, siano il gradino più basso dell'evidenza, ma proprio per l'EBM ciò non vuol dire che non sia valido, soprattutto con un così alto rapporto rischio/beneficio.

Siamo grati ai colleghi Paloni e Barbi per l'attenzione dedicata al nostro lavoro; non pretendiamo certo che il nostro protocollo diventi di uso generalizzato, ma di sicuro speriamo che esso possa essere considerato un "apripista" per altre collaborazioni, anche di ricerca, tra ospedale e territorio.

Ci troviamo d'accordo sul fatto che il miglioramento di gestione ottenuto per questa patologia sia principalmente dovuto alla fattiva

collaborazione tra le due facce della pediatria.

Cordiali saluti

**Per il gruppo di lavoro,
Giovanni Semprini**

Pediatra di famiglia, Genova

Bibliografia

1. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990;335:1259-61.
2. Zhang L, Sanguetsche LS. The safety of nebulization with 3 to 5 ml of adrenaline (1:1000) in children: an evidence based review. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:193-7.
3. Butte MJ, Nguyen BX, Hutchison TJ, et al. Pediatric myocardial infarction after racemic epinephrine administration. *Pediatrics* 1999;104:e9.

4. Franklin WH, Dietrich AM, Hickey RW, et al. Anomalous left coronary artery masquerading as infantile bronchiolitis. *Pediatr Emerg Care* 1992;8:338-41.

5. Wohl ME, Chernick V. State of the art: bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:759-81.

6. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TPA randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1995;126:1004.

7. Hartling L, Wiebe N, Russell K, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003123.

8. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest* 2003;123:481-7.

9. Sarrell EM, Tal G, Witzling M, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest*. 2002;122:2015-20.

Spettabile Direttore, nel corso di un recente congresso i relatori hanno riconosciuto che non esistono a tutt'oggi ingredienti superiori, che tutti i latti godono di elevata, diffusa qualità e che, di conseguenza, non possono esistere in etichetta parametri che possano essere adottati per vantare una qualità superiore.

Ricordo che la strada dell'ingrediente superiore fu percorsa, in occasione delle vicende sui latti, anche da molti pediatri, ma ricordo che tale tesi non venne presa in considerazione né dalle autorità né dall'ESPGHAN né dai genitori. Perché non poteva essere altrimenti e soprattutto perché non potrà essere altrimenti se non si cambierà strategia? Perché non si è focalizzato, secondo me, il para-

metro giusto da cercare in etichetta, un parametro che accomuna le diete dei nostri lattanti e bambini e che li porta, sempre più spesso, al sovrappeso. I parametri giusti da analizzare in etichetta sono il contenuto proteico e calorico della dieta, in quanto, in mancanza/carenza di latte materno, nei primissimi mesi o durante il divorzamento, il lattante/bambino italiano assume troppe proteine e calorie.

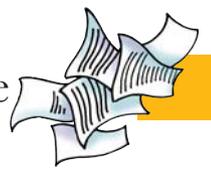
Abbiamo, a tutt'oggi, latti per lattanti e di proseguimento con contenuti proteici fino al 120% e calorici del 30% in più rispetto al latte materno maturo, nei quali, oltretutto, spessissimo si aggiungono, anche su consiglio del pediatra, biscotti, precotti o altro - aggiunte che trasformano il pasto latteo in

un pappone nutrizionalmente squilibrato e "ipertutto"!

Un altro parametro da cercare, ma questa volta non reperibile su alcuna etichetta di alimento, è la voglia che la classe pediatrica ha di cimentarsi quotidianamente con la prevenzione degli errori nutrizionali, soprattutto con quelli perpetrati nella più tenera età da genitori eccessivamente premurosi.

Fare educazione alimentare nell'età più precoce attraverso una maggiore attenzione alla dieta del lattante significherà educare la madre, che applicherà i principi nutrizionali appresi anche al resto dei familiari.

Squalificare il trinomio "grasso-bello-sano" significherà dare maggior significato al regime dietetico. Far



capire che il movimento è meno importante del regime dietetico non significherà sminuirlo, ma considerare che lo stesso non viene quasi mai applicato come si dovrebbe e, di conseguenza, il regime dietetico diventa ancor più importante.

Così come non sono uguali tutti i pediatri, non sono uguali tutti i latti e neppure tutte le aziende, in quanto alcune da anni considerano primarie determinate qualità dei loro alimenti che sono il normo

contenuto proteico/calorico e il prezzo che, ricordo, non può essere disgiunto in un'analisi qualitativa, in quanto l'analisi di un prodotto deve necessariamente comprenderlo soprattutto se a giudicare saranno dei "tecnici" quali i pediatri.

Concludo affermando che, come ieri, anche oggi un giudizio sul latte completo e competente da parte del pediatra non solo lo farà riappropriare del suo ruolo, ma gli consentirà di prevenire eccessi ali-

mentari, educare, salvaguardare più ampiamente la salute, ecc. Sempre, però, che sappia individuare i parametri giusti da proporre, prezzi compresi, che non dovranno essere necessariamente stracciati ma neppure esagerati, altrimenti altri protagonisti trarranno motivo, oltre che giustificazione e approvazione, per sostituirsi al loro ruolo.

Ivano Bronzetti

Milte Italia SpA