

Principali infezioni ambulatoriali in età pediatrica: approccio razionale alla terapia antibiotica (I parte)

G. Caramia, E. Ruffini*, A. Carlucci*

*Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia, Azienda Ospedaliera Materno-Infantile "G. Salesi" Ancona; *U.O. di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile Ascoli Piceno

Introduzione

Le infezioni rappresentano le più comuni malattie dell'età pediatrica e la loro gestione, ambulatoriale e domiciliare, impegna la maggior parte del tempo del pediatra. Gli antimicrobici sono i farmaci più utilizzati in età pediatrica, soprattutto a livello ambulatoriale, e negli USA il numero delle prescrizioni supera i 100 milioni/anno (1). Nonostante il tasso di prescrizione sia passato dal 35% del decennio 1990-2000 al 20% degli inizi del 2000 risulta due volte più elevato rispetto all'età adulta (1,2). L'88,7% delle prescrizioni degli antimicrobici sono effettuate in ambito ambulatoriale dal pediatra (61,2%) o dal medico di famiglia (27,5%) mentre al rimanente 11,3% dei bambini le prescrizioni sono fatte da medici specialisti, ospedalieri o di guardia medica (3). In età pediatrica il maggior numero di trattamenti antibiotici viene eseguito per le infezioni respiratorie, circa 70% di tutte le malattie infettive in questa fascia d'età, e in particolare per 5 infezioni molto comuni: otite media acuta (OMA), 14 milioni di visite/anno, trattata con antibiotici nel 72% dei casi, rinfaringite acuta (RFA), 12 milioni di visite/anno, trattata nel 21% dei casi, faringotonsillite acuta (FTA),

7 milioni di visite/anno, trattata nel 54% dei casi, bronchite acuta (BA), 4 milioni di visite/anno, trattata nel 68% dei casi e rinosinusite acuta (RSA), 3 milioni di visite/anno, trattata nel 69% dei casi (1,4). Alla base della eccessiva utilizzazione di antibiotici in pediatria vi sono vari fattori, tra cui il più importante è la difficoltà, in molti casi, di arrivare alla conferma microbiologica dell'infezione. Per tale motivo il trattamento è basato solo sulla clinica, che non permette di distinguere le infezioni batteriche da quelle virali, con il rischio di un sovra-trattamento in molte condizioni (1,5). Altre cause di aumentata prescrizione sono rappresentate dalle pressioni dei genitori e, in parte, dal comportamento dei pediatri per ridurre il ripetersi delle visite, migliorare la soddisfazione dei genitori e massimizzare la loro efficienza (1,5).

Antibiotici orali in età pediatrica

Gli antibiotici, per via orale, sono i farmaci più prescritti in pediatria. Alcuni dei nuovi antibiotici hanno una maggiore attività verso i germi divenuti resistenti mentre altri hanno

Parole chiave: Infezioni ambulatoriali, antibiotici, bambini.



Tabella I. Farmacodinamica di alcuni antibatterici orali verso i principali germi dell'età pediatrica (da: Mason W.H. 1995; mod.).

Farmaco	SP	HI β -/+	MC β -/+	SA	SPY	EC
Amoxicillina	++*	+/-	+/-	0	++	0
Amoxicillina/clavulanato	++	+/+	+/+	+	++	+
Cefaclor	+	±/-	+/+	±	++	0
Cefuroxime axetil	++	+/+	+/+	+	++	±
Cefprozil	++	+/±	+/+	+	++	+
Cefixime	+	++/++	++/++	0	++	+
Ceftibuten	±	++/++	++/+	0	+	++
Cefpodoxime proxetil	++	++/++	+/+	+	++	+
Claritromicina	++	+	+	+	++	0
Azitromicina	++	+	++	+	++	0

SP=*Streptococcus pneumoniae*; HI=*Haemophilus influenzae* betalattamasi negativo/positivo; MC=*Moraxella catarrhalis* betalattamasi negativo/positivo; SA=*Staphylococcus aureus*; SPY=*Streptococcus pyogenes*; EC=*Escherichia coli*; *dose 80-100 mg/Kg/die; ++=MIC₉₀ <0,15 µg/mL; +=MIC₉₀ 0,15-4,0 µg/mL; ±=MIC₉₀ 4,0-8,0 µg/mL; 0=MIC₉₀ >8,0 µg/mL

Tabella II. Principali caratteristiche farmacologiche e farmacocinetiche di alcuni antibiotici orali (da: Mason W.H. 1995; mod.).

Farmaco	Palatabilità	Biodisponibilità orale % (EF)	Picco sierico (µg/mL)	Emivita (ora)	Intervallo tra le dosi (h)	Escrezione
Amoxicillina	++ (AMC++)	90 (=)	3,2-5,4	1,1	8	renale
Cefaclor	+++	94 (↓*)	11-13	0,75	8	renale
Cefuroxime axetil	±	40 (↑)	5,1-6,8	1,2-1,4	12	renale
Cefprozil	++	89 (=)	11,2	1,3	12	renale
Cefixime	+++	50 (=)	2,5	3,0	12-24	renale (epatica)
Cefpodoxime proxetil	±	47 (↑)	2,4	2,2	12-24	renale
Ceftibuten	+++	85 (↓)	16,2	2,4	24	renale
Claritromicina	+++	55 (=)	3-4	3,8	12	epatica (renale)
Azitromicina	++	40 (↓)	0,4	11-14	24	epatica

EF=effetto del cibo sull'assorbimento; AMC=amoxicillina/clavulanato; (↑)=via di escrezione secondaria; *riduce picco sierico

Tabella III. Effetti avversi gastrointestinali di alcuni antibiotici orali (da: Mason W.H. 1995; mod.).

Farmaco	Nausea/vomito (%)	Feci molli (%)
Amoxicillina	0-3	3-15
Amoxicillina/clavulanato	4-9	19-34
Cefaclor	2-5	8-22
Cefuroxime axetil	1-5	3-4
Cefprozil	2	3
Cefixime	2	16-24
Cefpodoxime proxetil	2	7-17
Ceftibuten	3	3
Claritromicina	3	3
Azitromicina	2-3	3-4



migliorato le caratteristiche farmacocinetiche, farmacologiche e di sicurezza quali, ad esempio, il numero di dosi/die, la palatabilità e la tollerabilità. Le tabelle I e II mostrano gli aspetti farmacodinamici, farmacologici e farmacocinetici di alcuni degli antibiotici orali più utilizzati in età pediatrica, mentre la tabella III riassume gli effetti avversi gastrointestinali di questi farmaci (6,7).

Sviluppo delle resistenze agli antibiotici dei più comuni patogeni ambulatoriali

La diffusa somministrazione di antibiotici, più o meno appropriata, è la causa principale della comparsa di germi resistenti, che negli ultimi anni ha interessato alcuni importanti patogeni delle vie respiratorie, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, ed urinarie, *Escherichia coli* (2). In Italia la resistenza alla penicillina dello *Streptococcus pneumoniae* è meno rilevante che in altri paesi e la percentuale è del 9,6% con il 4,3% di ceppi ad alta resistenza (MIC >2 µg/mL) (8). Inoltre si segnala una buona attività dell'amoxicillina ed elevata resistenza al cefaclor (24%) ed ai macrolidi (intorno al 35%) (8). La percentuale di ceppi di *Haemophilus influenzae* produttori di betalattamasi in Italia è intorno al 16% mentre quella della *Moraxella catarrhalis* si avvicina al 90%, con conseguente elevata resistenza all'amoxicillina (16% e 78% rispettivamente) (8). In Italia, al pari di molti altri Paesi, è stata segnalata la resistenza dello *Streptococcus pyogenes* ai macrolidi che, nella metà del decennio 1990-2000 era del 42,8% mentre attualmente i dati indicano percentuali

intorno al 30% con differenze geografiche (9,10). In ogni modo la resistenza *in vitro* ai macrolidi si correla solo in parte con la non eradicazione *in vivo*; infatti il progetto Artemis II ha dimostrato che l'eradicazione dei ceppi eritromicino-resistenti di *Streptococcus pyogenes* è stata molto più alta rispetto a quella attesa sulla base dei dati di resistenza (11). Per quanto riguarda il comportamento dello *Streptococcus pyogenes* nei confronti delle betalattamine ed in particolare delle penicilline, si segnala che negli ultimi anni, nonostante la provata attività *in vitro*, questi antibiotici hanno ridotto la loro efficacia con percentuali di fallimenti del 10% (10). Per le cefalosporine orali la percentuale di fallimento è limitata al 5% (12).

Negli ultimi anni sempre più numerose sono le segnalazioni di ceppi di *Escherichia coli* resistenti alle aminopenicilline. È stato notato che tale resistenza è più elevata in età pediatrica, probabilmente per il maggior utilizzo di quest'antimicrobico rispetto all'età adulta. In Italia si aggira intorno al 30-40% (13,14). L'associazione con acido clavulanico consente, in parte, di recuperare la sensibilità di questo germe con percentuali di resistenza del 4%-18% (13,14). L'*Escherichia coli* ha sviluppato resistenza anche verso il cotrimoxazolo con una percentuale del 15% (13).

Penicilline

Le penicilline continuano ad essere i farmaci più prescritti in età pediatrica (3). L'amoxicillina, per le migliori caratteristiche farmacocinetiche e per la minore incidenza di effetti avversi gastrointestinali, ha sostituito l'ampicillina. L'attività antibatterica dell'amoxicillina è sovrapponibile all'ampicillina tranne che per la ridotta



attività verso la *Shigella* spp. (7). Come segnalato negli ultimi anni l'attività dell'amoxicillina verso l'*Haemophilus influenzae*, la *Moraxella catarrhalis*, lo *Staphylococcus aureus* e gli enterobatteri si è notevolmente ridotta (6,7) L'associazione dell'amoxicillina con l'acido clavulanico, un inibitore suicida delle betalattamasi, ha reso stabile la penicillina alle betalattamasi TEM prodotte da *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ed *Escherichia coli*; inoltre ha allargato lo spettro antibatterico anche verso lo *Staphylococcus aureus* betalattamasi produttori e alcuni germi anaerobi come la *Pasteurella* spp. (6,7).

Cefalosporine

Questi antibiotici, in base alla cronologia d'introduzione e all'attività antibatterica, vengono distinti in tre generazioni. Quelle di I generazione hanno uno spettro d'azione limitato ai cocci Gram-positivi e il loro utilizzo nella pratica clinica è attualmente raro ed è limitato alla terapia delle celluliti in pazienti allergici alle penicilline (7). Le cefalosporine di II generazione mantengono una buona attività verso i cocci Gram-positivi e hanno anche una discreta attività verso alcuni germi Gram-negativi quali l'*Escherichia coli* e il *Proteus* spp. (14). Il cefaclor è stata la prima cefalosporina orale di II generazione introdotta in commercio e utilizzata nella terapia dell'OMA. Il suo utilizzo, nonostante una buona palatabilità, è compromesso dall'attività subottimale verso quei patogeni respiratori produttori di betalattamasi (7). Il cefuroxime axetil ha una maggiore attività, rispetto al cefaclor, verso i germi produttori di betalattamasi e inoltre migliori caratteristiche farmacocinetiche che permettono due somministrazioni giornaliere (7). La sua efficacia è stata dimostrata in

numerose infezioni delle vie respiratorie, urinarie e nella malattia di Lyme, ma per la sua palatabilità è spesso non accettato dai bambini (7). Il cefprozil è una nuova cefalosporina di II generazione, recentemente introdotta in commercio, con caratteristiche antibatteriche e farmacocinetiche simili al cefuroxime axetil anche se la sua attività verso i germi produttori di betalattamasi è minore (7). Le cefalosporine di III generazione hanno una maggiore attività verso i germi Gram-negativi enterici e una conservata attività, anche se minore rispetto alle cefalosporine di I e II generazione, verso i germi Gram-positivi. L'efficacia di questi antibiotici è stata dimostrata nelle infezioni respiratorie e in quelle urinarie. Il cefixime presenta una lunga emivita con possibilità di monosomministrazione e inoltre è abbastanza palatabile. È poco attivo sui ceppi di *Streptococcus pneumoniae* penicillino-suscettibili e presenta un alto tasso di effetti avversi gastrointestinali (6,7). Il cefpodoxime proxetil ha la migliore attività antibatterica tra tutte le cefalosporine di III generazione verso lo *Streptococcus pneumoniae* e lo *Staphylococcus aureus* ed anche una buona attività verso l'*Haemophilus influenzae* e la *Moraxella catarrhalis* ma sembra presentare una minore palatabilità rispetto a tutte le altre cefalosporine (15). Il ceftibuten, pur presentando alte concentrazioni sieriche, una buona penetrazione nelle secrezioni dell'orecchio medio e una lunga emivita, con possibilità di monosomministrazione, ha una scarsa attività verso lo *Streptococcus pneumoniae* e lo *Staphylococcus aureus* (15).

Macrolidi

L'eritromicina, capostipite dei macrolidi, è usata nella terapia delle infezioni cutanee e respiratorie in pazienti allergici alle



betalattamine. Altre indicazioni in età pediatrica riguardano infezioni sostenute da germi quali il *Mycoplasma pneumoniae*, la *Chlamydia pneumoniae*, la *Bordetella pertussis*, l'*Ureaplasma urealyticum* e il *Campylobacter jejuni*. Per i frequenti effetti avversi a livello gastrointestinale (vomito e dolori addominali) e per la possibilità d'interferenza con il metabolismo di alcuni farmaci come la teofillina, il suo utilizzo si è molto ridotto in questi ultimi anni, a favore di nuove molecole come la claritromicina e l'azitromicina (7). La loro attività antibatterica è simile a quella dell'eritromicina tranne che per una maggiore azione sull'*Haemophilus influenzae* (7). Come tutti i macrolidi hanno una buona penetrazione intracellulare e presentano elevati livelli tissutali efficaci (da 4 a 12 volte rispetto all'eritromicina) (16).

Terapia antibiotica nelle principali infezioni pediatriche ambulatoriali

In età pediatrica, al pari di altre fasce d'età, la scelta dell'antibiotico deve soddisfare determinati criteri: 1) gli antibiotici devono possedere un'efficacia clinica e microbiologica verso i germi certi o sospetti che causano l'infezione; 2) la conoscenza delle caratteristiche farmacocinetiche degli antibiotici e la compliance al trattamento: regimi terapeutici con antibiotici che permettono le riduzioni del numero di dosi/die, del numero di giorni di terapia e che hanno una migliore palatabilità, favoriscono il successo della terapia antimicrobica; 3) la conoscenza degli effetti avversi e delle interazioni con altri farmaci. Infine, ma non ultimo, il problema dei costi degli antibiotici.

Infezioni respiratorie

Otite media acuta

L'OMA è la malattia che più frequentemente richiede una visita da parte del pediatra ed è anche la maggiore indicazione per la prescrizione di una terapia antibiotica. Negli USA ogni bambino, nei primi due anni di vita, riceve antibiotici in media per 45-50 giorni/anno e nel 90% dei casi per episodi di OMA (17). Tali motivi hanno portato a rivalutare l'approccio e la gestione dell'OMA e un punto cruciale è la sua diagnosi, in quanto, con una attenta differenziazione rispetto all'otite media effusiva, che ne rappresenta un naturale *continuum*, si può ridurre quasi il 25-30% di trattamenti antibiotici/anno non necessari (18). La diagnosi di OMA richiede 3 requisiti: 1) storia di esordio acuto; 2) presenza di essudato endotimpanico caratterizzato da membrana timpanica estroflessa, con assente o scarsa mobilità, livelli aria-liquidi retrotimpanici, otorrea; 3) segni o sintomi di infiammazione dell'orecchio medio, come iperemia timpanica e otalgia (17).

I principali agenti eziologici sono lo *Streptococcus pneumoniae*, che causa il 30-40% di tutte le OMA, seguito dall'*Haemophilus influenzae* con un'incidenza del 30-35% (5-10% i ceppi di tipo b) e dalla *Moraxella catarrhalis* ritrovata nel 5-10% dei casi (19). Nei paesi dove è stato introdotto il vaccino antipneumococco eptavalente l'incidenza dell'OMA si è ridotta, così come si è modificata quella degli agenti eziologici con un maggior riscontro dell'*Haemophilus influenzae* rispetto allo *Streptococcus pneumoniae* (19-21). Il trattamento delle OMA è molto problematico; infatti, secondo alcuni



Tabella IV. Criteri per iniziare la terapia antibiotica o l'osservazione nei bambini con OMA (da: AAP 2004; mod.).

Età	Diagnosi certa	Diagnosi dubbia
<6 mesi	Terapia antibiotica	Terapia antibiotica
6 mesi-2 anni	Terapia antibiotica	Terapia antibiotica se malattia severa* Osservazione** se malattia non severa
>2 anni	Terapia antibiotica se malattia severa* Osservazione** se malattia non severa	Osservazione**

*otalgia che interferisce con le normali attività o il sonno + febbre >39°C; **solo se possibile un adeguato follow-up

Tabella V. Raccomandazioni nella terapia dell'OMA (da: AAP 2004; mod.).

Malattia severa	Terapia antibiotica iniziale		Mancato miglioramento dopo 48-72 ore di osservazione clinica		Mancato miglioramento dopo 48-72 ore di un agente antimicrobico	
	Prima scelta	Allergia alle penicilline	Prima scelta	Allergia alle penicilline	Prima scelta	Allergia alle penicilline
No	AMX	Non tipo I: CFX, CFP Tipo I: AZT, CLT	AMX	Non tipo I: CFX, CFP Tipo I: AZT, CLT	AMX/CLV	Non tipo I: CTX 3 gg Tipo I: CLM
Si	AMX/CLV	CTX 1-3 gg	AMX/CLV	CTX 1-3 gg	CTX 3 gg	CLM

AMX=amoxicillina (80-90 mg/Kg/die); AMX/CLV=amoxicillina/clavulanato (90 mg di amoxicillina); CFX=cefuroxime; CFP=cefprozime;
AZT=azitromicina; CLT=claritromicina; CTX=ceftriaxone; CLM=clindamicina

autori, l'80% delle OMA ha una risoluzione spontanea e inoltre è stato osservato che la terapia antibiotica influisce solo minimamente sulla sintomatologia (22). Ciò ha portato, negli ultimi anni, ad una limitazione dell'uso degli antibiotici nella terapia dell'OMA anche se questa contrazione è stata associata ad un aumento delle complicanze locali e in particolare della mastoidite (23).

I criteri per iniziare un trattamento antibiotico o solo un controllo osservazionale nei bambini con OMA sono riportati nella tabella IV mentre la tabella V mostra le raccomandazioni della terapia dell'OMA (17). Nei pazienti con reazioni anafilattiche alle penicilline i farmaci di scelta sono i

macrolidi. Nelle forme non severe e nei pazienti di età > 6 anni è giustificato un trattamento antibiotico breve (5-7 giorni) mentre nei restanti casi il trattamento standard è di 10 giorni (17). Per quanto riguarda la chemioprolifassi per le OMA ricorrenti, che è da preferire alla adenoidectomia, soprattutto in età inferiore a 2 anni, deve essere utilizzata solo in casi selezionati come 3 o più episodi in 6 mesi (24). Gli antibiotici raccomandati sono gli stessi utilizzati nelle OMA ad un dosaggio dimezzato una volta/die nel periodo invernale oppure durante un episodio di RFA (24).

Rinofaringite acuta e rinosinusite acuta

La RFA, la seconda più comune diagnosi per la prescrizione di antibiotici, riconosce una



Tabella VI. Criteri di differenziazione tra RSA e RFA in età pediatrica.

Segni o sintomi	RFA	RSA
Durata	<10 giorni	>10 giorni
Febbre	precoce	persistente, elevata
Rinorrea	variabile, acquosa	sierosa, mucoide, purulenta, alitosa
Tosse	non specifica, diminuisce d'intensità	persistente, spesso notturna
Algie facciali	-	+
Tumefazione facciale	-	+
Alito	normale	maleodorante nel tempo

Tabella VII. Raccomandazioni terapeutiche nella RSA in età pediatrica (da: AAP 2001; mod.).

Gravità	Terapia antibiotica	Switch therapy (mancato miglioramento o peggioramento dopo 72 ore)
<ul style="list-style-type: none"> Forme lievi Forme moderate ma senza precedente terapia antibiotica nelle ultime 4-6 settimane Età >2 anni 	Amoxicillina*	Amoxicillina/clavulanato* o cefpodoxime proxetil
↓	Seconda scelta Amoxicillina/clavulanato* cefpodoxime proxetil cefuroxime axetil Allergia alle betalattamine tipo I Azitromicina Claritromicina	Rivalutare il paziente (eventuale coltura e/o TAC) → terapia parenterale (ceftriaxone, cefotaxime)
↓		
<ul style="list-style-type: none"> Forme moderate con precedente terapia antibiotica nelle ultime 4-6 settimane Età <2 anni 	Amoxicillina/clavulanato*	Rivalutare il paziente (eventuale coltura e/o TAC) → terapia parenterale (ceftriaxone, cefotaxime)
↓	Seconda scelta Cefpodoxime proxetil, cefuroxime axetil Allergia betalattamine tipo I Azitromicina, claritromicina	Rivalutare il paziente (eventuale coltura e/o TAC) → terapia parenterale (ceftriaxone, cefotaxime)
↓		

*80-90 mg/Kg/die; *90 mg di amoxicillina

prevalente eziologia virale (95% dei casi) in particolare da *Rhinovirus*, e si complica nel 5-13% dei casi con una RSA (1,25). In età pediatrica la durata delle RFA è di 6-9 giorni, poiché ogni bambino presenta circa 3-8 episodi/anno il rischio di una terapia antibiotica inappropriata è molto alto. La diagnosi differenziale tra RFA e RSA è difficile anche se il criterio della persistenza dei sintomi è molto indicativo; infatti, in

circa nel 60% dei pazienti con RFA sintomatica per più di 10 giorni si dimostra una crescita batterica nell'aspirato sinusale (26). La tabella VI mostra altri criteri clinici per la differenziazione tra RFA e RSA. L'esecuzione dell'indagine radiologica non è raccomandata per la diagnosi di RSA, mentre è indicata nei casi di RSA ricorrente o persistente e quando si sospetta una complicanza; in questi ultimi casi possono



essere utili le fibre ottiche o la TAC dei seni paranasali (27,28). L'eziologia della RSA è prevalentemente batterica e sovrapponibile all'OMA, infatti, lo *Streptococcus pneumoniae* è isolato nel 30-66%, l'*Haemophilus influenzae* (in particolare non tipizzabile) nel 20-30% e la *Moraxella catarrhalis* nel 12-28% dei casi (25). Altri germi come lo *Streptococcus pyogenes* e lo *Staphylococcus aureus* sono isolati più raramente anche se quest'ultimo, insieme agli anaerobi, è frequentemente in causa nelle infezioni croniche (28). La gestione terapeutica della RSA è simile a quella dell'OMA, con tutte le problematiche inerenti alla presenza di ceppi resistenti.

Sebbene nel 40-45% dei casi si assista ad una risoluzione spontanea, il trattamento antibiotico è indicato per il controllo dell'infezione e delle complicanze, in particolare della cellulite periorbitaria (28). La tabella VII mostra le raccomandazioni terapeutiche per l'età pediatrica. I numerosi studi effettuati sulla RSA non hanno stabilito la durata ideale della terapia. Nei casi di rapida risposta alla terapia un trattamento di 7-10 giorni può essere sufficiente, mentre nei casi a lenta risoluzione è giustificato un prolungamento della durata fino a 7 giorni dalla scomparsa dei sintomi (26,27).

(continua N. 2/2005)

Bibliografia

1. Steinman MA, Gonzales R, Linder JA et al. Changing use of antibiotics in community-based outpatient practice, 1991-1999. *Ann Intern Med* 2003;138:525-533.
2. Jacobs MR, Dagan R. Antimicrobial resistance among pediatric respiratory tract infections: clinical challenge. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:5-20.
3. Rossi E, De Rosa M, Bonati et al. La prescrizione farmaceutica pediatrica nell'ambito delle cure primarie. Rapporto dalla Banca dati ARNO. *Gior Ital Farm Clin* 2001;15:26-29.
4. McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA* 2002;278:3096-3102.
5. Bauchner H, Besser RE. Promoting the appropriate use of oral antibiotics: there is some very good news. *Pediatrics* 2003;111:668-669.
6. Mason WH. The management of common infection in ambulatory children. *Pediatr Ann* 1995;25:620-629.
7. Caramia G, Ruffini E. Infezioni e farmacoterapia pediatrica. Mattioli Ed. Fidenza, 1999.
8. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC et al. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:229-246.
9. Di Cuonzo G, Fiscarelli E, Gherardi G et al. Erythromycin-resistant pharyngeal isolated of *Streptococcus pyogenes* recovered in Italy. *Antimicrob Ag Chemoter* 2002;46:3987-3990.
10. Frontini P, Ruffini E, Bruschi B et al. Valutazione della resistenza ai macrolidi dello streptococco di gruppo A nella popolazione pediatrica di Ancona nel periodo 1999-2002. XX Congresso Bambino: Progetto Salute 2003, Ancona.
11. Pavesio D, Nicoletti G, Ripa S et al. Secondo Progetto Artemis Italia (1998): aspetti microbiologici e clinici nelle faringotonsilliti da *Streptococcus pyogenes* in età pediatrica. *GIMMOC* 1999;3:1-47.
12. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of Group A Streptococcal Pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:113-125.
13. Ruffini E, Jorini M, Bruschi B et al. Sensibilità dei patogeni nelle infezioni urinarie contratte in comunità in età pediatrica. XX Congresso Bambino: Progetto Salute 2003, Ancona.
14. Ghio L, Cracco AT, Sartor et al. Retrospective study of children with acute pyelonephritis. Evolution bacterial etiology, antimicrobial susceptibility, drug management and imaging studies. *Nephron* 2002;90:8-15.
15. Quintiliani R, Nightingale CH, Freeman CD. Pharmacokinetics and pharmacodynamic considerations in antibiotic selection with particular attention to oral cephalosporins. *Infectious Disease in Clinical Practice* 1995;4:S58-S63.



16. Bergogne-Berezin E. Tissue distribution of macrolide antibiotics. In: Macrolides, chemistry, pharmacology and clinical uses. Bryskier AJ, Butzler JP, Neu HC, Tulkens PM eds. Arnette Blackwell, Paris 1993;451-84.
17. American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physician. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451-1465.
18. Schwartz RH. Acute otitis media: red eardrum, bulging eardrum or neither? *Infectious Disease in Children*; June 2001.
19. Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:824-828.
20. Leibovitz E, Greenberg D, Pignansky L et al. Recurrent acute otitis media occurring within one month from completion of antibiotic therapy: relationship to the original pathogen. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:209-216.
21. Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG et al. Population-based impact of pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Pediatrics* 2004;114:755-761.
22. Glasziou PP, Hayem M, Del Mar CB. Antibiotics for acute otitis media in children. In: The Cochrane Library, 3, 2000. Oxford.
23. Ruffini E, Jorini M, Osimani P et al. Increase in case with acute mastoiditis in an Italian tertiary-care paediatric hospital: is this more than a trend? *Ital J Pediatr* 2004;20:61-64.
24. Koivunen P, Uhari M, Luotonen J et al. Adenoidectomy versus chemoprophylaxis and placebo for recurrent acute otitis media in children aged under 2 years: randomised controlled trial. *BMJ* 37972.678345.OD. 2004
25. Aron JB. Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2003;5:25-33.
26. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics* 2001;108:798-808.
27. Conrad DA, Jenson HB. Management of acute bacterial rhinosinusitis. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:86-90.
28. Caramia G, Goria E. La rinosinusite in età evolutiva. *Ped. Med. e Chir.* 2004. In press.

