

Linee guida per la malattia da reflusso gastroesofageo in età pediatrica

Antonino Cartabellotta^{1*}, Matilde Pescarin², Giuseppina Drago³

¹Medico, Fondazione GIMBE, ²Medico, Università degli Studi di Padova, Scuola di Specializzazione in Pediatria, ³Pediatra di Libera Scelta, AUSL di Bologna

Il reflusso gastroesofageo (RGE) è un fenomeno fisiologico, mentre la malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) si verifica quando il reflusso è causa di sintomi che richiedono terapia medica o di complicanze (box).

Nei lattanti e nei bambini è molto difficile differenziare le due condizioni sia per la notevole variabilità dei sintomi, sia per l'assenza di un test diagnostico semplice, accurato e disponibile su larga scala. Di conseguenza, la dimensione epidemiologica della MRGE è difficile da stimare; inoltre è ampiamente documentata la notevole variabilità della pratica clinica. La MRGE può interessare neonati prematuri e a termine, lattanti e bambini sani, oppure con fattori di rischio noti quali la chirurgia per ernia diaframmatica ed altre anomalie congenite o gravi disabilità neurologiche. Quest'ultima categoria, può presentare complesse comorbidità e notevoli differenze fisiopatologiche.

Questo articolo sintetizza le recenti raccomandazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) per identificare, diagnosticare e trattare la MRGE in lattanti, bambini e ragazzi¹. Le raccomandazioni del NICE sono basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida — *Guidelines Development Group* (GDG) — e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

1. Diagnosi e valutazione della malattia da reflusso gastro-esofageo

- Riconoscere che nei lattanti il rigurgito alimentare è un evento normale e frequente che:
 - è causato dal RGE, fisiologico nell'infanzia
 - solitamente non richiede alcun test diagnostico o trattamento
 - può essere gestito attraverso informazione e rassicurazione di genitori e caregivers

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità alta, moderata e bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Essere consapevoli che in una piccola percentuale di lattanti il RGE può essere associato a dolore o può determinare complicanze specifiche che necessitano di trattamento: in questi casi si tratta di MRGE. *[Raccomandazio-*

Box. Definizioni

Reflusso gastroesofageo. Passaggio di contenuti gastrici nell'esofago: si tratta di un fenomeno fisiologico frequente, in particolare dopo i pasti, che si verifica dall'infanzia all'età adulta ed è spesso asintomatico. Nei lattanti è solitamente associato a rigurgito visibile dell'alimento assunto.

Malattia da reflusso gastroesofageo. Reflusso gastroesofageo che provoca sintomi severi (es. discomfort o dolore) che necessitano di terapia medica e può determinare complicanze (es. esofagite, polmonite da aspirazione). Negli adulti il termine è spesso utilizzato per definire l'esofagite da reflusso.

Distress severo. Ci sono evidenze limitate e non esiste una definizione clinica oggettiva né ampiamente accettata di cosa definisca un distress severo nei lattanti e nei bambini che non possono adeguatamente comunicare le loro emozioni sensoriali. Per distress severo si intende una manifestazione di dolore o di evidente malessere, sulla base di una valutazione scrupolosa di un professionista sanitario esperto, che includa un'accurata analisi delle informazioni fornite dai genitori o caregivers.

ne basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Fornire consigli sul RGE, rassicurando genitori e caregivers che nei lattanti sani il semplice rigurgito alimentare:
 - è comune, in quanto presente in almeno il 40% dei lattanti
 - si presenta solitamente prima delle 8 settimane di vita
 - può essere frequente: nel 5% dei casi ≥ 6 episodi/die
 - solitamente la sua frequenza si riduce nel tempo: nel 90% dei lattanti si risolve entro il primo anno di vita
 - generalmente non richiede indagini diagnostiche o trattamenti.

Citazione. Cartabellotta A, Pescarin M, Drago G. Linee guida per la malattia da reflusso gastroesofageo in età pediatrica. *Evidence* 2016;8(2): e1000132.

Pubblicato 11 febbraio 2016

Copyright. © 2016 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità alta, moderata e bassa da studi osservazionali]

- Nel rassicurare genitori o caregivers sul rigurgito, consigliare una rivalutazione del bambino in presenza di almeno uno dei seguenti sintomi:
 - frequenti rigurgiti a getto
 - vomito tinto di bile (verde o giallo-verde) o con presenza di sangue
 - ulteriori elementi che destano preoccupazione: distress severo (box), difficoltà nell'alimentazione, problemi di crescita
 - rigurgito frequente che persiste dopo il primo anno di vita

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata e bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Nei lattanti, bambini e ragazzi con vomito o rigurgito, verificare la presenza di segnali d'allarme (tabella) che possono suggerire patologie diverse dalla MRGE. Effettuare ulteriori indagini o inviare allo specialista, secondo giudizio clinico. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Non eseguire indagini diagnostiche di routine, nè trattare per MRGE lattanti o bambini senza evidenti fenomeni di rigurgito, in presenza di uno solo dei seguenti sintomi:
 - difficoltà di alimentazione non spiegate: es. rifiuto del cibo, conati o segni di soffocamento
 - alterazioni del comportamento
 - ritardo di crescita
 - tosse cronica
 - raucedine
 - singolo episodio di polmonite

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità elevata, moderata e bassa da studi osservazionali]

- Riconoscere come possibili complicanze del RGE in lattanti, bambini e ragazzi:
 - esofagite da reflusso
 - polmoniti da aspirazione ricorrenti
 - frequenti episodi di otite media (es. > 3 episodi in 6 mesi)
 - erosioni dentarie in presenza di disabilità neurologica, in particolare paralisi cerebrale.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata e bassa da studi osservazionali]

Tabella. “Segnali di allarme” suggestivi di malattie diverse dal reflusso gastroesofageo in lattanti e in bambini

| Sintomi o segni | Possibili ipotesi diagnostiche | Intervento suggerito* |
|--|--|--|
| Gastrointestinali | | |
| Frequente vomito a getto | Stenosi ipertrofica del piloro in lattanti di età ≤2 mesi | Consulenza del chirurgo pediatra |
| Vomito tinto di bile (verde o giallo-verde) | Ostruzione intestinale | Consulenza del chirurgo pediatra |
| Ematemesi [§] | Emorragia rilevante e potenzialmente molto grave dall'esofago, stomaco o intestino superiore | Consulenza specialistica per ulteriori indagini |
| Rigurgito e/o vomito con esordio dopo i 6 mesi o persistenza dopo un anno | Altre cause oltre al RGE: infezione delle vie urinarie ² , emergenza chirurgica | Test microbiologico delle urine ² |
| Sangue nelle feci | Gastroenterite batterica, allergia alle proteine del latte vaccino ³ , emergenza chirurgica | Test microbiologico delle feci e consulenza specialistica ³ |
| Distensione addominale, resistenza addominale o massa palpabile | Ostruzione intestinale o altre emergenze chirurgiche | Consulenza del chirurgo pediatra |
| Diarrea cronica | Allergia alle proteine del latte ³ | Consulenza specialistica ³ |
| Sistemici | | |
| Scadimento delle condizioni generali, febbre | Infezioni ⁴ | Esame clinico, test microbiologico delle urine e consulenza specialistica ⁴ |
| Disuria | Infezione delle vie urinarie ² | Esame clinico, test microbiologico delle urine e consulenza specialistica ² |
| Fontanella pulsante | Aumento della pressione intracranica: es. meningite ⁵ | Consulenza specialistica ⁵ |
| Rapido aumento della circonferenza cranica (>1cm/settimana); persistente cefalea mattutina e peggioramento del vomito al mattino | Aumento della pressione intracranica: es. idrocefalo o tumore cerebrale | Consulenza specialistica |
| Sopore o irritabilità | Aumento della pressione intracranica: es. meningite ⁵ | Consulenza specialistica ⁵ |
| Rischio elevato di atopia | Allergia alle proteine del latte vaccino ³ | Regime ad esclusione di latte vaccino e consulenza specialistica ³ |

*Per consulenza specialistica ci si riferisce a un pediatra con skill, esperienze e competenze necessarie per gestire la specifica preoccupazione clinica identificata dal pediatra di base. In relazione alle circostanze cliniche, lo specialista può essere anche un chirurgo pediatra, un gastroenterologo pediatra o un medico con conoscenze e skill equivalenti.

[§]Escludere sempre ingestione di sangue (es. epistassi o ragadi del capezzolo in lattanti alimentati al seno).

• Riconoscere come possibili sintomi di RGE in bambini e ragazzi:

- bruciore di stomaco
- dolore retrosternale
- dolore epigastrico

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata e bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

• Essere consapevoli che il RGE è più comune in bambini e ragazzi con asma, anche se non è dimostrato che ne sia la causa o che la peggiori. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata e bassa da studi osservazionali]*

• Essere consapevoli che alcuni sintomi dell'allergia non IgE mediata alle proteine del latte vaccino possono confondersi con i sintomi di MRGE, specialmente in lattanti con sintomi, segni o storia familiare di atopia (o una loro combinazione). In caso di sospetta allergia non IgE mediata alle proteine del latte vaccino, fare riferimento alle linee guida NICE sulle allergie alimentari nei bambini e nei ragazzi³. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

• Per la diagnosi e il trattamento, tenere in considerazione che i seguenti fattori si associano ad una aumentata prevalenza di MRGE:

- prematurità
- storia familiare di pirosi gastrica o di rigurgiti acidi
- obesità
- ernia iatale
- storia di chirurgia per ernia diaframmatica congenita
- storia di chirurgia per atresia esofagea congenita
- disabilità neurologica

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità elevata, moderata e bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

• Nei bambini o ragazzi obesi con pirosi gastrica o rigurgiti acidi, informare loro e, se opportuno, genitori e caregivers che una riduzione del peso corporeo può migliorare la sintomatologia (cfr. anche linee guida NICE sull'obesità)^{6,7}. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità elevata, moderata e bassa da studi osservazionali]*

• Considerare una consulenza specialistica per lattanti e bambini con persistente inarcamento del dorso o caratteristiche della sindrome di Sandifer (torcicollo episodico con estensione del collo e rotazione). *[Raccomandazione basata su evidenze di bassa qualità da studi osservazionali]*

• Anche se solo raramente il RGE può causare episodi di apnea o condizioni di apparente pericolo di vita, considerare una consulenza specialistica se il reflusso è un possibile fattore causale *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità alta, moderata e bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

• Per diagnosticare o valutare la gravità della MRGE in lat-

tanti e bambini non utilizzare studi contrastografici dell'apparato gastrointestinale superiore, che dovrebbero essere utilizzati invece per indagare vomiti biliari non spiegati (molto pericolosi nei lattanti) o disfagia. Questi test sono necessari per diagnosticare e confermare patologie organiche dell'apparato gastrointestinale superiore e generalmente vengono eseguiti in strutture di secondo livello. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

• Richiedere una valutazione specialistica urgente per lattanti di età <2 mesi con rigurgiti molto violenti o in progressivo peggioramento, segni di una possibile stenosi ipertrofica del piloro. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

• Verificare la possibilità di un'infezione delle vie urinarie nei lattanti con rigurgito in presenza di:

- ritardo di crescita
- esordio dei rigurgiti dopo le 8 settimane
- rigurgiti frequenti e distress severo.

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

• Per raccomandazioni sulle indicazioni a endoscopia, pH-metria e pH-impedenzometria esofagea, fare riferimento alla sezione 5.1.

2. Trattamento iniziale

• Non utilizzare indicazioni posturali per trattare il RGE nei lattanti durante il sonno che dovrebbero dormire in posizione supina⁸. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata e bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

• Nei lattanti alimentati al seno con rigurgiti frequenti associati a dolore intenso:

- garantire una valutazione dell'allattamento al seno da parte di una persona con adeguata esperienza e preparazione
- se il dolore continua nonostante la valutazione e i consigli sull'allattamento, considerare un saggio terapeutico con alginato per 1-2 settimane. In caso di miglioramento continuare il trattamento sospendendolo periodicamente per verificare se il lattante rimane asintomatico.

[Raccomandazione basata sull'esperienza ed opinione del GDG]

• Nei lattanti alimentati con latte artificiale con frequenti rigurgiti associati a dolore intenso:

- rivalutare la storia alimentare, *quindi*
- ridurre la quantità di latte, se eccessivo per il peso, *quindi*
- provare con pasti più piccoli e frequenti (qualora non lo siano già) con l'obiettivo di mantenere un apporto giornaliero di latte adeguato, *quindi*
- fare un tentativo con latte addensato: es. con amido di riso, amido di mais, semi di carrube o farina di semi di carruba.

- se l'approccio per step non è efficace, sospendere la formula addensata e prescrivere alginato per un saggio terapeutico di 1-2 settimane. In caso di miglioramento, continuare il trattamento sospendendolo periodicamente per vedere se il lattante rimane asintomatico.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata e bassa da studi controllati randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

3. Terapia farmacologica

- Non prescrivere in lattanti e bambini inibitori della pompa protonica (PPI) o H2-antagonisti per trattare episodi di rigurgito che si presentano come unico sintomo. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata e bassa da trial controllati randomizzati]*

- Considerare un trattamento di prova di 4 settimane con H2-antagonisti o PPI nei pazienti che non sono in grado di spiegare i propri sintomi (es. lattanti, bambini e pazienti con disabilità neurologiche associate a difficoltà nella comunicazione), ma che presentano rigurgiti associati a uno o più dei seguenti sintomi:

- difficoltà nell'alimentazione non altrimenti spiegate: es. rifiuto dell'alimentazione, conati di vomito o segni di soffocamento
- alterazioni del comportamento
- ritardo di crescita

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Considerare un trattamento di prova di 4 settimane con PPI per bambini e ragazzi con persistente bruciore di stomaco, dolore retrosternale o dolore epigastrico. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata e bassa evidenza da trial controllati randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Valutare la risposta al trattamento con PPI o H2-antagonisti a 4 settimane e considerare la valutazione specialistica e ulteriori indagini endoscopiche se i sintomi non si sono risolti, oppure si ripresentano alla sospensione del trattamento. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Per scegliere tra PPI e H2-antagonisti tenere in considerazione:

- disponibilità di preparazioni adeguate per l'età
- preferenza dei genitori/caregivers
- costi

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Prescrivere terapia con PPI o H2-antagonisti a lattanti, bambini e ragazzi con esofagite da reflusso endoscopicamente confermata e considerare di ripetere l'esame endoscopico, secondo necessità, per guidare i trattamenti successivi. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata e bassa da trial controllati randomizzati e*

sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Non prescrivere metoclopramide, domperidone o eritromicina per trattare il RGE o la MRGE senza consultare uno specialista e considerare i potenziali eventi avversi. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da moderata a molto bassa da trial controllati randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

4. Chirurgia

- Considerare la funduplicazione in lattanti, bambini e ragazzi con grave MRGE non responsiva alla terapia se:

- un adeguato trattamento medico è stato inefficace, oppure
- i regimi alimentari intrapresi per la MRGE si rivelano di difficile gestione (es. alimentazione addensata enterale artificiale di lungo termine e continua).

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità moderata e bassa da studi osservazionali e trial clinici controllati e randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

5. Altre raccomandazioni

5.1. Studio contrastografico dell'apparato digerente

Non prescrivere uno studio contrastografico per diagnosticare o verificare la gravità della MRGE in lattanti, bambini e ragazzi. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Eseguire in urgenza uno studio contrastografico dell'apparato digerente superiore nei lattanti con vomito tinto di bile inspiegato. Informare i genitori della necessità di eseguire il test per escludere gravi patologie quali l'ostruzione intestinale da volvolo del piccolo intestino. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Considerare uno studio contrastografico dell'apparato digerente superiore nei bambini e ragazzi:

- con storia di vomito tinto di bile, in particolare se persistente o ricorrente
- con storia di MRGE e presenza di disfagia.

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

5.2. Endoscopia, pH-metria e pH-impedenzometria

- Richiedere un'endoscopia digestiva superiore con biopsie a lattanti, bambini e ragazzi in presenza di:

- ematemesi, non causata da ingestione di sangue (entro 24 ore se clinicamente indicato)
- melena (entro 24 ore se clinicamente indicato)
- disfagia (entro 24 ore se clinicamente indicato)
- nessun miglioramento del rigurgito dopo un anno di età
- persistente alterazione della crescita associata a rigurgiti
- malessere inspiegato in bambini e ragazzi con difficoltà di comunicazione

- o dolore epigastrico o dell'addome superiore che richiede continue terapie mediche o è refrattario al trattamento
- o difficoltà di alimentazione e storia di rigurgiti
- o anemia sideropenica non spiegata
- o consulto specialistico per fundoplicatio
- o inarcamento della schiena o caratteristiche della sindrome di Sandifer.

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità alta, moderata e bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Considerare una pH-metria esofagea (o una pH-impedenzometria, se disponibile) in lattanti, bambini e ragazzi con:

- o sospetta polmonite da aspirazione ricorrente
- o apnee spiegate
- o eventi simil-comiziali non epilettici inspiegati
- o infiammazioni delle vie aeree superiori inspiegate
- o erosione dentale associata a neurodisabilità
- o frequenti episodi di otite media
- o possibile necessità di fundoplicatio
- o diagnosi sospetta di sindrome di Sandifer

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità alta, moderata e bassa da studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Considerare una pH-metria esofagea tradizionale in lattanti, bambini e ragazzi se, in base al giudizio clinico, il test è necessario per assicurare una soppressione acida efficace. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

5.3. Alimentazione enterale con sondino

- Considerare l'alimentazione enterale con sonda per promuovere l'aumento di peso in lattanti e bambini con rigurgito e deficit di crescita solo se:

- o sono state escluse altre spiegazioni per il ritardo di crescita, *oppure*
- o le raccomandazioni sull'alimentazione e la gestione medica del rigurgito non sono state efficaci

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Prima di iniziare l'alimentazione enterale con sondino, concordare in anticipo:

- o uno piano nutrizionale individualizzato
- o una strategia per ridurre l'alimentazione enterale con sondino il prima possibile
- o una strategia, se appropriata, per interrompere l'alimentazione enterale con sondino il prima possibile.

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Nei lattanti e bambini che ricevono un'alimentazione enterale con sondino per deficit di crescita associato a rigurgito:

- o provvedere alla stimolazione orale continuando

l'alimentazione orale in base alla tolleranza

- o seguire un piano nutrizionale assicurandosi che il target di peso prefissato sia raggiunto e che si mantenga un appropriato aumento di peso
- o ridurre e interrompere l'alimentazione enterale con sondino il prima possibile.

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Considerare un'alimentazione per via digiunale in lattanti, bambini e ragazzi:

- o che necessitano di alimentazione enterale con sondino ma non possono tollerare alimentazioni intragastrica a causa dei rigurgiti, *oppure*
- o se l'aspirazione polmonare legata al reflusso suscita preoccupazione.

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

5.4. Test diagnostici pre-intervento chirurgico

- Prescrivere un'endoscopia dell'apparato gastrointestinale superiore con biopsie esofagee in lattanti, bambini e ragazzi prima di decidere se eseguire una fundoplicatio per sospetta MRGE.

- Considerare di eseguire altre indagini, come una pH-metria esofagea o pH-impedenzometria se disponibile, e uno studio contrastografico dell'apparato digerente superiore in lattanti, bambini e ragazzi prima di decidere se eseguire una fundoplicatio.

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

6. Potenziali ostacoli all'implementazione

Può essere difficile persuadere genitori e caregivers che sintomi dolorosi e disabilitanti (es. vomito frequente ed intenso in bambini con accrescimento regolare) miglioreranno quasi sicuramente con il tempo e possono essere gestiti con interventi minori e non richiedono consulenze specialistiche, indagini diagnostiche inappropriate o farmaci di efficacia non provata.

Queste linee guida forniscono chiare indicazioni per rassicurare i familiari, oltre a link a materiali informativi destinati ai genitori. Tuttavia, in caso di presentazioni cliniche differenti o sintomi evolutivi, in particolare in presenza di segnali d'allarme potenzialmente gravi, le linee guida raccomandano di procedere con indagini, trattamento e consulto specialistico.

7. Raccomandazioni per la ricerca futura

- Uno studio per valutare l'accuratezza diagnostica dei sintomi associati alla MRGE in lattanti, bambini e ragazzi con neurodisabilità complessa grave per identificare la MRGE (diagnosticata come esofagite da reflusso tramite endoscopia e pH-metria esofagea).

- Un trial randomizzato in lattanti alimentati artificial-

mente con sospetta MRGE per valutare l'efficacia di una formula estensivamente idrolizzata vs un sostituto di latte placebo sui sintomi e sui risultati di endoscopia e pH-metria esofagea.

- Valutazione prospettica di profili sintomatologici oggettivi, monitoraggio della pH-metria esofagea ed endoscopia del tratto gastrointestinale superiore prima e dopo intervento di funduplicatio in bambini con MRGE.

BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Care Excellence. Gastrooesophageal reflux disease: recognition, diagnosis and management in children and young people. January 2015. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/NG1. Ultimo accesso: 11 febbraio 2016.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. August 2007. Disponibile a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54>. Ultimo accesso: 11 febbraio 2016.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Food allergy in under 19s: assessment and diagnosis. February 2011. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg116. Ultimo accesso: 11 febbraio 2016.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Fever in under 5s: assessment and initial management. May 2013. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg160. Ultimo accesso: 11 febbraio 2016.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management. May 2010. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg102. Ultimo accesso: 11 febbraio 2016.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity prevention. December 2006. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg43. Ultimo accesso: 11 febbraio 2016.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Obesity: identification, assessment and management. October 2014. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg189. Ultimo accesso: 11 febbraio 2016.
8. NHS Choices. Sudden infant death syndrome (SIDS). Disponibile a: www.nhs.uk/Conditions/Sudden-infant-death-syndrome/Pages/Introduction.aspx. Ultimo accesso: 11 febbraio 2016.