



Febbre e dolore: novità terapeutiche

Michele Miraglia del Giudice

**Dipartimento della Donna del Bambino
di Chirurgia Generale e Specialistica**





Febbre e dolore: novità terapeutiche

➔ **Definizione**

Definizione di febbre

● **FEBBRE** : incremento della temperatura corporea **centrale** (area preottica dell'ipotalamo) al di sopra dei limiti di normalità *non causata da variazioni della temperatura ambiente*

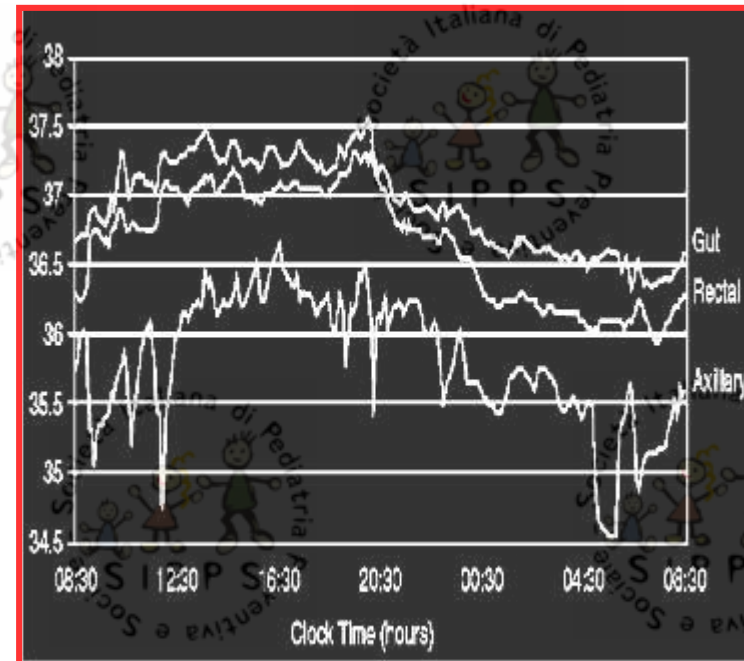
● **IPERTERMIA** : **disfunzione dei meccanismi periferici** di termoregolazione *aumento della temperatura causato da fattori ambientali (es. colpo di calore) quando l'organismo e' incapace a dissipare l'eccesso di calore.*

Definizione di febbre

incremento della temperatura corporea centrale al di sopra dei limiti di normalità.

- l' **OMS** definisce la temperatura corporea centrale normale compresa fra **36,5 e 37,5° C**

- Tali limiti possono presentare **variabilità individuali** e si modificano secondo un **ritmo circadiano.**



Diurne

36.5 -37.0° C la mattina
+ 0.5 /0.7 ° C la sera (Ore 6.00-18.00)

Definizione di febbre

VALORI NORMALI E ETA'
(misurazione ascellare)



0-3 mesi **37.4 +/- 0.4 °C**



3-12 mesi **37.5 +/- 0.3 °C**



1-5 anni **37.0 +/- 0.2 °C**

6-12 anni **36.7 +/- 0.2 °C**

adulti **36.6 +/- 0.1 °C**



Febbre e dolore: novità terapeutiche

Definizione
→ **Eziopatogenesi**

Malattie
neoplastiche

Infezioni

Traumi

Altro

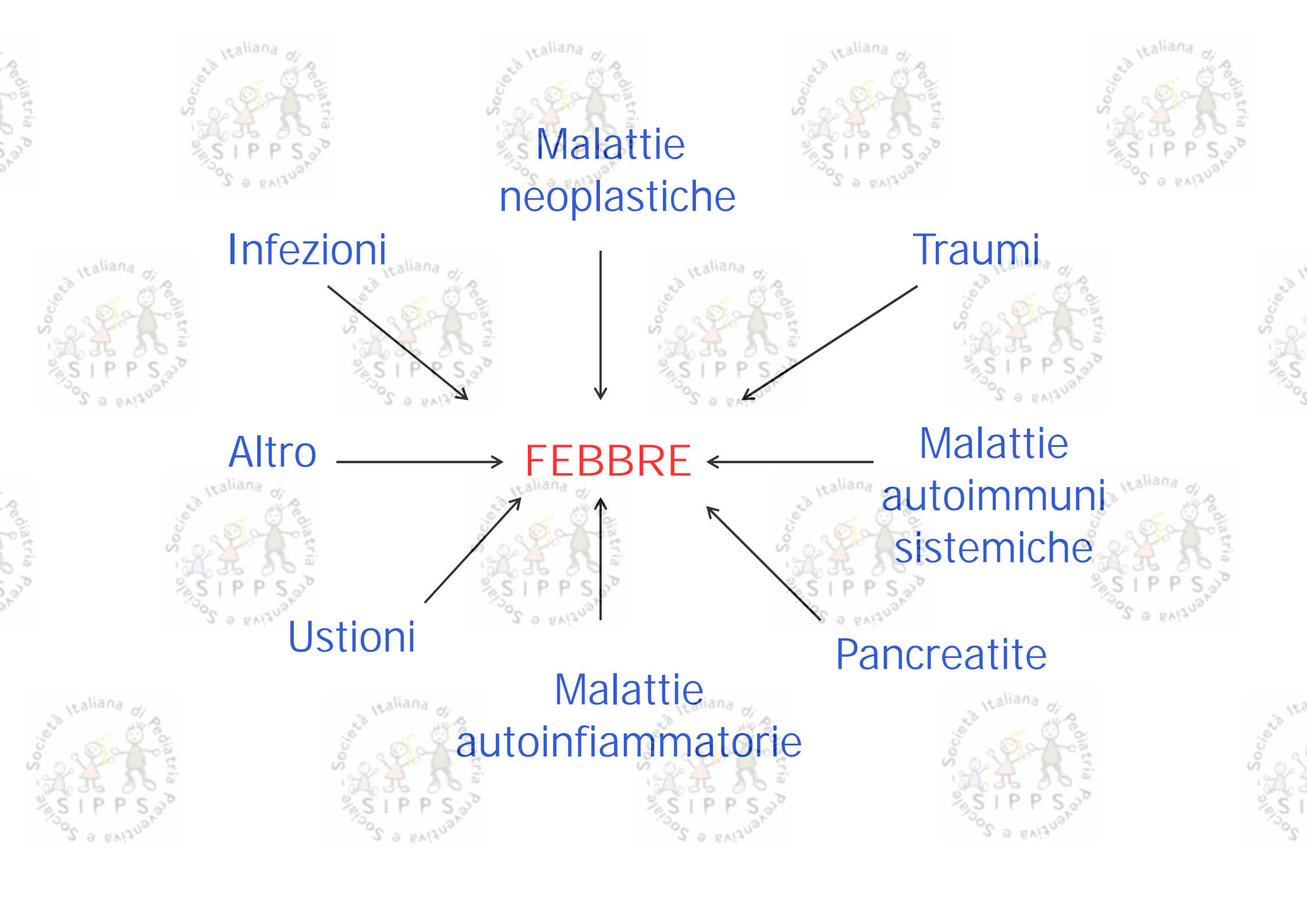
FEBBRE

Malattie
autoimmuni
sistemiche

Ustioni

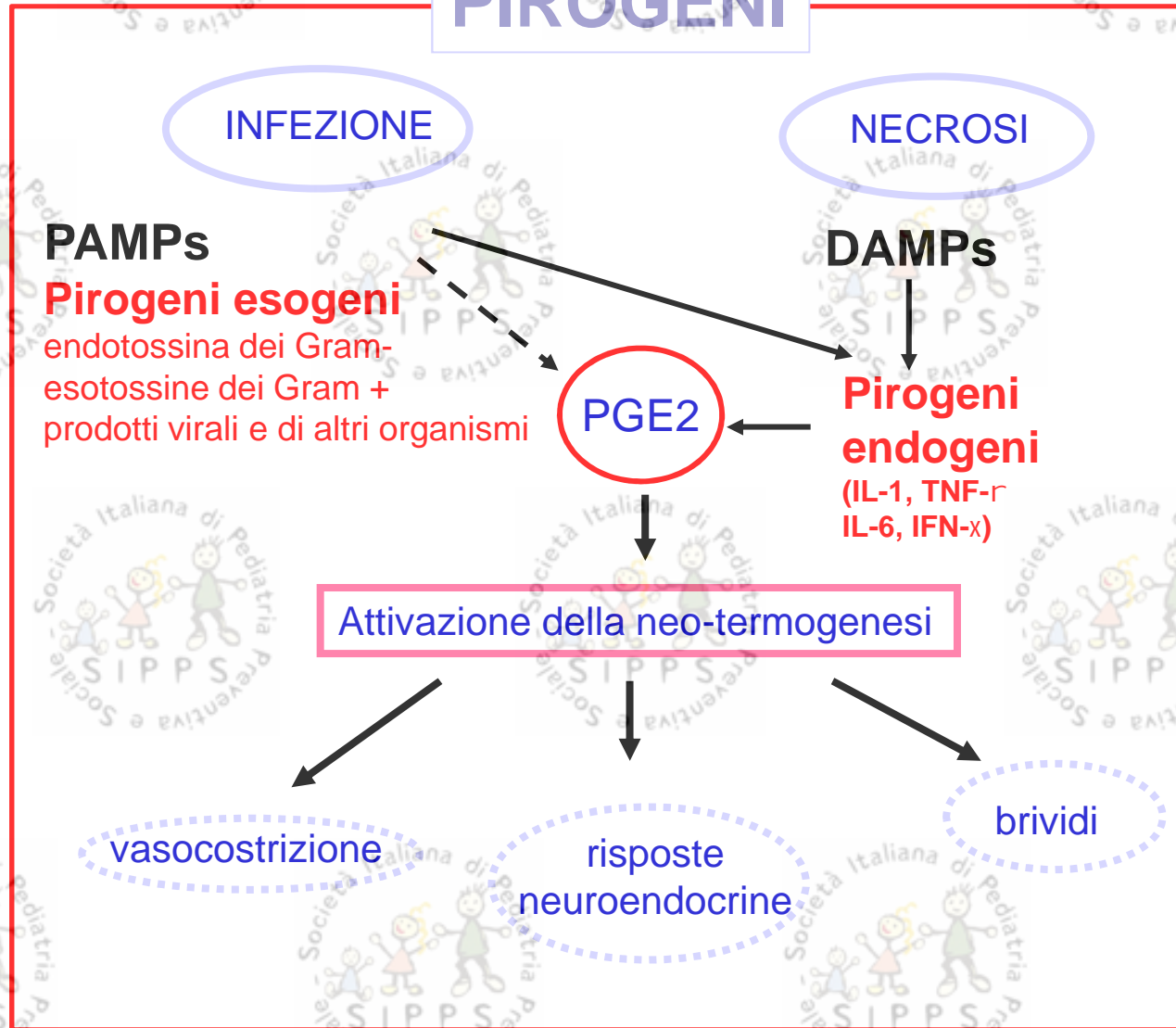
Pancreatite

Malattie
autoinfiammatorie



Eziopatogenesi della febbre

PIROGENI



I pirogeni endogeni vengono rilasciati nel sito della infiammazione dai PAMPs o dai DAMPs (elementi della cromatina, ATP, frammenti di membrana Plasmatica.), raggiungono i centri encefalici (barriera ematoencefalica) e inducono nei neuroni dei centri termoregolatori la produzione di PGE₂ che è responsabile degli effetti pirogeni.



Febbre e dolore: novità terapeutiche

Definizione
Eziopatogenesi

 **Aspetti clinici**

LA FEBBRE: SINTOMI DI ACCOMPAGNAMENTO

All'inizio:

Brividi :vasocostrizione periferica (per minimizzare le perdite) e quindi senso di freddo, pallore cutaneo, estremita' fredde; e intensa attivita' muscolare (piloerezione, tremori muscolari)

Cefalea

Anoressia, nausea, astenia, artralgie

In un secondo tempo :

sudorazione, tachicardia, polipnea (disidratazione)

CONSEGUENZE CLINICHE DELLA FEBBRE

- Aumento dell'attività metabolica :
(incremento di circa il 12 %/°C)
- Aumento delle perdite idriche (300-400 ml/m²/°C)
ed elettrolitiche
- Aumento della frequenza cardiaca (10 battiti/min/°C)
e respiratoria

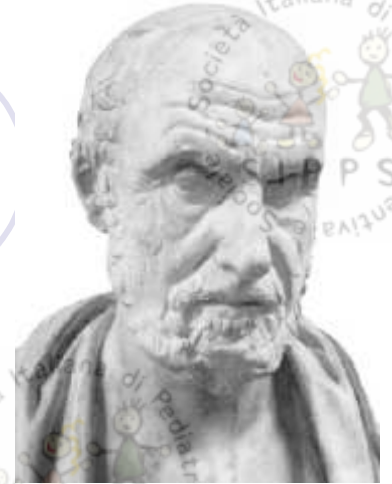
N.B. Bradicardia relativa: tifo, ipertensione endocranica o altre affezioni del SNC (meningiti), febbre da farmaci, febbri simulate (sindrome di Munchausen)

CONSEGUENZE CLINICHE DELLA FEBBRE

La febbre, fin dai tempi di Ippocrate, e' considerata un **processo attivo e benigno verso le infezioni** e non un processo passivo.

Infatti la febbre determina:

- *aumento della mobilita' dei neutrofili*
- *aumento della loro attivita' battericida*
- *aumento della produzione di linfocine*
- *attivazione dei linfociti B e produzione di anticorpi*
- *diminuzione della stabilita' dei lisosomi*
- *aumento della produzione di interferon*



CONSEGUENZE CLINICHE DELLA FEBBRE

● Aspetti positivi

- Alcuni microrganismi muoiono a temperature raggiunte durante la febbre (spirochete > 41°C; pneumococchi 40°C),
- La funzionalità dei leucociti è fortemente aumentata (mobilità per es) dall'aumento della temperatura;
- L'efficacia del TNF nell'uccidere le cellule tumorali è aumentata.
- Aumenta la produzione di *heat shock proteins* (HSPs) che proteggono proteine cellulari dal danno

● Aspetti negativi

- **L'ipertermia stessa** → problemi di tolleranza (astenia, convulsioni febbrili, disidratazione...)
- Iperpiressia maligna



Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria *Linee Guida della Società Italiana di Pediatria*



Raccomandazione 10.

Non è raccomandato considerare l'entità della febbre come fattore isolato per valutare il rischio di infezione batterica grave

(livello di prova III; forza della raccomandazione E)

Raccomandazione 11.

La febbre di grado elevato può essere tuttavia considerata predittiva di infezione batterica grave in particolari circostanze (come età inferiore ai 3 mesi e/o concomitante presenza di leucocitosi e/o incremento degli indici di flogosi)

(livello di prova III, forza della raccomandazione C)

SITUAZIONI AD ALTO RISCHIO DI INFEZIONE BATTERICA

- Neonati e bambini < 3 mesi, T $\geq 38^\circ$
- Bambini tra 3-6 mesi con T $^\circ \geq 39^\circ$
- Febbre $> 41^\circ\text{C}$
- Febbre con petecchie o eruzione emorragica
- Febbre con polipnea o dispnea
- Febbre con brivido
- Febbre con prostrazione o torpore
- Febbre con cefalea e vomito
- Febbre con disturbi della minzione
- Febbre con dolore
- Febbre di durata > 3 giorni

Da Calvani M. modificata

L'andamento della febbre può essere caratteristico del tipo di infezione

Febbre continua: si mantiene sempre al di sopra dei 37°C con oscillazioni giornaliere < 1°C (tifo ← *Salmonella Typhi*)

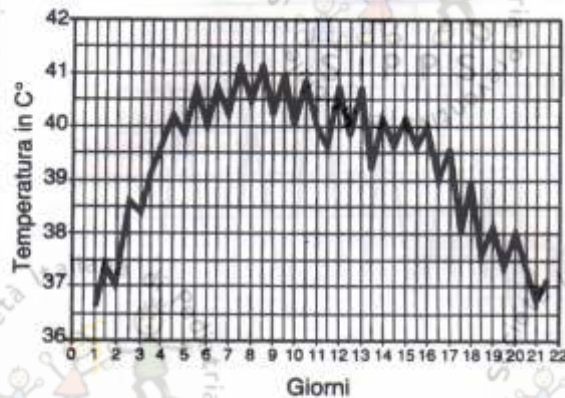


Figura 12.3
Tipico decorso della febbre continua.
Si noti l'aumento graduale della temperatura (fino al 5° giorno), la fase del fastigio (dal 6° al 13° giorno) e quella della successiva lenta caduta del rialzo termico (defervescenza per crisi).

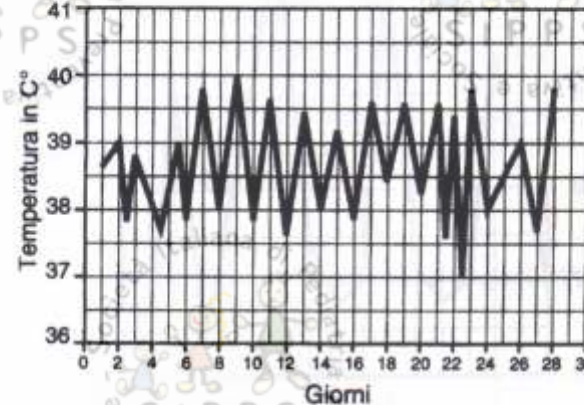


Figura 12.4
Decorso della febbre remittente.
Si notino l'ampiezza delle oscillazioni quotidiane della temperatura che, però, resta costantemente superiore ai 37°.

Febbre remittente: la temperatura rimane sempre al di sopra di 37°C anche se nel corso della giornata presenta oscillazioni >1°C (febbre settica-setticemia)

Febbre intermittente o periodica (quotidiana, terzana, quartana): caratterizzata da accessi febbrili intervallati da periodi di temperatura normale a ricorrenza costante. Ad esempio **nella malaria, a seconda del periodo di proliferazione del protozoo e alla sua ciclica emissione nel sangue si ha una febbre quotidiana, terzana** (*Plasmodium vivax* - febbre il primo giorno, apiressia il secondo e febbre il terzo) **o quartana** (*Plasmodium malariae* - febbre il primo giorno, apiressia per due giorni e febbre il quarto).

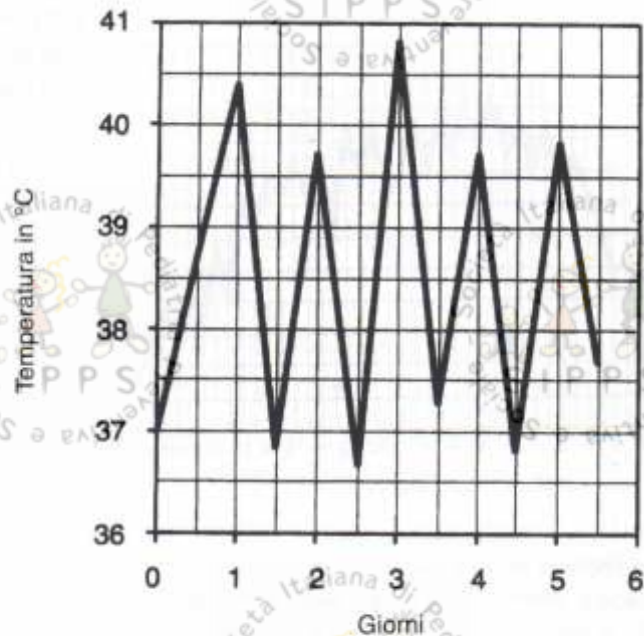


Figura 12.5
Decorso della febbre intermittente quotidiana.

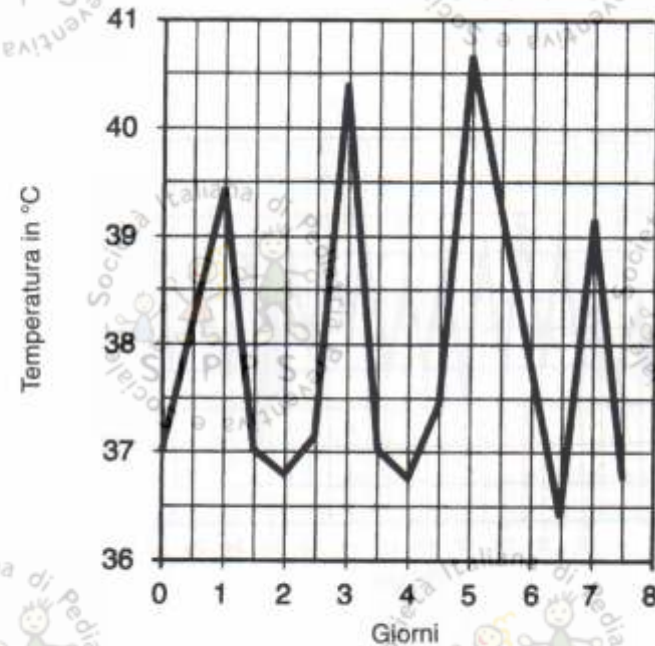


Figura 12.6.
Decorso della febbre intermittente (terzana).

Febbre ondulante: è quella che presenta il caratteristico profilo con graduale aumento giornaliero fino al raggiungimento di un massimo e poi diminuzione altrettanto graduale (per lisi) fino alla scomparsa (esempio: brucellosi,)

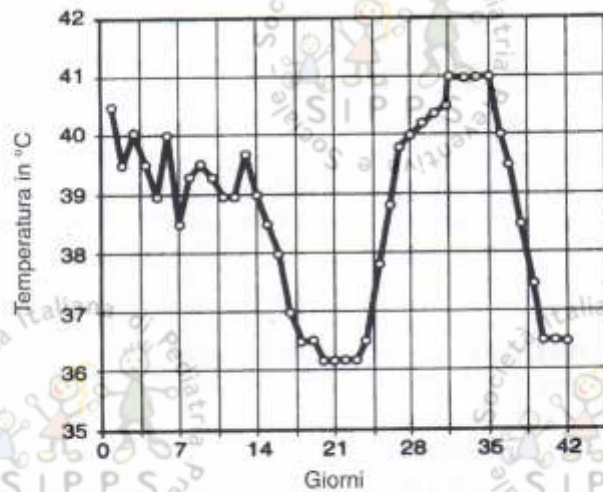


Figura 12.8
Decorso della febbre ondulante.

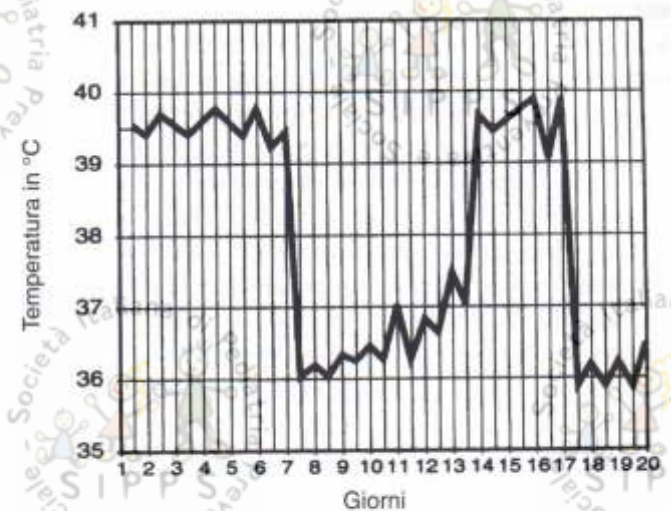


Figura 12.7
Decorso della febbre ricorrente.

Febbre ricorrente: febbri continue o remittenti, della durata di pochi giorni, che si alternano a periodi intercritici di apiressia di varia durata (come sopra ma il passaggio fra una fase è l'altra e per crisi; esempio: spirochetosi)

IPERPIRESSIA MALIGNA (> 41 °C) :

- Complicanza rara (1:14.000 a Toronto) e spesso mortale (70%) di un'anestesia generale a base di alotano e derivati, usati per via ventilatoria
- **Eziologia:** ereditaria (autosomica dominante); il gene responsabile (cromosoma 19) sembra sia quello che codifica il recettore della rianodina, che controlla i canali del calcio nel reticolo endoplasmatico.
- **Clinica:** Segno premonitore: anziche' miorilassamento si ha contrazione muscolare generalizzata (massetere all'inizio).
- **Profilassi :** CPK elevata (familiarita'); lievi turbe ECG.
- In realta' l'unico test diagnostico e' quello di contrazione muscolare in vitro (dopo prelievo bioptico) e si basa sulla contrazione delle fibre muscolari dopo aggiunta di alotano e caffeina. Oppure **RICERCA DEL GENE ALTERATO**
- **Terapia :** sospendere anestesia, iper-insufflazione di O2, dandrolene e.v.



Febbre e dolore: novità terapeutiche

Definizione

Eziopatogenesi

Aspetti clinici

→ **Come si misura**

COME SI MISURA

- Termometro
- Non dopo esercizi o cibo
- Durata opportuna
- Sede di determinazione:

ascellare o inguinale;

rettale *non dovrebbe essere impiegata nei b.< 5 a. a causa della invasività e del disagio che comporta (LG SIP).*

- **N.B.**

- a) T° ascellare: - 0.5°C circa rispetto alla T° bucale o rettale
- b) La febbre si accompagna quasi costantemente ad **un'aumento della frequenza cardiaca di circa 10 battiti al minuto oltre la frequenza di base**, per ogni grado di temperatura al di sopra dei 37°C

IL TERMOMETRO

VANTAGGI

SVANTAGGI

T. a mercurio



NON PIU' DISPONIBILE

- Preciso
- Affidabile
- Uso in diverse sedi

- Tempo di mis. lungo
- Pericolo di rottura

T. a infrarossi



- Tempo di mis. breve
- Gradito da genitori e bambino
- Sicuro

- Precisione non elevata

T. elettronici



- Tempo di mis. breve
- Uso in diverse sedi

- Meno preciso dei t. a mercurio

Strisce reattive



- Tempo di mis. breve
- Atossici
- Infrangibili

- Scarsa precisione

Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria

Linee Guida della Società Italiana di Pediatria

- *Raccomandazione 4.* **In ambito ospedaliero o ambulatoriale**, per i bambini fino a 4 settimane si raccomanda la misurazione ascellare con termometro elettronico (livello di prova III; forza della raccomandazione B).
- *Raccomandazione 5.* **In ambito ospedaliero od ambulatoriale**, per i bambini oltre le 4 settimane, si raccomanda la misurazione ascellare con termometro elettronico o quella timpanica con termometro a infrarossi (livello di prova II; forza della raccomandazione B)
- *Raccomandazione 6.* **A domicilio**, per la misurazione da parte dei genitori o dei tutori, per tutti i bambini viene raccomandata la misurazione con termometro elettronico in sede ascellare (livello di prova II; forza della raccomandazione B).



Febbre e dolore: novità terapeutiche

Definizione

Eziopatogenesi

Aspetti clinici

Come si misura

→ **La terapia**

LA FEBBRE : terapia

“Il desiderio di assumere medicine è forse l’aspetto più importante che distingue l’uomo dall’animale”

Sir William Osler, (1849 -1919)

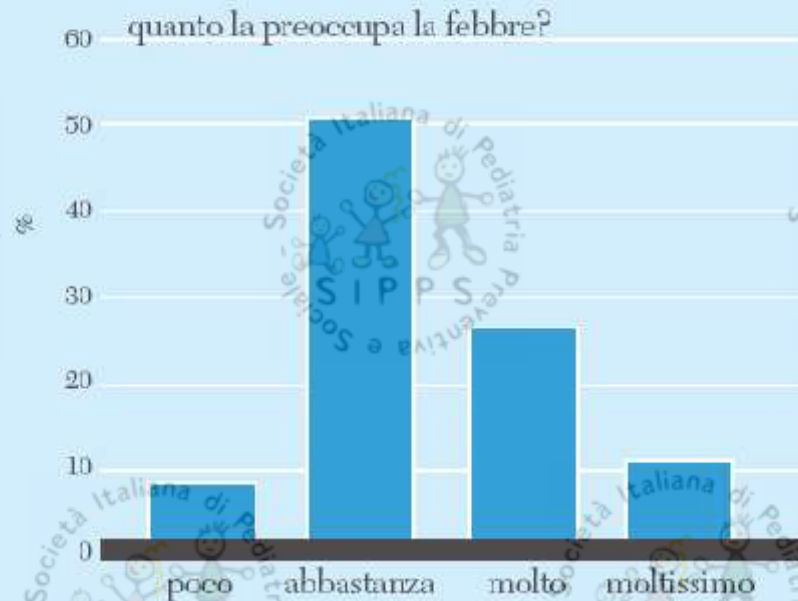
He has been called one of the greatest icons of modern medicine and described as the Father of Modern Medicine - Wikipedia



LA FEBBRE

La febbre è il motivo più frequente di preoccupazione per le famiglie e di chiamata del pediatra. E' anche la causa più frequente, in età pediatrica, di accesso ai servizi di pronto soccorso. Circa il 50 % dei bambini giungono al pronto soccorso per il problema "febbre".

LIVELLO DI PREOCCUPAZIONE PER LA FEBBRE
ESPRESSO DAI GENITORI DI 140 BAMBINI AFFLUITI
PRESSO IL PRONTO SOCCORSO E GLI AMBULATORI
DELL'AZIENDA OSPEDALIERA S. CAMILLO -
FORLANINI (ROMA)





Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria

Linee Guida della Società Italiana di Pediatria



Raccomandazione 8.

L'impiego di *mezzi fisici* per la terapia della febbre è sconsigliato
(livello della prova I;
forza della raccomandazione E)

Raccomandazione 9.

L'impiego di *mezzi fisici* rimane invece consigliato in caso di ipertermia
(livello della prova I;
forza della raccomandazione A)





FARMACI ANTIPIRETICI IN ETA' PEDIATRICA



VANTAGGI

- La defervescenza farmacologica migliora le condizioni generali del bambino
- In età pediatrica la temperatura elevata può associarsi a convulsioni febbrili

SVANTAGGI

- L'aumento della temperatura corporea può diminuire la virulenza di certi patogeni e stimolare la risposta immunologica
- Il trattamento della febbre può occultare una sintomatologia poco chiara
- L'uso di antipiretici non abbrevia la durata dell'episodio infettivo né previene le recidive

2003



Quesito 5 Quali sono le indicazioni all'uso degli antinfiammatori e degli antipiretici nella sindrome influenzale per fascia di età e condizione di rischio?

C/VI

Visto il notevole ricorso all'auto prescrizione, i cittadini devono essere informati sulla natura sintomatica di queste terapie e sull'opportunità di fare ricorso ai farmaci solo quando si ritiene necessario ridurre il malessere e la sintomatologia dolorosa.

B/I

Il paracetamolo e l'ibuprofene sono utilizzabili per il trattamento al bisogno della febbre e della sintomatologia dolorosa del bambino.

E/III

Nei bambini al di sotto dei 12 anni è controindicato l'uso di acido acetilsalicilico per la possibile associazione con la sindrome di Reye.

E/IV

Ai genitori deve essere sconsigliato di usare formulazioni per adulti di paracetamolo che non consentano di adattare il dosaggio all'età e al peso del bambino.



Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria

Linee Guida della Società Italiana di Pediatria



Raccomandazione 12.

I farmaci antipiretici devono essere impiegati nel bambino febbrile solo quando alla febbre si associ un quadro di malessere generale

(livello di prova I; forza della raccomandazione B).

Raccomandazione 13.

Paracetamolo ed ibuprofene sono gli unici antipiretici raccomandati in età pediatrica.

(livello di prova I; forza della raccomandazione A).



Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria

Linee Guida della Società Italiana di Pediatria



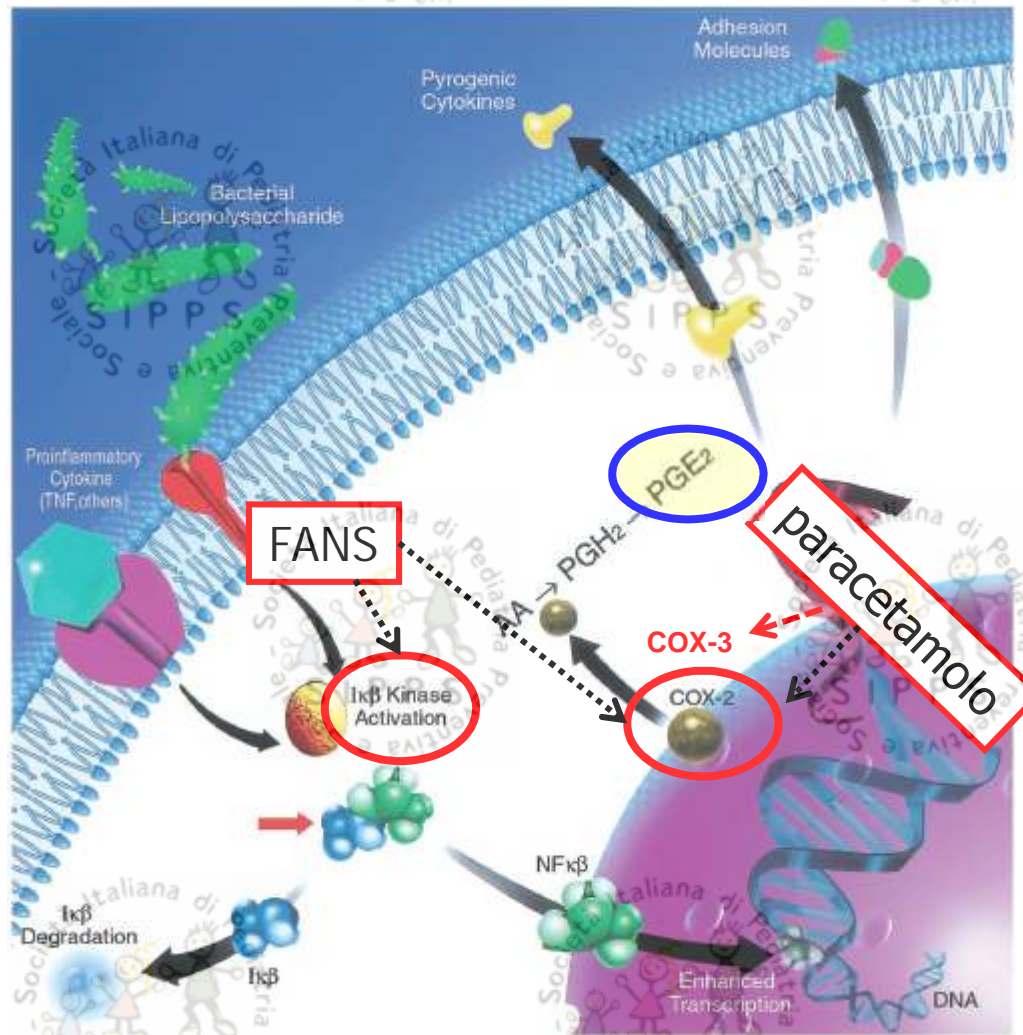
Raccomandazione 14.

L'acido acetilsalicilico non è indicato in età pediatrica per il rischio di sindrome di Reye (livello di prova III; forza della raccomandazione E).

Raccomandazione 15.

I cortisonici non devono essere impiegati come antipiretici per l'elevato rapporto costi/benefici (livello di prova III; forza della raccomandazione E).

come agiscono gli antipiretici?



Aronoff, Am J Med 2001;111:304

attività analgesica, antipiretica e antinfiammatoria di ibuprofene e degli altri FANS avviene principalmente attraverso l'inibizione della COX-2

Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria

Linee Guida della Società Italiana di Pediatria

Raccomandazione 20

Ibuprofene e paracetamolo sono generalmente sicuri ed efficaci se utilizzati a dosaggi corretti

paracetamolo:

10-15/mg/kg/dose
[massimo 1 g/dose]
per 4 o 6 somministrazioni

dosaggio terapeutico massimo:

60-80 mg/kg/die
[massimo 4 g/die]

dosaggio tossico:

> 150 mg/kg in unica dose

ibuprofene:

10 mg/kg/dose
per 3 o 4 somministrazioni

dosaggio terapeutico massimo:

30 mg/kg/die
[massimo 1,2 g/die]

dosaggio tossico:

> 100 mg/kg/die

livello di prova I; forza della raccomandazione A

Paracetamolo Acetaminofene

- Derivato sintetico di p-aminofenolo
- Attività antipiretica e analgesica
- Scarsa attività antiinfiammatoria
- Prontamente assorbito dal tratto gastroenterico
- Picco di concentrazione dopo 30-60 min
- Emivita plasmatica fra 75 min e 3-4 ore (2.5 h)
- Metabolizzato dal fegato
- Elevato indice terapeutico
- Frazionamento ogni 4-6 ore



Febbre e dolore: novità terapeutiche

Definizione
Eziopatogenesi
Aspetti clinici
Come si misura
La terapia

➔ **Ibuprofene vs paracetamolo**

Efficacy and Safety of Acetaminophen vs Ibuprofen for Treating Children's Pain or Fever *A Meta-analysis* David A. Perrott Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:521-526



1078 b; dose singola di paracetamolo [7-15 mg/kg] vs ibuprofene [4-10 mg/kg]

Study Characteristics and Outcomes for Pain Relief, Febrile Temperature Reduction, and Safety

Source	Model	Mean Age, y	% Girls	Dosage, mg/kg		No. of Patients*	
				Acetaminophen	Ibuprofen	Acetaminophen	Ibuprofen
Pain							
McGaw et al, ⁸ 1987	Pain (dental)	14	62	7.5	4	43	41
Moore et al, ²⁶ 1985	Pain (dental)	8	30	10.5	6	11	14
Schachtel and Thoden, ²⁷ 1993	Pain (sore throat)	9	51	15	10	38	39
Overall	NA	NA	NA	NA	NA	92	94
Fever							
Kauffman et al, ⁹ 1992	Fever (trb)	3	NA	12.5	10	51	47
Wilson et al, ¹³ 1991	Fever (trb)	2	46	12	5 or 10	101	105
Wong et al, ¹⁴ 2001							
Walson et al, ²² 1989							
Autret et al, ²⁸ 1994							
McIntyre and Hull, ²⁹ 1996							
Starha et al, ³⁰ 1994	Fever (temp)	6	NA	10	10	26	36
Van Esch et al, ³¹ 1995	Fever (temp)	2	27	10	5	36	34
Vauzelle-Kevroedan et al, ³² 1997							
Walson et al, ³³ 1992							
Overall	NA	NA	NA	NA	NA	539	539
10 mg/kg ibuprofen only**	NA	NA	NA	NA	NA	172	174
Safety only††							
Bertin et al, ¹⁷ 1991	Otitis media	8	44	10	10	78	77
Bertin et al, ¹⁸ 1994	Sore throat	3	56	10	10	73	71
Hämäläinen et al, ¹⁹ 1997	Migraine	11	50	15	10	88	88
Sidiqi et al, ²⁰ 1990	Fever	NA	NA	10	10	121	25
Overall	NA	NA	NA	NA	NA	905††	915††

➔ **IBUPROFENE: + 15 % di bambini senza febbre a 2, 4 e 6 ore**

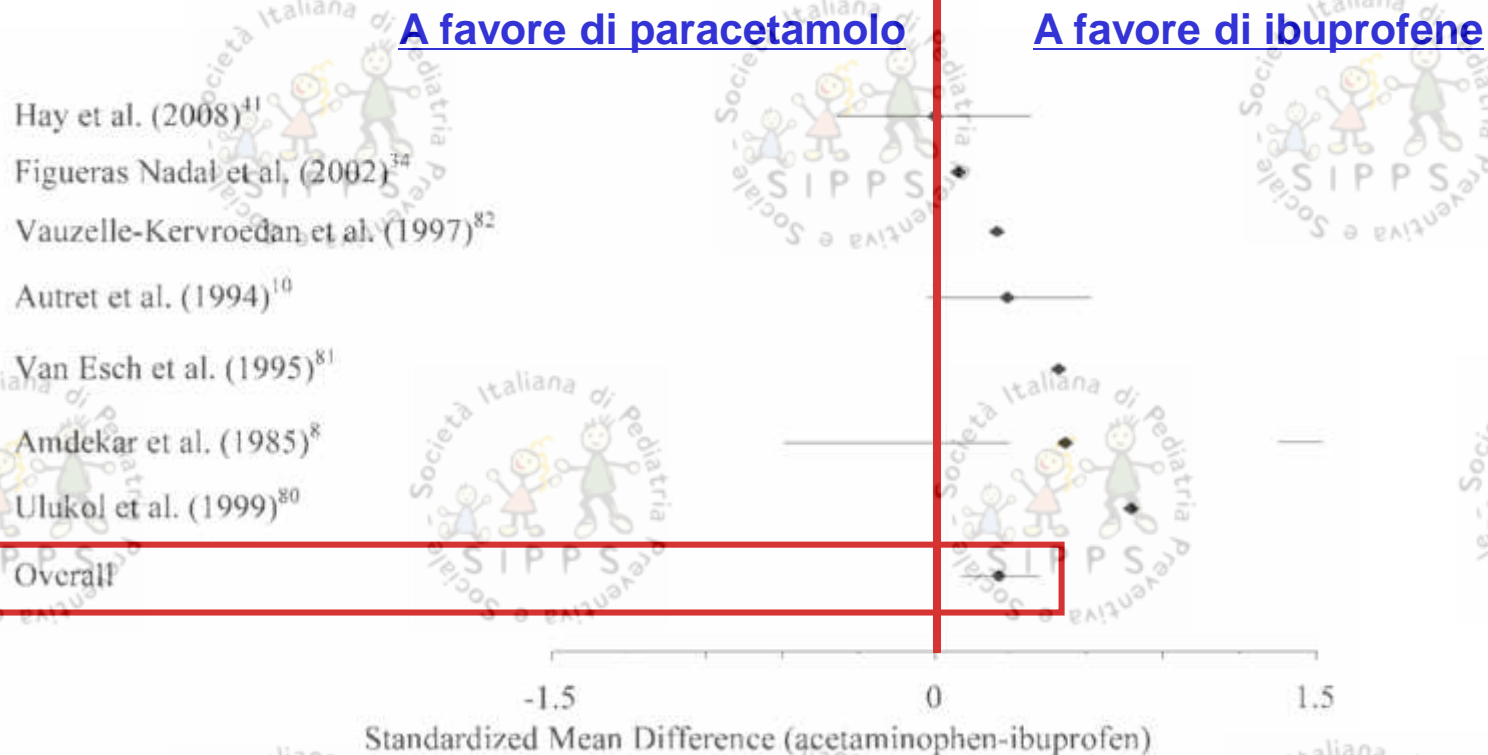
➔ **Questo valore raddoppiava aumentando il dosaggio dell'ibuprofene (10-15 mg/kg)**

➔ **La tollerabilità dei due farmaci era sovrapponibile**

Confronto fra efficacia antipiretica di ibuprofene e paracetamolo in età pediatrica a 4 ore dalla somministrazione



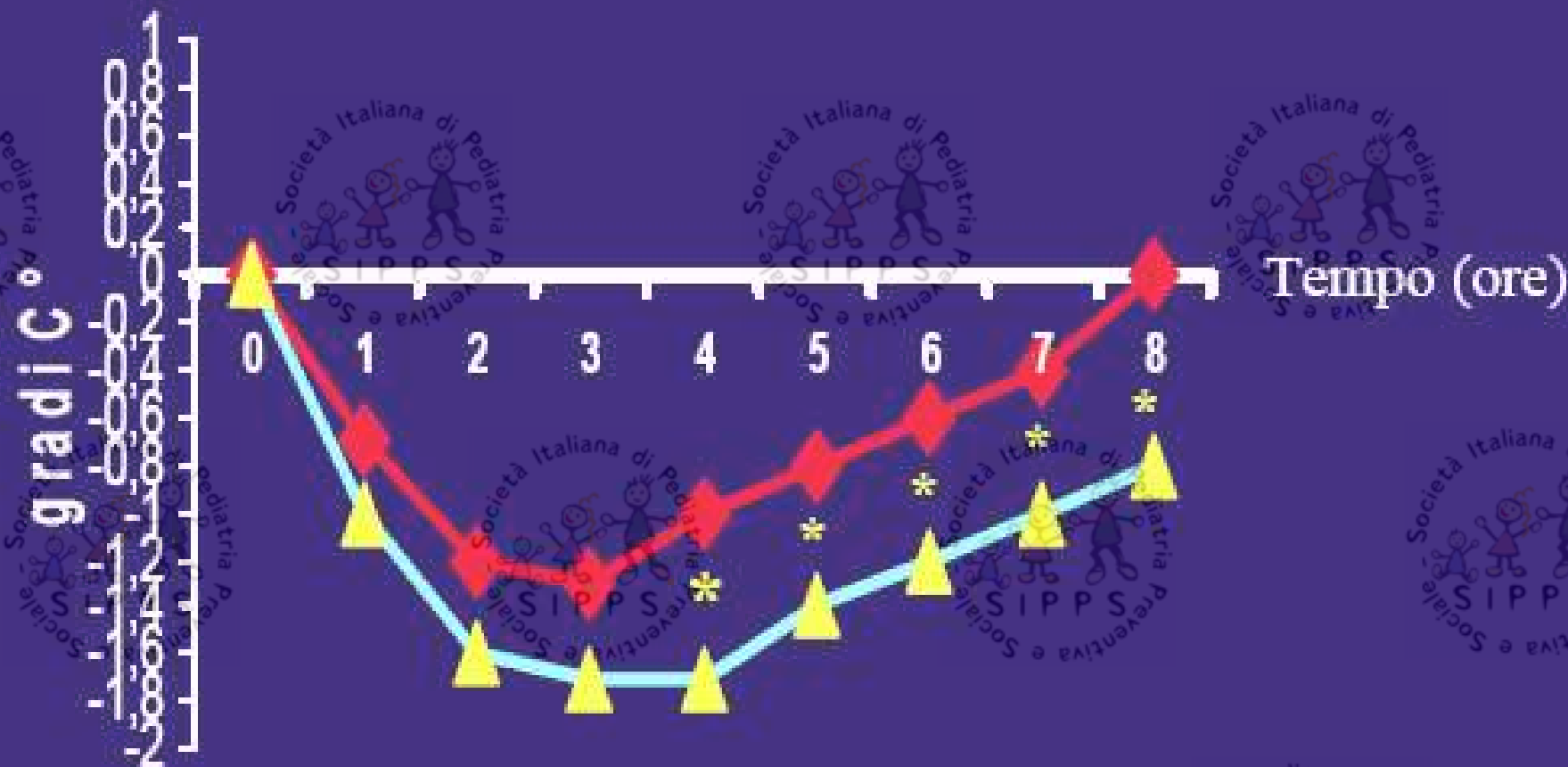
7/30 studi (878 bambini)



SMD: 0.26 (95% IC 0.10 -0.41)

Efficacia comparativa di paracetamolo e ibuprofene

(N= 39 bni, 11m-11a)



—◆— paracetamolo 10-15 mg/kg —▲— ibuprofene 6mg/kg

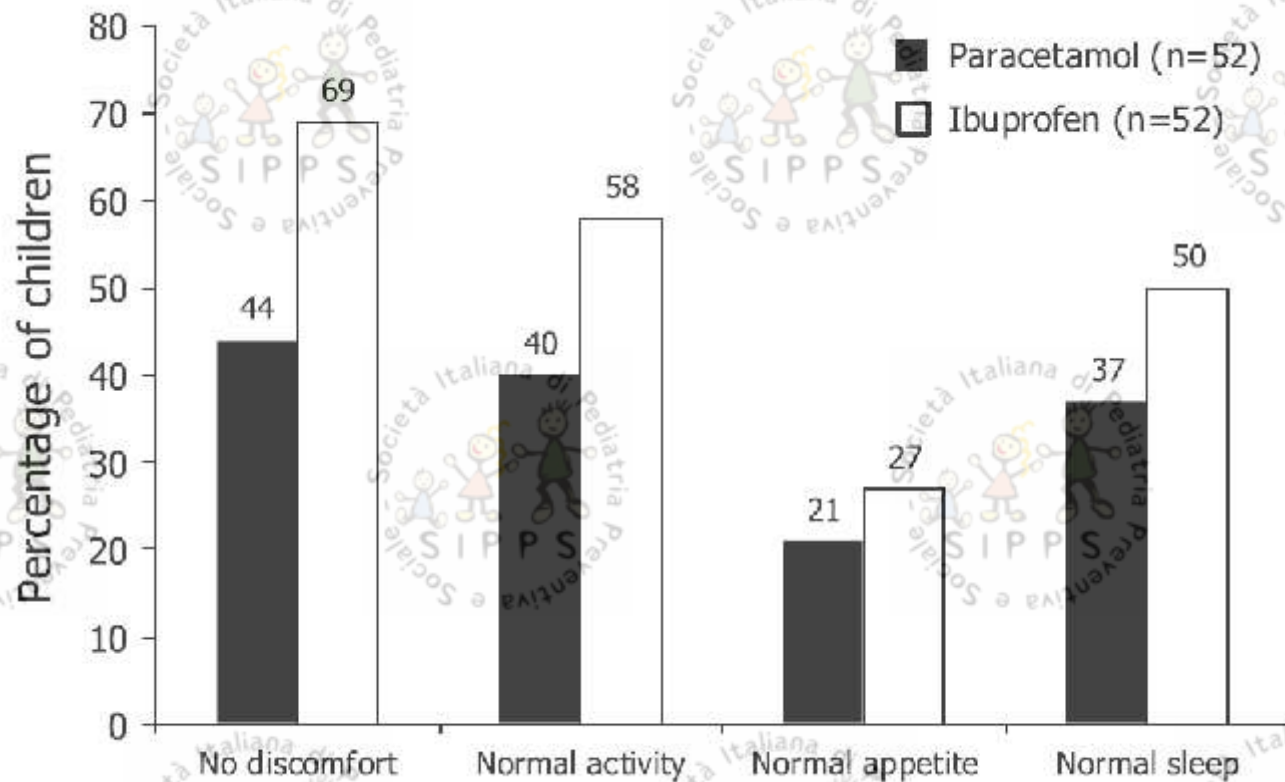
* $p < 0.02$

Kelley MT et al, Clin Pharmacol Ther 1992

A Practical Approach to the Treatment of Low-Risk Childhood Fever

Kanabar D. *Drugs RD* 2014; 14:45–55

ibuprofen appears to have a **more rapid onset** and **longer duration** of effect, and provides more effective relief of fever-associated discomfort compared with paracetamol, particularly in the first 24 hours of the child's illness.



Rapid relief of symptoms is clearly an **important** consideration in feverish children; a child who is comfortable is more likely to **maintain nutrition** and **hydration**, for example. In addition, the longer duration of action of ibuprofen may also **improve sleep** patterns

FEBBRE: efficacia Ibuprofene vs Paracetamolo



- ✓ L'ibuprofene agisce rapidamente in **15 minuti**

Pelen F Ann Pediatr 1998

- ✓ L'ibuprofene ha una azione maggiore del paracetamolo nelle prime **4 ore** dalla somministrazione *Hay AD BMJ 2008*

- ✓ L'ibuprofene ha una durata di azione superiore rispetto al paracetamolo fino a **8 ore** *Kelley MT Clin Pharmacol Ther 1992*



Quindi



Rispetto al paracetamolo, l'ibuprofene ha dimostrato di:

- ➔ avere una **maggiore rapidità di azione**
- ➔ una **superiore durata dell'effetto con il vantaggio di un dosaggio meno frequente**
- ➔ dare un **efficace sollievo dal malessere** associato alla febbre, specialmente nelle prime 24 ore di malattia.



**KEEP
CALM
Two Is Better
Than One**

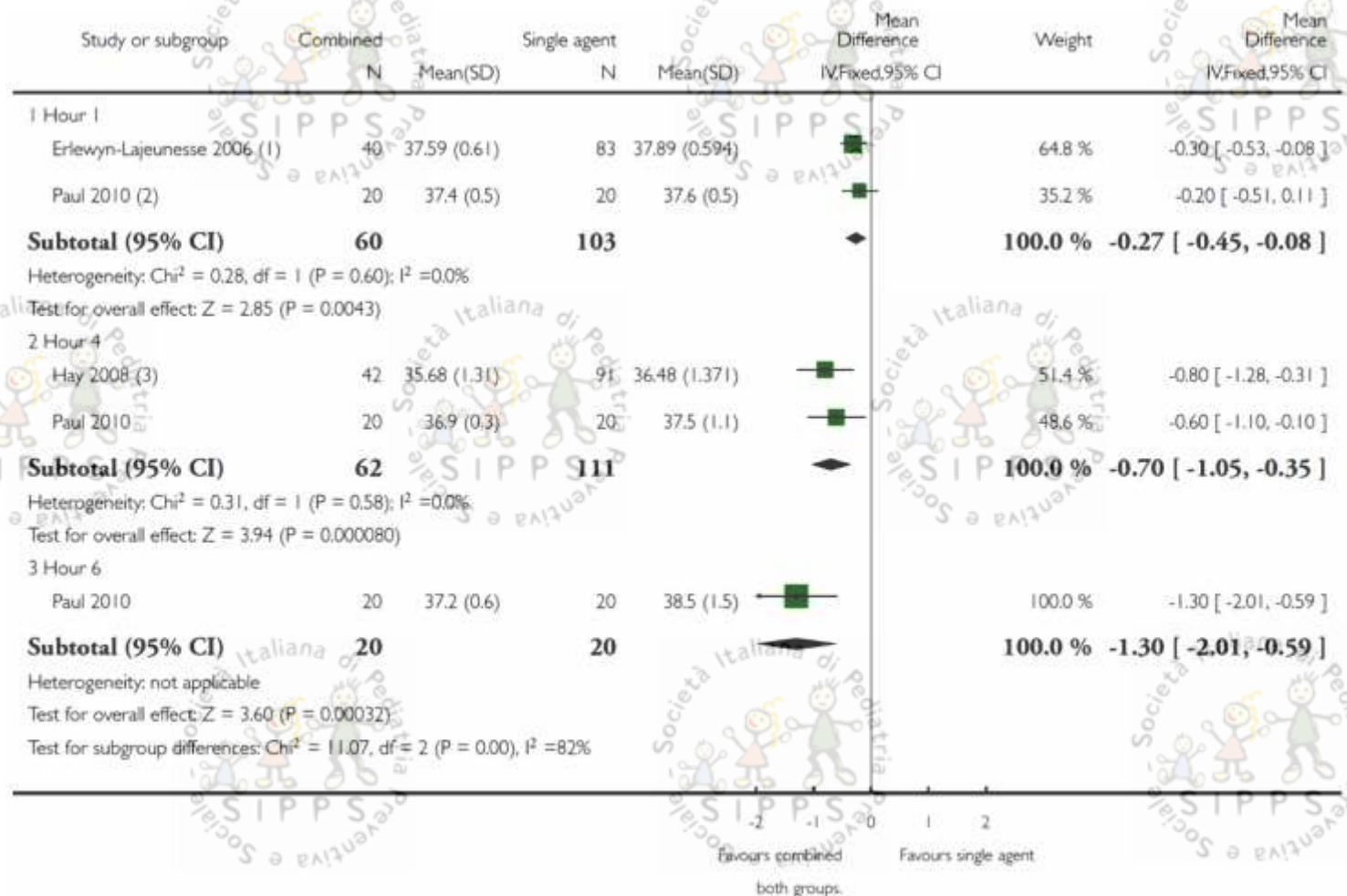


Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children

Wong T. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 30.

Six studies, enrolling 915 participants, are included

Outcome 1 - Mean temperature (°C).

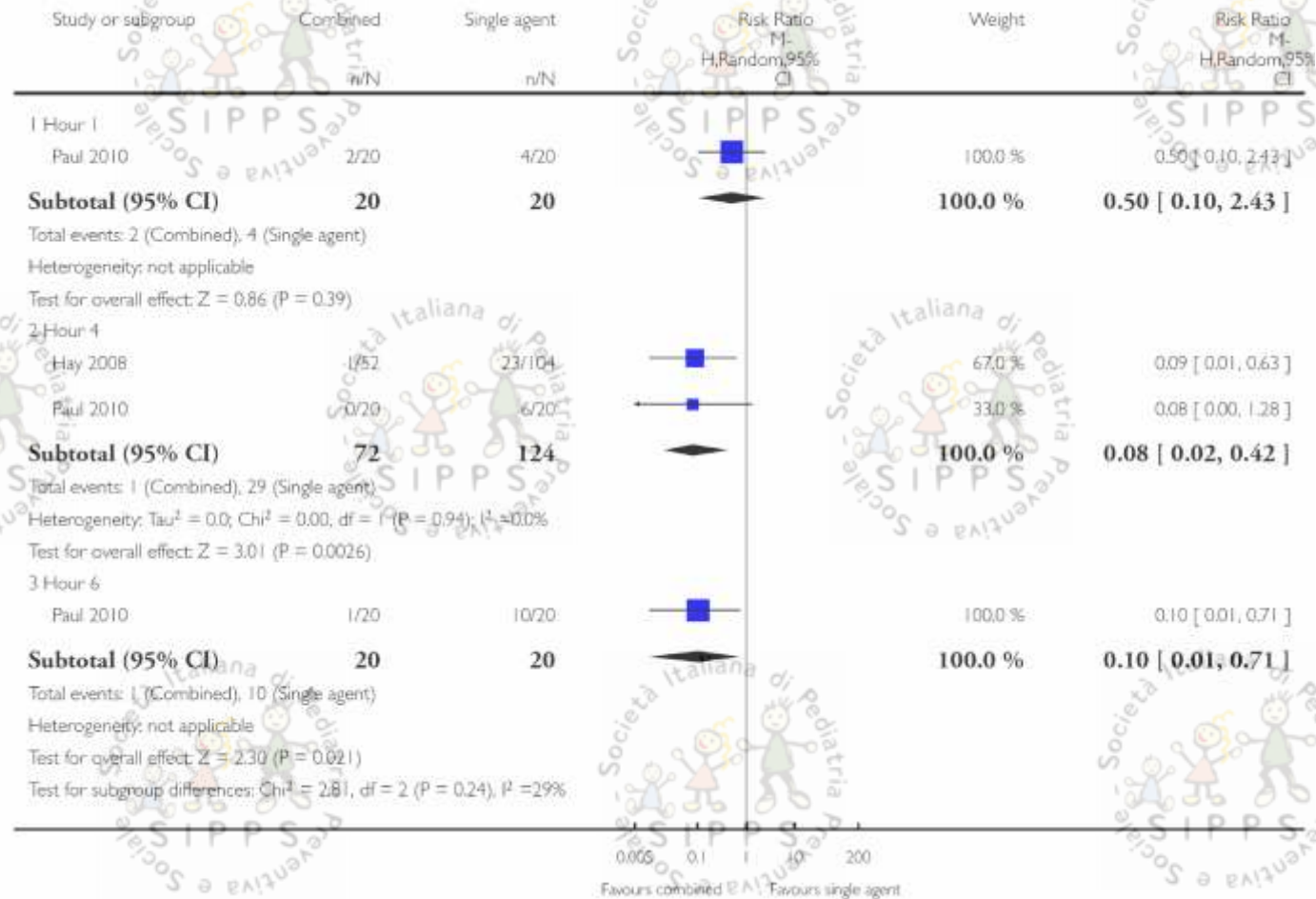


Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children

Wong T. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 30.

Six studies, enrolling 915 participants, are included

Outcome 2: Proportion remaining febrile





Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children

Wong T. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 30.



Six studies, enrolling 915 participants, are included

Main results

Compared to giving a single antipyretic alone, giving combined paracetamol and ibuprofen to febrile children can result in a lower mean temperature at one hour after treatment (MD -0.27 °C). Combined treatment probably also results in a lower mean temperature at 4 hours (MD -0.70 °), and in fewer children remaining or febrile for at least 4h after treatment.

Authors' conclusions

There is some evidence that both alternating and combined antipyretic therapy may be more effective at reducing temperatures than monotherapy alone.

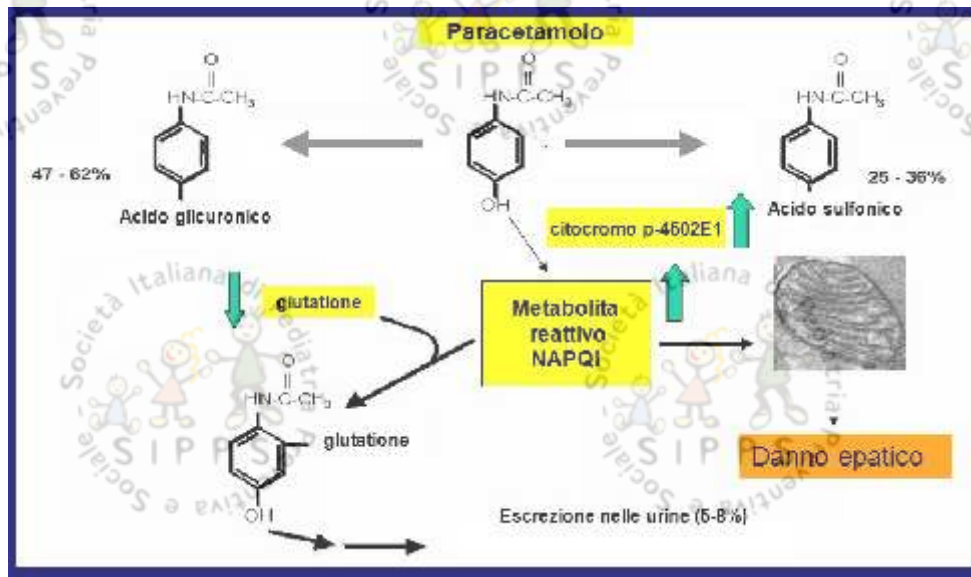
There is insufficient evidence to know which of combined or alternating therapy might be more beneficial.

Diversi studi hanno riportato casi di danno renale acuto in bambini che abbiano ricevuto i due farmaci in regime combinato o alternato.

Zaffanello M. *Acta Paediatr.* 2009;98:903-5.

Yue Z. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:479-82.

I **FANS**, come l'ibuprofene, inibiscono la sintesi di prostaglandine con conseguente riduzione sia della produzione di **glutazione** sia della perfusione renale.



I **metaboliti tossici del paracetamolo sono detossificati** proprio attraverso la coniugazione con il **glutatiene**. **Perciò, in caso di somministrazione combinata degli antipiretici, è possibile che i metaboliti tossici si accumulino nella midollare renale e causino necrosi tubulare.**

Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria

Linee Guida della Società Italiana di Pediatria

raccomandazione 16

i dati in letteratura evidenziano una modesta maggiore efficacia della terapia alternata senza però un particolare beneficio clinico e senza che sia possibile escludere la possibilità di effetti collaterali, sovradosaggio o sottodosaggio, incremento dei costi e rischio di esacerbare la *fever-phobia*

non è raccomandato l'uso combinato o alternato di ibuprofene e paracetamolo

livello di prova VI; forza della raccomandazione D



Febbre e dolore: novità terapeutiche

Definizione

Eziopatogenesi

Aspetti clinici

Come si misura

La terapia

Sibuprofene vs paracetamolo

➔ **La sicurezza**

Sicurezza ibuprofene vs paracetamolo

Due studi randomizzati controllati in bambini febbrili non ricoverati



84.000 bambini dai 6 mesi ai 12 anni *Lesko SM.*
JAMA 1995;273:929-33



27.000 bambini di età < 2 anni
Lesko SM. Pediatrics 1999;104.4.e39

Lesko, 1995

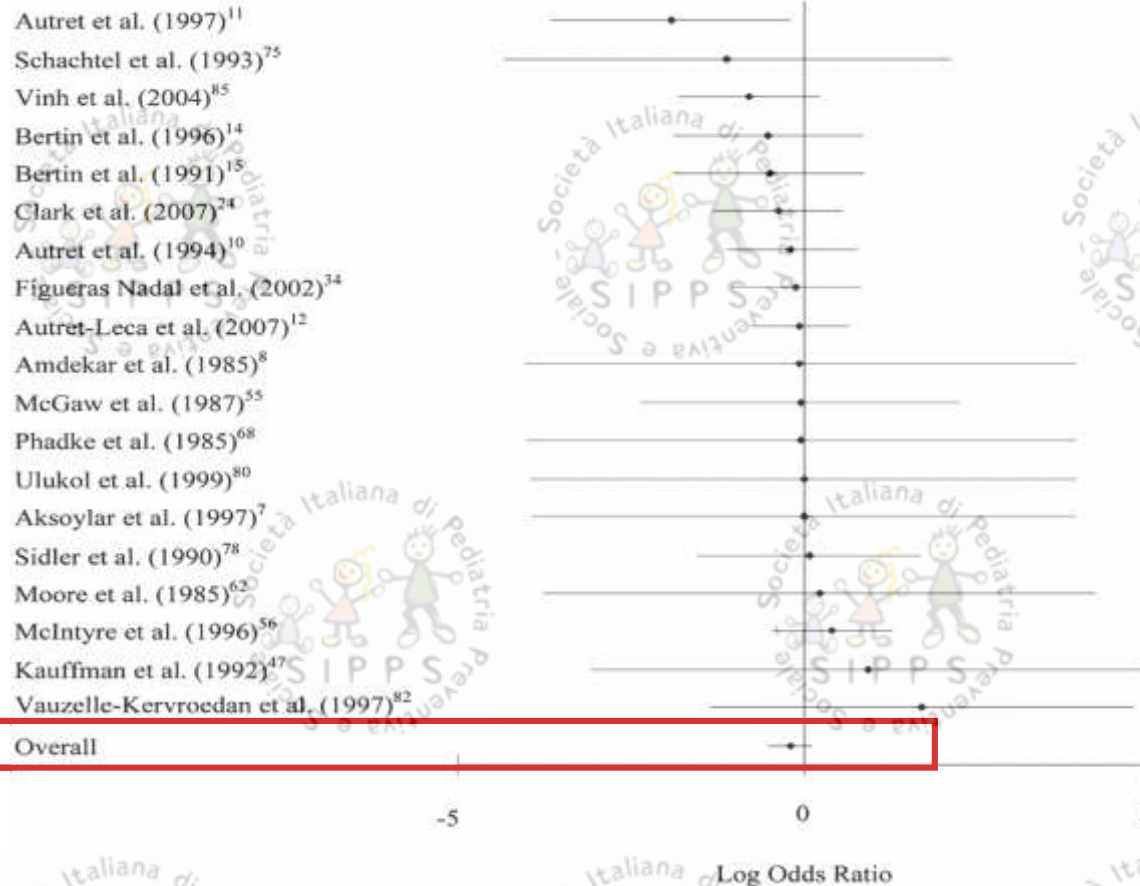
Lesko, 1999

- ospedalizzazione	1.0%	1.4%,
- S. di Reye	0	0
- insufficienza renale acuta	0	0
- anafilassi	0	0
- sanguinamento GI	7.2/100.000*	17/100.000*
	4 casi	3 casi

**non significativo vs. gruppo con paracetamolo*

Efficacy and safety of **ibuprofen** and **acetaminophen** in children and adults: a meta-analysis and qualitative review.

Pierce CA, Voss B. *Ann Pharmacother.* 2010;44(3):489-506



19 RCTs

OR: 0.82 (95% CI 0.60 - 1.12)

Non differenze significative nella percentuale di bambini con 1 o più eventi avversi nei due bracci di trattamento

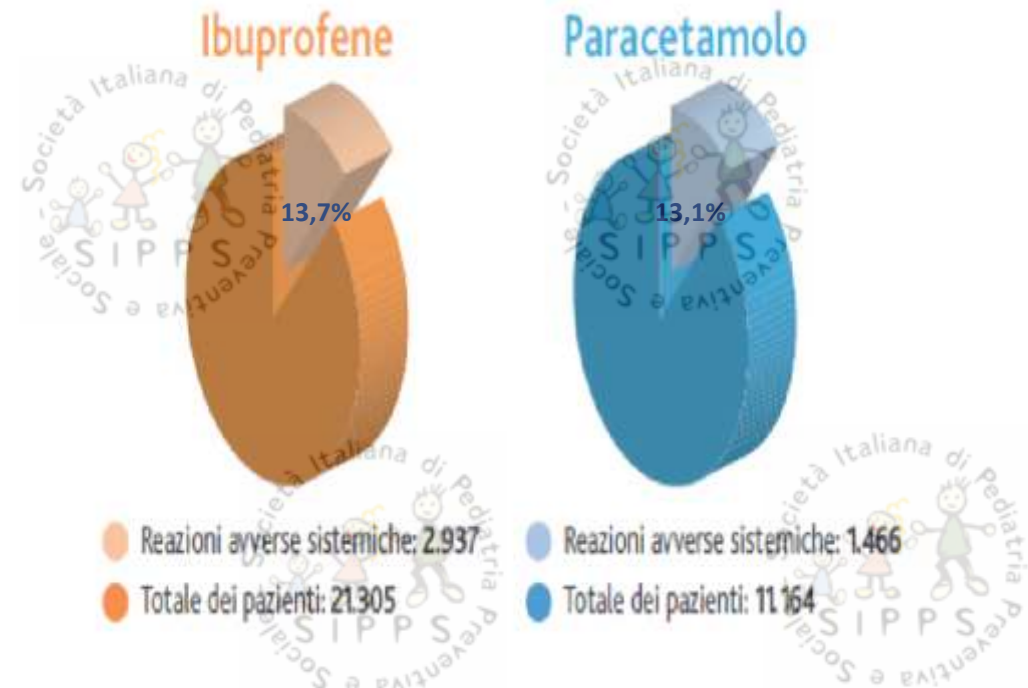
Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever

Southey ER. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2207-22

Meta-analisi di 18 studi condotti su 32.469 pazienti pediatrici, affetti da febbre e/o dolore, sottoposti a terapia con ibuprofene o paracetamolo

Tollerabilità sovrapponibile alle dosi terapeutiche raccomandate

(soprattutto per quanto riguarda sintomi GI, asma e interessamento renale)



Studi condotti complessivamente in oltre 100,000 bambini dimostrano ampiamente come **sia ibuprofene che paracetamolo siano sicuri nel bambino, quando impiegati a dosaggi terapeutici, senza** sostanziali differenze di incidenza di eventi avversi fra i due farmaci



AIFA

*Segnalazione esposizione a
sovradosaggio – 6 febbraio 2007.*

Ogni anno in USA le intossicazioni da antipiretici causano

- accessi in PS 56.000
- ricoveri 26.000
- decessi 458

- assumono anti-piretici
>1/mese 5.000.000

29- 31 gennaio 2007

**17 casi di intossicazione
da paracetamolo**

**tutti in bambini di
età inferiore a 5 anni**

Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age

Bilenko N. Clin Therap 2006;28:783-93

➤ **la metà dei genitori che aveva condotto il figlio ad un pronto soccorso aveva somministrato una dose non corretta di paracetamolo**

- il sottodosaggio è più diffuso del sovradosaggio.

- i bambini **sotto l'anno di vita** sono a rischio maggiore di ricevere dosi errate (RR:1,40; IC95%: 1,06-1,86)

➤ **maggior rischio di sovradosaggio in caso di somministrazione rettale del paracetamolo, in particolare in bambini piccoli per età e peso corporeo.**



Circostanza	Totale esposti	Formulazioni del paracetamolo					Non noto
		Confetti Capsule	Gocce	Sciroppo	Supposte	Preparaz. miste	
Accidentale	143	22	10	33	48	5	25
Errore terapeutico per sovradosaggio	63	2	6	3	40	4	8
per scadenza	5	2	0	1	2	0	0
per via	1	0	0	0	1	0	0
non specificato	4	0	0	0	2	0	2
Totale categoria	73	4	6	4	45	4	10
Incapacità intendere					61.6%		
in sovradosaggio	45	12	2	21	1	1	8
in dose terapeutica	11	2	1	3	2	0	3
non specificato	14	4	1	5	0	0	4
Totale categoria	70	18	4	29	3	1	15
Reazione avversa	56	38	2	0	4	2	10
Intenzionale	3	1	0	0	1	0	1
Non noto	1	1	0	0	0	0	0
Totale	203	62	12	33	53	7	36

La maneggevolezza: Ibuprofene vs Paracetamolo

Ibuprofene

Dose raccomandata:
20-30mg/kg/die suddivisa 3 volte
al giorno ad intervalli di 6-8 ore

Dose sintomi sovradosaggio:
> 400mg/kg/die

Paracetamolo

Dose raccomandata:
40 mg/kg/die suddivisa 4 volte
al giorno ad intervalli di 4-6 ore

Sintomi di sovradosaggio
riscontrati:
> 120 mg/kg/die

da Chiappini E et al 2016

	Dose massima raccomandata per un bambino di 12 kg	Dose cui si possono manifestare i sintomi da sovradosaggio in un bambino di 12 kg
Ibuprofene	360 mg/die	4800 mg/die
Paracetamolo	480 mg/die	1440 mg/die

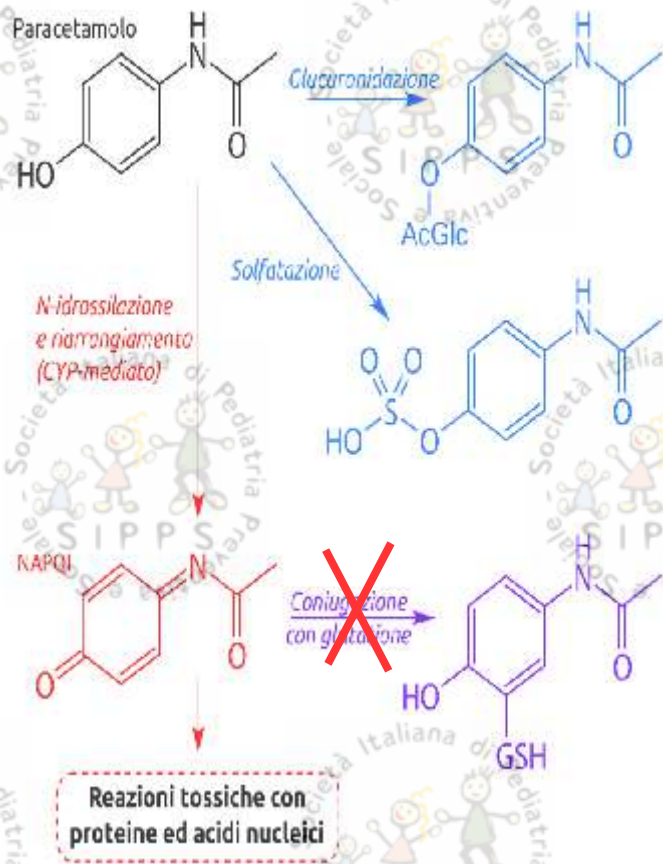
Dose pari a **13,3** volte
il massimo
raccomandato

Dose pari a **3** volte
il massimo
raccomandato

L'ibuprofene risulta più maneggevole di paracetamolo

Epatotossicità indotta da paracetamolo

- Il più temibile effetto collaterale del paracetamolo
- Ad oggi l'intossicazione acuta da paracetamolo è una delle principali cause di intossicazione in età pediatrica in Italia come in altri Paesi occidentali



- ✓ **Insufficienza epatica** da paracetamolo si verifica nei bambini per lo più a causa di **errori terapeutici** quali dosi superiori a 120 mg/kg/die, doppia somministrazione o **somministrazioni troppo frequenti** o somministrazione concomitante di diversi medicinali contenenti paracetamolo
- ✓ **Molti casi di grave epatotossicità nei bambini sono stati attribuiti a tossicità cumulativa** da dosi ripetute piuttosto che ad intossicazione acuta da singola dose eccessiva
- ✓ **Condizioni concomitanti allo stato patologico, come un digiuno, aumentano il rischio di epatotossicità**

Malnutrizione
Digiuno
Disbiosi

Deplezione di glutatiene e aumento del metabolita tossico

da Chiappini E et al 20:

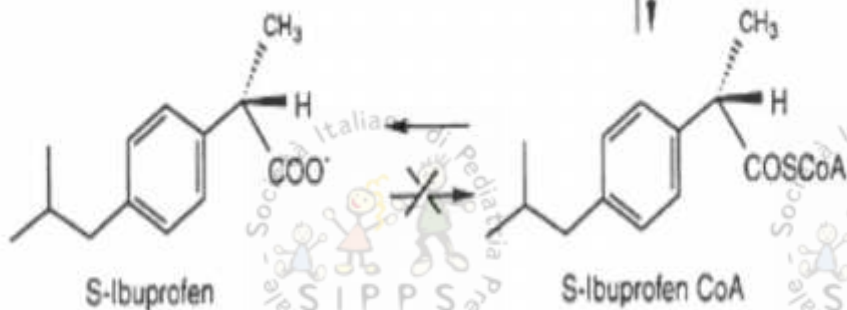
IBUPROFENE E GASTROLESIVITÀ

- Tra i FANS, l'ibuprofene è il primo per la sua attività per la breve emivita del farmaco
- Gli eventi avversi sono infatti descritti come rari
- L'incidenza di ulcera è bassa e paragonabile a quella del paracetamolo

Il farmaco è una miscela racemica di S(+) (attivo e in grado di inibire la sintesi delle prostaglandine deputate alla protezione della mucosa gastrica) e R(-) (non attivo e non in grado di inibire la sintesi delle prostaglandine gastriche). I due isomeri hanno un legame competitivo con la COX1 a livello dello stomaco e delle piastrine nel circolo sanguigno, riducendo quindi l'effetto inibitorio sulla produzione delle prostaglandine fisiologiche che proteggono la mucosa gastrica

Due isomeri dell'ibuprofene

- 50% S (+) attivo
- 50% R (-) inattivo



LEGAME COMPETITIVO
CON LA COX 1

PG e Protezione gastrica

Ibuoprofene e falsi miti

Assunzione di ibuprofene a stomaco pieno o vuoto?

Il cibo rallenta l'assorbimento del farmaco e quindi anche la sua velocità di azione, ritardandone l'effetto terapeutico
Viceversa concentrazioni plasmatiche elevate producono un **solievo più veloce e più duraturo, diminuendo la probabilità di assunzione di una ulteriore dose**



Il bambino con febbre solitamente si alimenta e beve poco

- deplezione delle scorte di glutazione, con conseguente rischio di incrementata epatotossicità in caso di uso di paracetamolo,
- disidratazione con il conseguente rischio di incrementata tossicità da ibuprofene, tuttavia risolvibile reidratando il bambino



L'ibuprofene può essere assunto a stomaco vuoto/a digiuno

Moore r.a. at al *British Journal of Clinical Pharmacology* 2015

Lesko & Mitchell, 1995 e Lesko & Mitchell, 1999

Nessun caso di insufficienza renale acuta osservato in due grandi studi statunitensi includenti rispettivamente 55.785 e 27.065 bambini febbrili trattati con ibuprofene

Ashraf, Ford, Geetha, & Cooper, 1999

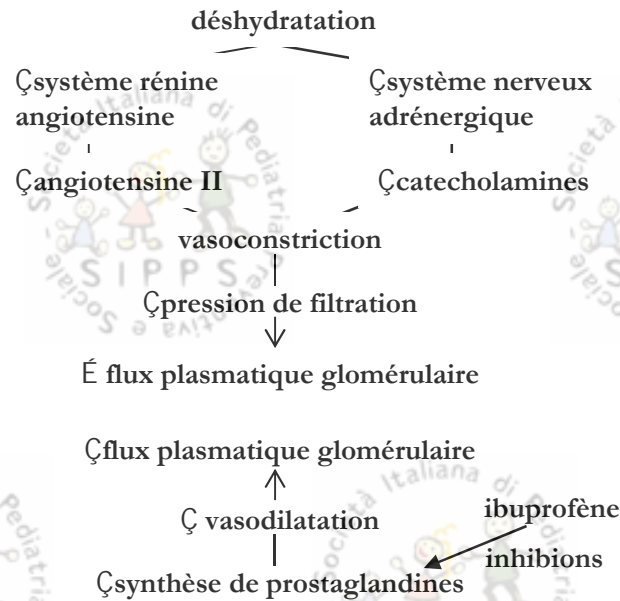
Nessun evento avverso renale riscontrato in una popolazione di oltre 30,000 bambini trattati con ibuprofene o paracetamolo



archives de Société Française de Pédiatrie
pédiatrie de Pédiatrie

Quel Preuve de Sécurité de Ibuprofène dans ses Indications Pédiatriques?

Lery S *et al.* Arch Ped 2007; 14: 477-484





PEDIATRICS

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN

Invasive Group A Streptococcal Infection and Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use Among Children With Primary Varicella

Samuel M. Lesko SM *et al.* Pediatrics 2001; 107: 1108-1115

distribution of mutually exclusive categories of antipyretic use among 52 cases with invasive group A streptococcal infection and 172 controls with uncomplicated varicella

antipyretic use	multivariate OR	95% CL
none	1	-
acetaminophen only	0.94	0.3 - 2.6
ibuprofen only	2.5	0.6 - 11
acetaminophen and ibuprofen	5.6	1.2 - 25.0



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Archives de pédiatrie: 14 (2007) 473-484



<http://dx.doi.org/10.1016/j.annepid.2007.05.003>

Mise au point

Quel niveau de preuve de l'efficacité et de la sécurité de l'ibuprofène dans ses indications pédiatriques ?³²

Ibuprofen in childhood: evidence-based review of efficacy and safety

S. Leroy^a, A. Mosca^a, C. Landre-Peigne^a, M.-A. Cosson^a, G. Pons^{a,b*}

- Zerr DM. *A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella.*

Pediatrics 1999;103:783-90

- Lesko SM. *The safety of ibuprofen suspension in children.*

Int J Clin Pract 2003;135(suppl):50-3

Utilizzo della formulazione più adeguata in base all'età e alle esigenze del paziente pediatrico (0-18 anni)

Bambini fino a 6 anni

Bambini dai 6 a 12 anni

Adolescenti dai 12 anni



Formulazioni
orali liquide

Sono le più appropriate e accettate. Fattori critici sono:

- Palatabilità
- Volume, soprattutto per i bambini più grandi e di peso superiore

Supporte

Indicate in caso di somministrazione orale mal tollerata o in presenza di nausea e/o vomito. Maggiormente accettate nei bambini più giovani

Formulazioni
orali non
liquide

Tra le formulazioni orali, le forme orodisperbili sono pratiche da somministrare. Pertanto risultano la forma di somministrazione di scelta nella fascia adolescenziale



Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria

Linee Guida della Società Italiana di Pediatria



Raccomandazione 17.

Sebbene le formulazioni orale e rettale di paracetamolo, a dosaggi standard, abbiano efficacia antipiretica e sicurezza sovrapponibili, **la somministrazione di paracetamolo per via orale è preferibile in quanto l'assorbimento è più costante ed è possibile maggiore precisione nel dosaggio in base al peso corporeo**

(livello di prova I; forza della raccomandazione A).

Raccomandazione 18.

La via rettale è da valutare solo in presenza di vomito o di altre condizioni che impediscano l'impiego di farmaci per via orale

(livello di prova I; forza della raccomandazione A).

In conclusione...

EFFICACIA

- ❖ La revisione della letteratura sull'uso di ibuprofene a 10 mg/kg e paracetamolo a 15 mg/kg **evidenzia un'efficacia antipiretica quantomeno sovrapponibile**
- ❖ L'ibuprofene ha il vantaggio di:
 - **somministrazioni meno frequenti** (6-8 ore vs. ogni 4-6 ore per paracetamolo)
 - **azione più rapida** (a partire da 15 min. dalla somministrazione) **e duratura** (fino a 8 ore)
 - **più efficace sollievo dal malessere** associato alla febbre rispetto a paracetamolo, specialmente nelle prime 24 ore di malattia

SICUREZZA

- ❖ **Non è stata riscontrata alcuna differenza** statisticamente significativa tra i buprofene e paracetamolo per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi ai dosaggi terapeutici
- ❖ A differenza del paracetamolo, l'ibuprofene non determina accumulo di metaboliti tossici
- ❖ L'ibuprofene non è raccomandato in bambini con varicella o in stato di disidratazione anche se il rischio di danno renale è raro
- ❖ Il rischio gastrointestinale con ibuprofene è basso tale da poter essere assunto a stomaco vuoto
- ❖ L'ibuprofene nella pratica clinica risulta essere più maneggevole del paracetamolo



thanks for your attention...

7° Congresso Pediatria & Innovazione

Giornate di Formazione in Scienze Infermieristiche



Napoli 17-18 Novembre 2017
Hotel Royal Continental

Segreteria Organizzativa
EMEC MEETING&CONSULTING
Via Michele Mercati, 33 - 00197 Roma
Tel. 06 32311320 - Fax 06 32311136
pediatria@innovazioneemec-roma.com
www.emec-roma.com

SAVE THE DATE

