

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VI

Novembre 2003

numero 9

SEMINARI DEGLI SPECIALIZZANDI

I FANS in pediatria: dalla teoria alla pratica

a cura di Tania Gerarduzzi, Elena Neri, Ambra Gagliardo,
Silvia Minisini

DALLA TEORIA...

MECCANISMO D'AZIONE

Agiscono bloccando l'enzima cicloossigenasi (COX), implicato nella sintesi delle prostaglandine (PG) e dei tromboxani. Limitando la produzione di PG ne contrasta gli effetti pro-flogogeni, chemiotattici, sensibilizzanti i recettori del dolore, pirogeni. L'azione sul tromboxano A2 è invece responsabile dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica.

Figura 1. Modalità d'azione dei FANS.

COX-2 SELETTIVITÀ'

La cicloossigenasi esiste in 2 forme: COX-1, espressa costituzionalmente nella maggior parte dei tessuti, particolarmente abbondante nelle piastrine e nella mucosa gastrica ed è la sua inibizione che causa buona parte degli effetti collaterali dei FANS; COX-2, espressa costituzionalmente a livello encefalico e renale ed inducibile dall'infiammazione negli altri tessuti.

I singoli FANS hanno un diverso grado di affinità verso COX-1 e 2 ed è così che se ne spiega la diversa frequenza di effetti collaterali a fronte di una quasi equivalente azione anti-infiammatoria.

Anche se tra le varie molecole di FANS "classici" può esistere comunque un certo grado di selettività (soprattutto pare la nimesulide), i farmaci riconosciuti COX-2 selettivi sono essenzialmente MELOXICAM (Mobic), CELECOXIB (Celebrex, Solexa) e ROFECOXIB (Viox).

Sono farmaci relativamente nuovi e costosi. Non esistono trial controllati nel bambino. Sembrano presentare un'efficacia anti-infiammatoria ed analgesica analoga agli altri FANS. Presentano invece minori effetti collaterali in termini di tossicità gastrica e di prolungamento del tempo di sanguinamento.

KEY MESSAGE: Sono verosimilmente poco utili in pediatria dato che la gastropatia da FANS è in questa età davvero rara.

FARMACOCINETICA ed INTERAZIONI

I FANS sono rapidamente assorbiti per os, raggiungendo un picco ematico dopo 2-3 ore. Presentano un catabolismo epatico e vengono eliminati per via renale.

Interagiscono principalmente con:

- Anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici: ne aumentano il rischio di emorragie
- Antipertensivi (diuretici, beta-bloccanti, captopril): ne determinano un minor effetto ipotensivo
- Altri FANS: ne potenziano gli effetti collaterali
- Diuretici: riducono la diuresi.

EFFETTI COLLATERALI

Sono dovuti a tossicità diretta o all'effetto anti-PG.

Gastrointestinali: anoressia, nausea, diarrea, epigastralgie, ematochezia, ulcere gastro-duodenali. I fattori di rischio per la gastropatia da FANS sono: età avanzata, storia di ulcera, uso concomitante di cortisonici ed anti-coagulanti, malattie sistemiche severe, dosaggi elevati e/o l'associazione di un altro FANS, infezioni da *Helicobacter pylori*, fumo di sigaretta, alcool.

SNC: vertigini, tinniti, ipoacusie in caso di iperdosaggio.

Renali: edemi, ritenzione idrica, ematuria, nefrite allergica, nefropatia da abuso di analgesici.

Pneumologici e respiratori: l'intolleranza all'ASA è presente nel 10%-40% degli asmatici adulti (asma intrinseco e poliposi nasale) ed è rara in età pediatrica. Tali soggetti tollerano paracetamolo, nimesulide e COX-2 selettivi. L'orticaria da aspirina forse è predittiva di orticaria cronica.

Pseudoporfiria: segnalata la comparsa di cicatrici al volto con l'uso, per lo più, di naprossene ed acido niflumico (fotosensibilità?).

QUALI

- SALICILATI: ASA
- DERIVATI DEL PARAMINOFENOLO: paracetamolo
- DERIVATI DELL' ACIDO PROPIONICO: ibuprofene, flurbiprofene, ketoprofene, naprossene
- DERIVATI DELL' ACIDO INDOLACETICO: indometacina, sulindac, tolmentina
- DERIVATI DELL' ACIDO ARILACETICO: diclofenac, ketorolac
- DERIVATI DELL' ACIDO ENOLICO: oxicami - >piroxicam, meloxicam; pirazolidindioni - >fenilbutazone
- SULFANILIDI: nimesulide
- FURANONI DIARIL-SOSTITUITI: rofecoxib
- PIRAZOLI DIARIL-SOSTITUITI: celecoxib

...ALLA PRATICA

1. FANS, febbre e convulsioni febbrili

Fermo restando che la febbre ha un ruolo battericida e virucida estremamente importante, trattare la febbre deve avere come unico obiettivo di fare stare bene un bambino che appare sofferente. La terapia anti-piretica migliora il grado di attività e vigilanza ma non influisce sull'assunzione di liquidi o sul recupero dell'appetito (J Biol Med 1986;59), insomma come dice il Nelson non influisce sul decorso della malattia che la determina.

Quindi il quesito se trattare o meno la febbre rimane senza un'univoca risposta, ma in letteratura per lo più si evince che sia di 38.5-39°C la temperatura sopra cui intervenire con gli anti-piretici.

Categorie di rischio in cui la terapia della febbre deve essere messa in atto quanto prima: bambini affetti da patologie cardio-polmonari croniche, da disturbi metabolici (es. alcune acidosi, organicoacidurie etc.), da alcune malattie neurologiche, bambini con emoglobinopatie (es. anemia falciforme).

Una novità è rappresentata dal nuovo atteggiamento verso i bambini che hanno presentato in precedenza CONVULSIONI FEBBRILI. Le convulsioni derivano dal brusco incremento della temperatura corporea, più che dal raggiungimento di una determinata temperatura. Dato che nel momento in cui ci si rende conto che un bambino ha la febbre tale incremento si è già verificato, ne deriva la relativa inefficacia della profilassi dell'iperpiressia nei pazienti con pregresse convulsioni febbrili. (Arch Dis Child 2003;88:641-2)

KEY MESSAGES:

- dalla diffusione dell'uso del paracetamolo la Sindrome di Reye è circa sparita (da 500 casi/anno a 2 casi/anno; NEJM 1999; 340:1423-4); N.B. gli effetti collaterali del paracetamolo, già rari, sono ancora più rari nei bambini al di sotto dei 6 anni
- l'ibuprofene ha sicuramente pari efficacia di paracetamolo e ASA, nei confronti del paracetamolo ha pari ottima tollerabilità; sembra avere una efficacia maggiore e più duratura se la

temperatura è <38.8°C (J Pediatr 1991;119), è più efficace nei bambini <1 anno (J Pediatr 1992;121), possiede anche un'azione anti-flogistica ed è pertanto utile nelle URI (J Int Med Res 1984;12)

- si raccomanda l'uso di paracetamolo 5-15 mg/kg/dose ogni 4-6 ore oppure di ibuprofene 5-10 mg/kg/dose ogni 6-8 ore; sono utili anche le spugnature d'acqua tiepida (Pediatr Drugs 2001;3:817-58)

- in un bambino con storia di convulsioni febbrili la febbre va trattata come in un altro bambino e deve essere tenuto a disposizione un antiepilettico rettale o per os (diazepam già predosato per via rettale nella preparazione Micronoan, il dosaggio orale è di 0.3 mg/kg); non raccomandata la profilassi antiepilettica prolungata.

2. FANS e dolore

NON E' VERO che: i bambini hanno maggior tolleranza al dolore; i bambini hanno poco o nessun ricordo dell'esperienza dolorosa; i bambini sono più sensibili agli effetti collaterali degli analgesici; i bambini hanno un maggior rischio di assuefazione ai narcotici!

Le PG sensibilizzano i nocicettori a stimoli meccanici e chimici (diminuendo la soglia dei recettori polimodali delle fibre C); l'infiammazione stessa quindi sensibilizza i nocicettori a stimoli usualmente sub-limali. E' in questo meccanismo che intervengono i FANS, agendo soprattutto nel dolore lieve e moderato. Per il dolore più severo invece è necessario utilizzare, senza paura, farmaci oppiacei e affini (Ved. Tabella 2).

L'associazione di FANS ed oppiacei spesso riduce il dosaggio utile di questi ultimi. Molto efficace è l'associazione paracetamolo+codeina.

KEY MESSAGES: paracetamolo (10-15 mg/kg ogni 4-6 ore) ed ibuprofene (5-10 mg/kg ogni 6 ore) hanno pari efficacia analgesica degli altri FANS, a fronte di un ridotto rischio di effetti collaterali.

3. FANS e artrite giovanile idiopatica

Nel 30-50% dei pazienti il solo FANS è SUFFICIENTE a controllare l'artrite (Tabelle 3,4,5).

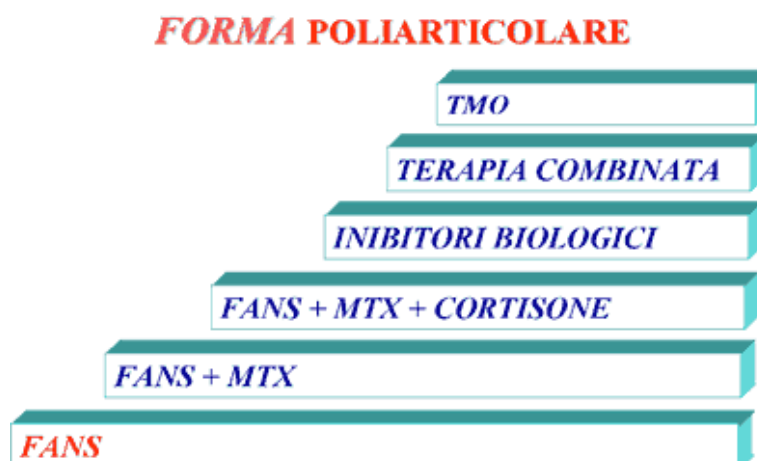
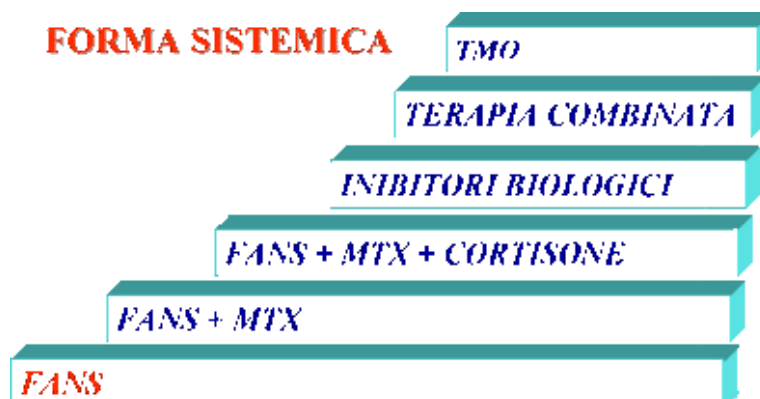


Tabella 3. La scaletta terapeutica nella JIA oligoarticolare.

Tabella 4. La scaletta terapeutica nella JIA poliarticolare.**Tabella 5. La scaletta terapeutica nella JIA sistemica.**

KEY MESSAGES: Ricordiamo il paradosso di Hutchinson (CI Rheum Dis 1984) per l'uso dei FANS nell'artrite reumatoide giovanile: "Il solo modo corretto di usare i FANS per un singolo paziente è di provarli in successione uno dopo l'altro. Il 50% dei soggetti non risponde ad un primo FANS; di questi il 50% di nuovo non risponde ad un secondo FANS." I FANS sono solo sintomatici e non modificano la storia naturale della malattia; sono fondamentali per ridurre il dolore, permettere l'esecuzione della FKT e mantenere la funzionalità articolare.

4. Eemicrania, coliche ed affini

La colica renale è rara nell'infanzia, legata a calcolosi urinaria o altra pat. renale ematurica (tumore, trauma, necrosi papillare, idronefrosi). Classicamente viene trattata con indometacina ed iperidratazione.

Nell'adulto si segnala la particolare efficacia di piroxicam (40 mg i.m.), chetorolac (30 mg i.m.) e diclofenac (75 mg i.m.). (Eur J Clin Pharmacol, 1998;54:455-8) (Eur J Med Res, 1999; 4: 23-6)

La misura del calcolo ($</> 6$ mm) è il fattore prognostico principale nella risposta alla terapia analgesica (Eur J Med Res 2002; 9:135-9).

Eemicrania/cefalea interessano fino al 25% dei bambini (anche solo saltuariamente). Nell'infanzia sono frequenti i cosiddetti equivalenti emicranici:

- - vertigine parossistica benigna
- - sindrome periodica (DAR e vomito acetone-mico)
- - torcicollo parossistico benigno
- - emiplegia alternante del lattante

Esistono pochi studi clinici controllati per il trattamento della cefalea in età pediatrica (0-12 aa):

- ibuprofene sosp. in singola dose (7,5 mg/Kg) x os è efficace nel trattamento della cefalea (particolarmente nei b.maschi) ed è ben tollerato (Headache 2002;42: 780-6)

- il chetoprofene a 25 mg in singola dose dà più rapidamente sollievo del paracetamolo (Headache 1998;38:579-89), mentre sia a 75 che a 150 mg è efficace come lo zolmitriptan nel-

l'attacco di cefalea nei bambini ed è ben tollerato (Neurology 2002;58:1660-5)

- i FANS (paracetamolo ed ibuprofene) sono usati nell'attacco lieve-moderato; negli attacchi moderati-severi il FANS si associa con antiemetici (es. Aspirina + Plasil=sumatriptan).

La dismenorrea è motivo frequente di utilizzo dei FANS come analgesici. 2/3 delle teen-agers americane soffrono di dolori mestruali crampiformi (10% assente a scuola).

La dismenorrea primitiva, cioè in assenza di condizioni patologiche pelviche, è la forma più comune. Deriva dal rilascio di PGE2 e PGF2 endometriali, che determinano contrazione del miometrio e quindi dolore.

La dismenorrea secondaria deriva da anomalie strutturali di utero o cervice (corpi estranei, endometriosi, endometrite).

I FANS, inibendo la sintesi di PG, danno beneficio se somministrati il giorno prima delle mestruazioni (raramente sono necessari dopo il primo giorno).

5. ASA quando e sindrome di Reye

Nel Reumatismo Articolare Acuto il farmaco di prima scelta resta l' ASA a 80-100 mg/kg/die in 4 dosi, fino a normalizzazione indici di flogosi. Nella cardite la raccomandazione è di utilizzarlo per 12 settimane.

I livelli sierici terapeutici dell'ASA sono 15-30 mg/ml. NB LIMITE DI SICUREZZA = 100 mg/kg

DOSAGGI ELEVATI (> 25 mg/dl) _ SALICILISMO (nausea, vomito, letargia, tinnito, sordità, cefalea _ tachicardia, tachipnea, agitazione, acidosi metabolica, alcalosi respiratoria _ iperpiressia, convulsioni, coma)

CONTROINDICAZIONI: varicella, influenza (per la sindrome di Reye); linfomi, gotta (per l'effetto urico-ritentore)

La SINDROME DI REYE è un'encefalopatia acuta con deficit della funzionalità epatica conseguente ad infezioni delle alte vie respiratorie o varicella ed ASSOCIATA all'assunzione di ASA (BMJ 2001;322:1591-2)

Deriva da un difetto, altrimenti inespresso, del metabolismo mitocondriale.

Sintomi: - vomito protratto, delirio, letargia, convulsioni _ coma (ipertens. endocranica)

- _ transaminasi, CPK, LDH e NH₃
- _ protrombina e glucosio

1986: ASPIRINA viene controindicata nei bambini <12 anni (BMJ 1986;292:1543-4)

2002: la controindicazione viene estesa ai <16 anni! (BMJ 2002;325:988)

6. FANS come anti-aggreganti

L'uso dell'ASA nella PROFILASSI ANTI-TROMBOTICA prevede la dose di 5-10 mg/Kg/die in monodose in:

- - pazienti a rischio di eventi aterotrombotici (Emerg Med Clin North Am 2002;20:671-85)(Clin Rheumatol 2002;21:345-6)
- - pazienti affetti da sindrome antifosfolipidica (Semin Arthritis Rheum 1999; 29:182-90)
- - portatori di by-pass (J Rheumatol 1995;22:2103-13)
- N.B. La somministrazione, a parità di dose, ogni giorno vs. ogni 3 giorni diminuisce la tossicità e ha pari efficacia! (Clin Appl Thromb Hemost 2001; 7:53-7)
- La dose di 50-100 mg/kg in 4 dosi va somministrata nella fase acuta di:
- - malattia di Kawasaki
- - trombosi venosa superficiale
- - policitemia vera (case report)

Nella Kawasaki l'ASA ha 2 funzioni: nella fase acuta a dosi antinfiammatorie (80-100 mg/kg/die in 4 dosi) fino alla defervescenza della febbre e a PLT >400.000; poi a dosi antiaggreganti (3-5 mg/kg/die in 1 dose) a lungo termine, fino a che le lesioni cardiache non siano risolte (2-4% anomalie coronariche con IVIG (Curr Rheumatol Rep 2000;2:324-9);7,5% anomalie coronariche con sola ASA (Clin Exp Rheumatol 2002;20:421-6)) ->per un minimo di 6 settimane, fino a tutta la vita (Arch Dis Child 2002; 86: 286-290).

7. Dotto di Botallo

Durante la vita fetale la maggior parte del sangue arterioso polmonare viene deviato attraverso il dotto arterioso (di Botallo) nell'aorta. La chiusura funzionale del dotto normalmente si verifica subito dopo la nascita. Se il dotto rimane pervio quando la resistenza vascolare polmonare diminuisce, il sangue aortico viene deviato nell'arteria polmonare. Quando un neonato a termine presenta una pervietà del dotto di Botallo (PDA), si riscontra sia un deficit della tonaca endoteliale mucosa che di quella muscolare media del dotto; nel prematuro con PDA invece l'anatomia del dotto è normale-> la PDA deriva dall'ipossia intrauterina fisiologica e dall'immaturità. Una PDA nel neonato a termine che perduri oltre le prime settimane di vita difficilmente si risolverà senza chirurgia, mentre nel pretermine la chiusura del dotto di Botallo avverrà spontaneamente o sarà facilmente favorita dall'intervento farmacologico. Esistono due opzioni terapeutiche:

INDOMETACINA

-> come PROFILASSI nel neonato di PN<1250gr a 0.1 mg/kg x1 ogni gg.per 6 gg.

-> nel neonato SINTOMATICO: se < 48h di vita 0,2mg/kg prima dose e poi 0,1mg/kg per altre due dosi in 24-48h; se 2-7 gg di vita 0,2 mg/kg per tre dosi in 36h-3 gg ; se > 7 gg di vita 0,2 mg/kg prima dose e poi 0,25 mg/kg per altre due dosi in 24-48h.

MA il 20-30% fallisce e c'è un minimo rischio di effetti collaterali (effetti renali, sanguinamenti intestinali, NEC).

IBUPROFENE

Acta Ped 2000;89:1369-74 ->80 pretermine< 34 sett.: 40 neonati hanno ricevuto profilassi entro le prime 48 h, 40 trattamento sintomatico (ECO); 10 mg/kg prima dose e poi 5 mg/kg a 24 e 48 h â€; pari efficacia nei 2 gruppi, nessuna NEC.

8. Altri usi: cheratolitici, FC, polipi adenomatosi del colon

Azione antinfiammatoria polmonare in FC con ibuprofene a 20-30 mg/kg/die (Ther Drug Monit 2002;24:315-21) (Ped Drugs 2002; 4:381-9).

Farmaco	Principali formulazioni	Dose	Intervallo	Dose massima al giorno	Antagonista / antidoto	Effetti collaterali	Commento
Paracetamolo	Chloralpirina Scir. 2.4% Gtt. 10% (1 gtt=5mg) Cpr 500 mg Flashtab 250-500mg Supp. 125-250-500-1000 mg Efferalgan Con codeina: Tachidol Lonarid CoEfferalgan	10-15 mg/kg p.o. / p.r. se >60kg 650 mg p.o.	4-6 ore	75mg/kg (4 gr. se>60kg)	Acetilcisteina	Come i FANS. Epatotossicità, nefrotossicità, rash cutanei rari, casi isolati di neutropenia-pancitopenia-metHb	E' l'antipiretico più usato ed "innocuo", a fronte di un'assente effetto antiflogistico. L'associazione con codeina ne potenzia l'effetto analgesico.
Ibuprofene	Nureflex Sosp. Bamb. Brufen Cpr.400-600 mg Bust. 600 mg Supp. 600 mg Crema 10%	6-10 mg/kg p.o.	6 ore	40mg/kg (2,4 gr. se>60kg)		Come i FANS. Visione offuscata, diplopia.	E' considerato il più sicuro tra i FANS, ottimo analgesico ed antipiretico. Si concentra molto bene a livello delle membrane sinoviali. Sembra aumentare il rischio di fascite streptococcica in corso di varicella e sindrome da shock tossico. Suo analogo è il flurbiprofene (Froben).
Chetorolaco	Coradol Fiale EV 30 mg Fiale IM EV 10 mg Supp. 30 mg Cpr. Riv 10 mg Gtt. 2%	0.5 mg/kg e.v. 0.25-1 mg/kg/die p.o. se > 60 kg 10 mg p.o. 30 mg e.v. 0.17-0.21 mg/kg/h	6 ore infusione continua	L'uso non dovrebbe superare i 5 giorni.		Come i FANS.	E' considerato un potente antidolorifico, soprattutto nel post-operatorio. Particolarmente efficace l'infusione continua.

Tramadol	Contramal Gtt. 10% (1gtt=2.5 mg) Cpr. 100-150-200 mg Cps. 50 mg Supp. 100 mg Fiale 50-100 mg	1-2 mg/kg p.o. se >50kg 50-100 mg/dose 300 mg in 500 cc SG/ 24h	6 ore infusione continua			Vertigini, nausea, vomito, sedazione, secchezza delle fauci, convulsioni	Agisce con azione diretta sui recettori mu per gli oppiacei e modulando il sistema monoaminergico. Induce minore depressione respiratoria rispetto agli oppioidi, mentre non ha proprio effetti su emodinamica e apparato gastrointestinale. Non determina tolleranza né dipendenza. Ufficialmente non indicato nei bambini.
Codeina	Codeina Cpr. 30 mg Con paracetamolo: Tachidol Lonarid CoEfferalgan	0.5-1 mg/kg p.o. se >50kg 30-60 mg p.o.	3-4 ore	240 mg		Depressione del centro del respiro.	Anche inibitore centrale della tosse. Ha attività analgesica pari al 25% di quella della morfina, rispetto alla quale provoca meno frequentemente effetti collaterali. L'aumento della dose non determina maggior efficacia. Piuttosto è utile l'associazione con i FANS nel potenziare l'azione. Da sola pare meno efficace del chetorolac.
Fentanyl	Fentanest Fiale IM EV 0.5 mg	0.5-1 mcg/kg e.v. se >50kg 25-50 mcg 0.5-2 mcg/kg/h e.v.	4-8 ore inf. continua		Naloxone	Rigidità della parete toracica, depressione del centro del respiro. Clearance rallentata dopo chirurgia addominale neonatale.	Per lo più utilizzato come sedativo analgesico per procedure associate a dolore moderato/severo o nel post-chirurgico in infusione; la recente formulazione transmurale orale permette analgesia rapida in pazienti senza accesso venoso; la nuova formulazione transdermica è utile nel paziente oncologico. Molto usato nel neonato.
Meperidina	Meperidina Fiale IM EV 100 mg	0.8-1 mg/kg e.v. se >50kg 50-75 mg e.v. 2-3 mg/kg p.o. se >50kg 100-150 mg p.o.	2-3 ore 3-4 ore			Disforia, convulsioni	A basse dosi è utile nel trattamento dei tremori postoperatori o della rigidità dopo le infusioni di amfotericina B, ma ha maggiori effetti collaterali e minore efficacia analgesica rispetto alla morfina.
Morfina	Morfina cloridrato galenico Fiale 10-20 mg	0.1 mg/kg e.v. se >50kg 5-8 mg 0.03-0.06 mg/kg/h 0.3-0.6 mg/kg p.o. se >50kg 15-20 mg	2-4 ore inf. continua 3-4 ore			Depressione del centro del respiro, soprattutto nei neonati e nei pazienti con patologia respiratoria cronica. Attenzione a ipotensione e broncospasmo.	E' più efficace sul dolore sordo e continuo che sul dolore acuto ed intermittente.
Morfina	Morfina						

Fiale 10-20 mg

0.1 mg/kg

e.v.

se >50kg

5-8 mg

0.03-0.06 mg/kg/h

0.3-0.6 mg/kg

p.o.

se >50kg

15-20 mg

2-4 ore

inf. continua

3-4 ore

Depressione del centro del respiro, soprattutto nei neonati e nei pazienti con patologia respiratoria cronica. Attenzione a ipotensione e broncospasmo.

E' più efficace sul dolore sordo e continuo che sul dolore acuto ed intermittente.

Tabella 2. I farmaci del dolore nel bambino. (Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. NEJM 2002;347:1094-1103) (Krauss B, Green SM. Sedation and analgesia for procedures in children. NEJM 2000;342:938-945.)