

**FANS e PARACETAMOLO**  
Valutazioni  
multidisciplinari  
sull'appropriatezza  
terapeutica e sulle  
implicazioni di utilizzo.

**Antinfiammatori ed  
infezioni in Pediatria:  
dal ruolo positivo  
dell'infiammazione alle  
sovra-infezioni batteriche**

**Massimo Resti**

Meyer  
Firenze



# Dichiarazione Autocertificazione Docente / Relatore Assenza Conflitto di Interesse

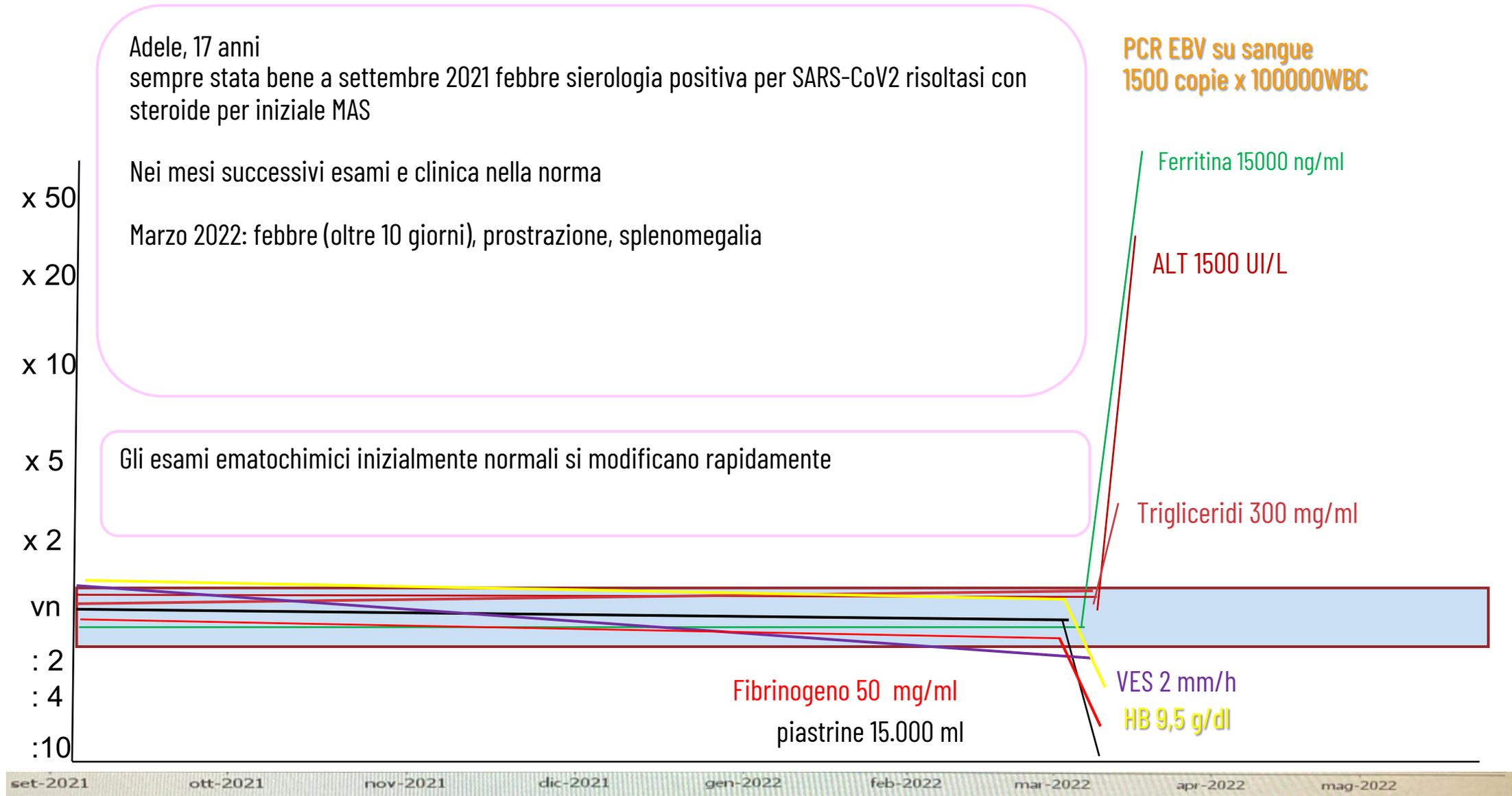
Il sottoscritto Dr Resti Massimo in qualità di relatore ai sensi dell'art 76, comma 4, dell'Accordo Stato-Regione del 02.02.2017 e del paragrafo 4.5 del Manuale Nazionale di accreditamento per l'erogazione di eventi ECM

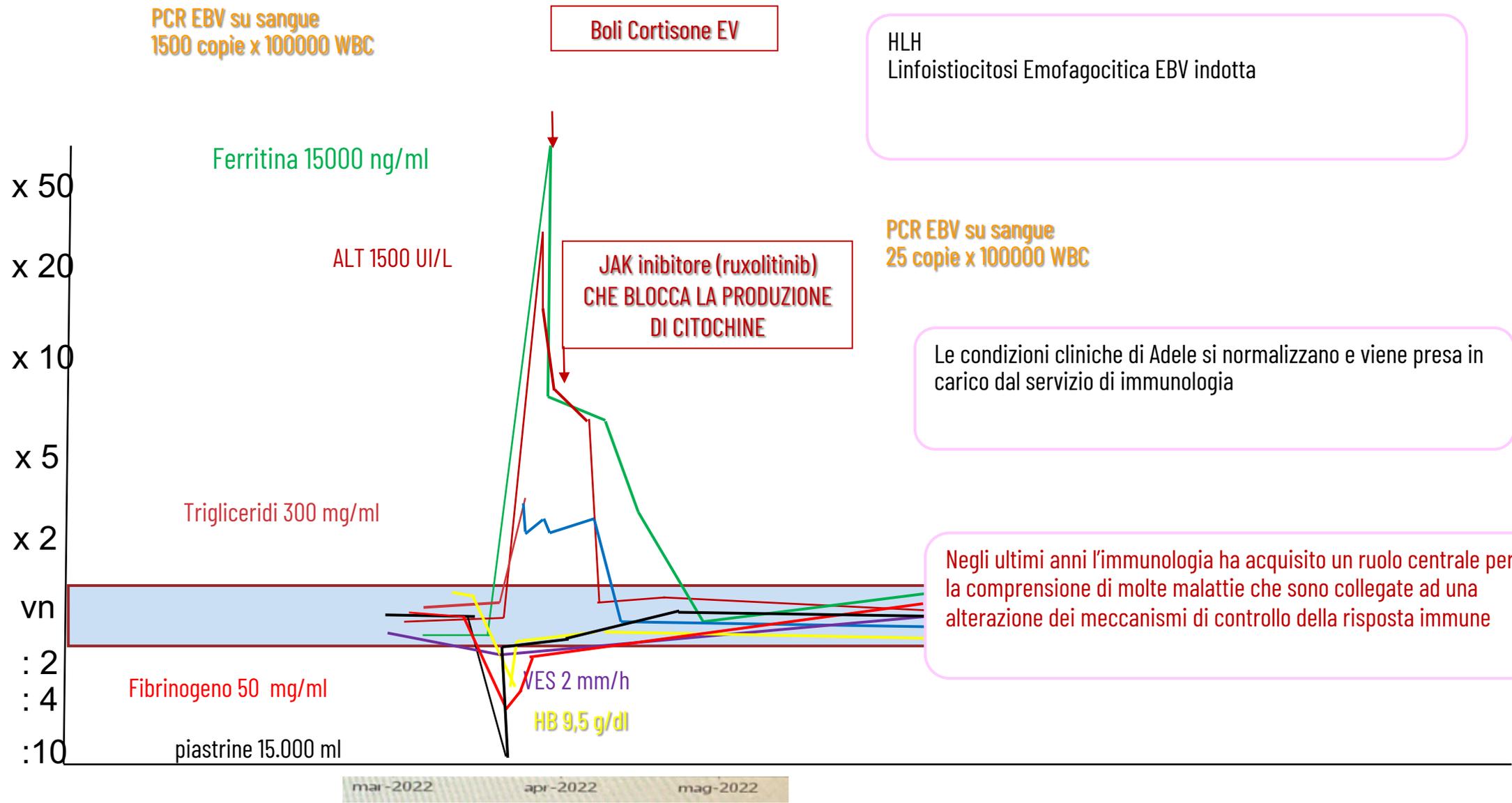
DICHIARA

Che negli ultimi due anni ha avuto rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.

Eurospital  
Sanofi  
Angelini

Faught et al. J Clin Pharmacol 2015;80:901-919.





La linfoistocitosi emofagocitica non è una singola patologia, ma una sindrome clinica **che può essere scatenata da multiple condizioni sottostanti**, che sono responsabili del fenotipo clinico infiammatorio

Rappresenta un' emergenza clinica rilevante, **spesso misconosciuta, la sua precoce identificazione è cruciale per instaurare un adeguato trattamento, i segni clinici sono: febbre elevata, malessere, prostrazione**

E le alterazioni ematochimiche sono:

FERRITINA ↑ ↑ ↑

TRIGLICERIDI ↑ ↑ ↑

TRANSAMINASI ↑ ↑

CITOCHINE ↑ ↑ ↑

VES ↓ ↓ ↓

FIBRINOGENO ↓ ↓ ↓

PLT ↓ ↓

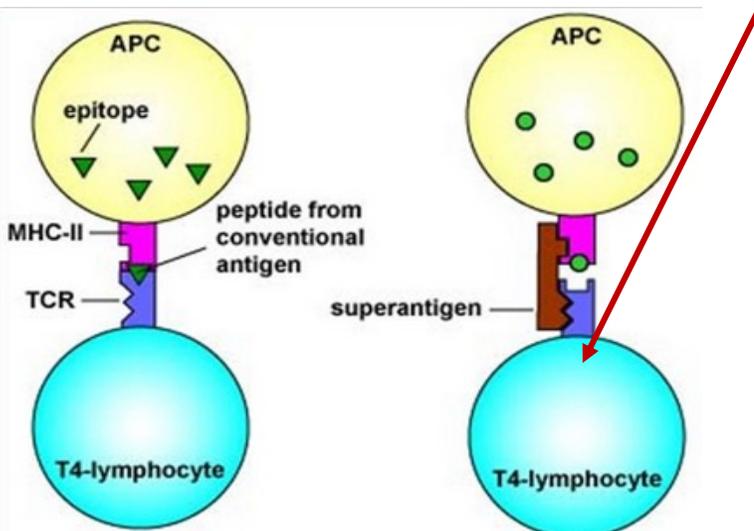
EMOGLOBINA ↓ ↓

Malattia della «frustrazione immunologica» Non riesco e pertanto mi arrabbio si ha una «infiammazione» non finalizzata alla guarigione

## Un' altra risposta immunitaria non finalizzata alla guarigione è quella indotta da superantigeni che coinvolgono sia il sistema immunitario innato che quello adattativo

I superantigeni sono proteine in grado di provocare autonomamente una risposta immune eccessiva. Quelli più noti sono: la tossina-1 dello *Staphylococcus aureus* che induce shock tossico (TSST-1) o la esotossina pirogena dello *Streptococcus pyogenes*, ma anche alcuni antigeni di virus come EBV e Covid

### SUPERANTIGENI (tossine tipo I)

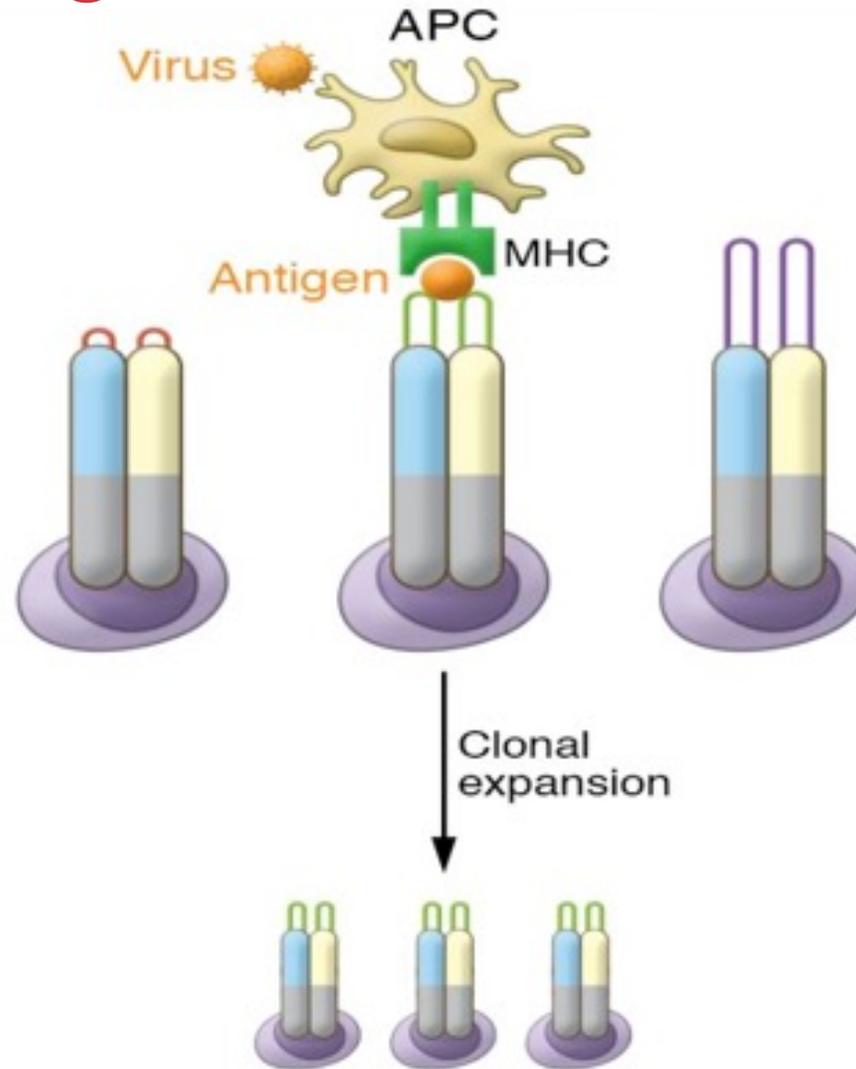


I superantigeni hanno una particolare conformazione chimica che gli consente di **legarsi con i recettori dei linfociti T senza essere processati** ed esposti attraverso il sistema di istocompatibilità MCH-II delle cellule presentanti l'antigene

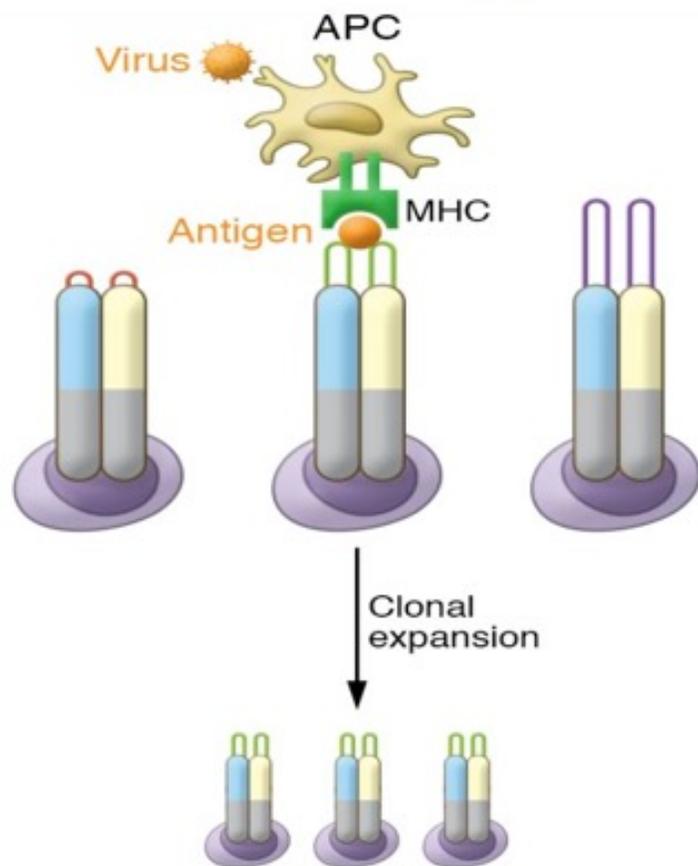
Si ha così un **attivazione policlonale** dei linfociti in maniera aspecifica con una massiccia produzione di citochine responsabili di una infiammazione sistemica che a cascata **può coinvolgere fino al 20 % di tutta la popolazione di Linfociti T** presenti.

Inoltre, tra i linfociti attivati in maniera aspecifica possono esserci anche i **linfociti autoreattivi** con innesco di malattia autoimmune

# Conventional antigen

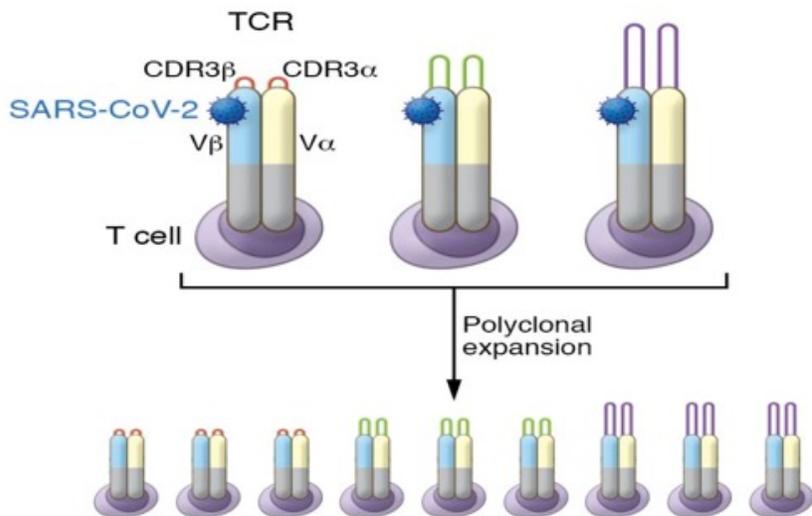


# Conventional antigen



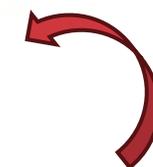
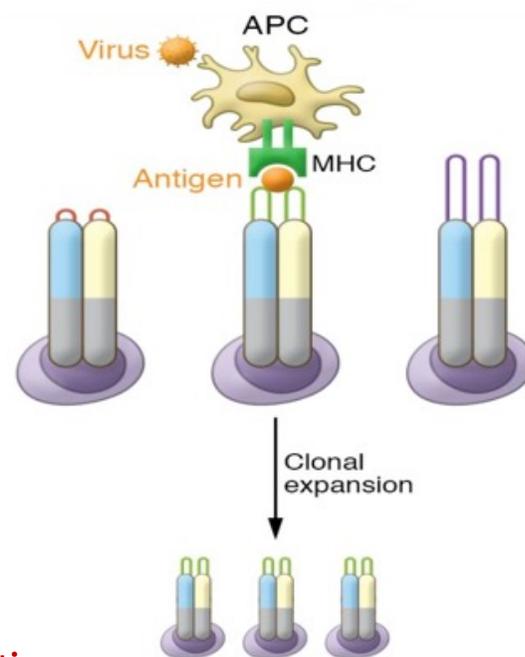
La presentazione dell'antigene da parte della cellula APC mediante gli antigeni di istocompatibilità di classe II è anche una garanzia nei confronti della tolleranza per antigeni «self»

SUPERANTIGEN



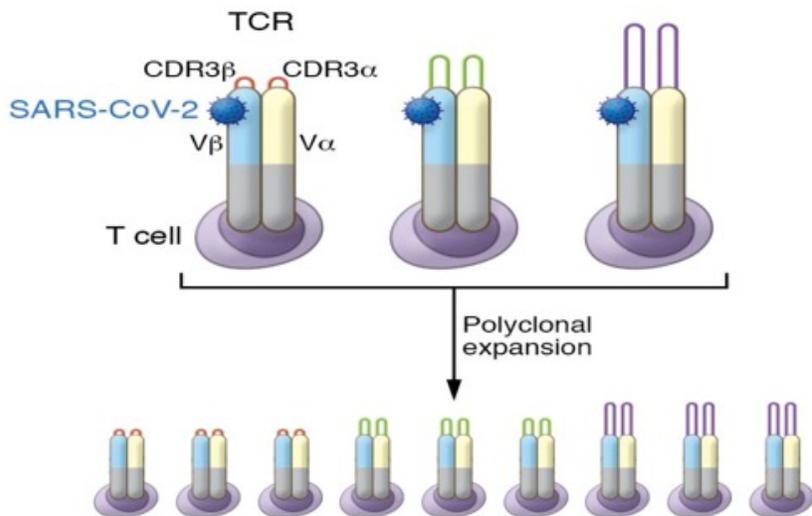
può coinvolgere fino al 20 % di tutta la popolazione di Linfociti

CONVENTIONAL ANTIGEN



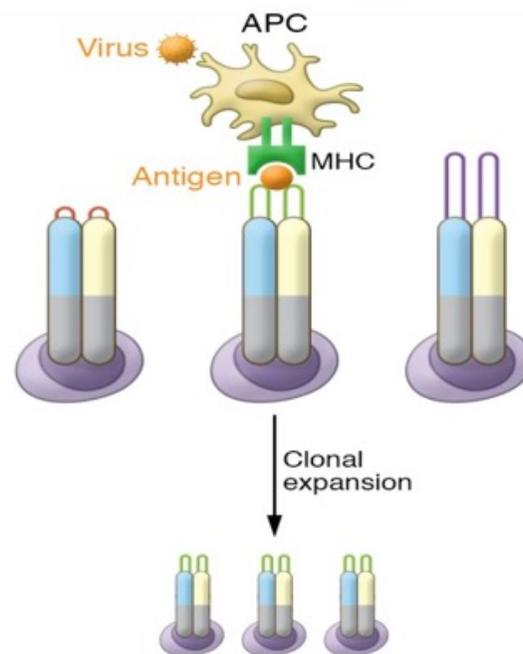
La presentazione dell'antigene da parte della cellula APC mediante gli antigeni di istocompatibilità di classe II è anche una garanzia nei confronti della tolleranza per antigeni «self»

SUPERANTIGEN



può coinvolgere fino al 20 % di tutta la popolazione di Linfociti

CONVENTIONAL ANTIGEN



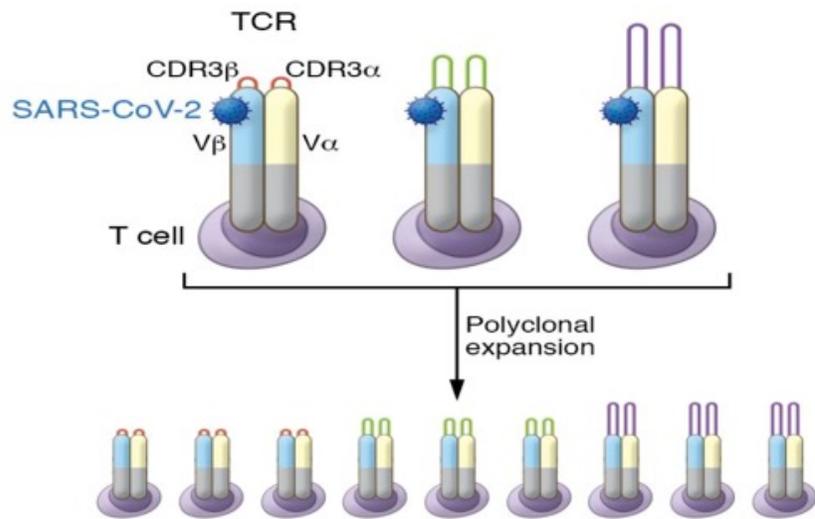
La presentazione dell'antigene da parte della cellula APC mediante gli antigeni di istocompatibilità di classe II è anche una garanzia nei confronti della tolleranza per antigeni «self»

SARS\_ CoV-2  
Superantigen «first hit»

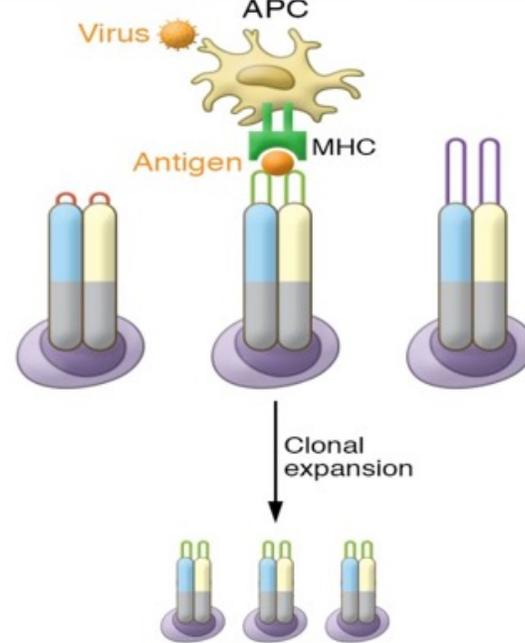


Infection by second virus  
«second hit»

SUPERANTIGEN



CONVENTIONAL ANTIGEN

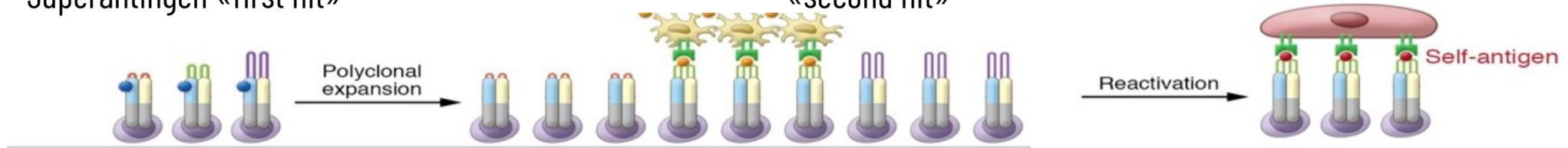


La presentazione dell'antigene da parte della cellula APC mediante gli antigeni di istocompatibilità di classe II è anche una garanzia nei confronti della tolleranza per antigeni «self»

può coinvolgere fino al 20 % di tutta la popolazione di Linfociti

SARS\_ CoV-2  
Superantigen «first hit»

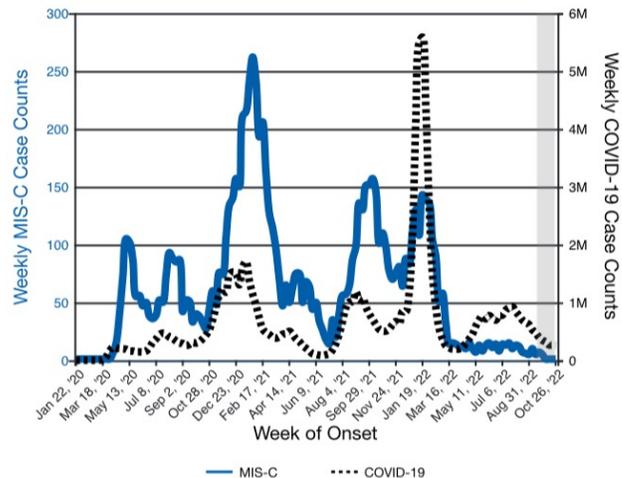
Infection by second virus  
«second hit»



anche qui si ha una «infiammazione» non finalizzata alla guarigione

# MIS-C SINDROME INFIAMMATORIA MULTISISTEMICA PEDIATRICA

Novembre 2022  
Weekly MIS-C Cases  
Reported to CDC



**1 su 5000 casi di COVID pediatrico**  
Dati Royal College of Pediatrics and Child Health, Feb 2021

## Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic

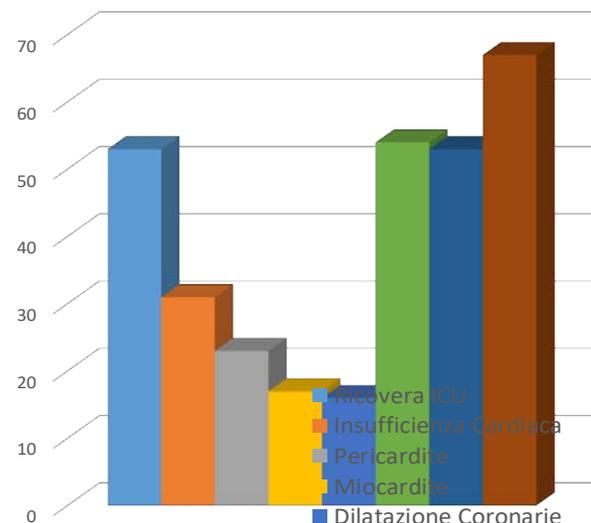
Belay E D et al Jama Pediatrics. Aug 2021,

**JAMA Pediatrics**

1733 pazienti con MIS-C

Insorgenza: 2-5 settimane dopo la fase acuta

Incidenza: 2.1/ 100.000 ( tra 0,2 e 6,3 in base allo stato)

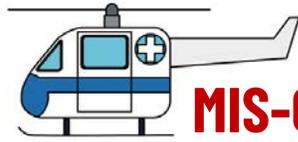


Più grave negli adolescenti

24 (1,4%)  
deceduti



**Maria 4 anni**



P  
e  
r  
i  
f  
e  
r  
i  
c  
o

- 6 giorni di febbre ( $T > 39^{\circ}\text{C}$ ), rash alla radice degli arti inferiori e in sede perineale, congiuntivite non secretiva
- GB  $13.700 \text{ mm}^3$ , L 11,3%, PLT  $91.000 \text{ mm}^3$ , VES 43 mm/h, PCR 27,5 mg/dL, PCT 22,50 ng/mL
- Contatto con soggetto SARS CoV-2 positivo nelle 3 settimane precedenti
- Tampone SARS CoV-2: negativo, test sierologico: positivo

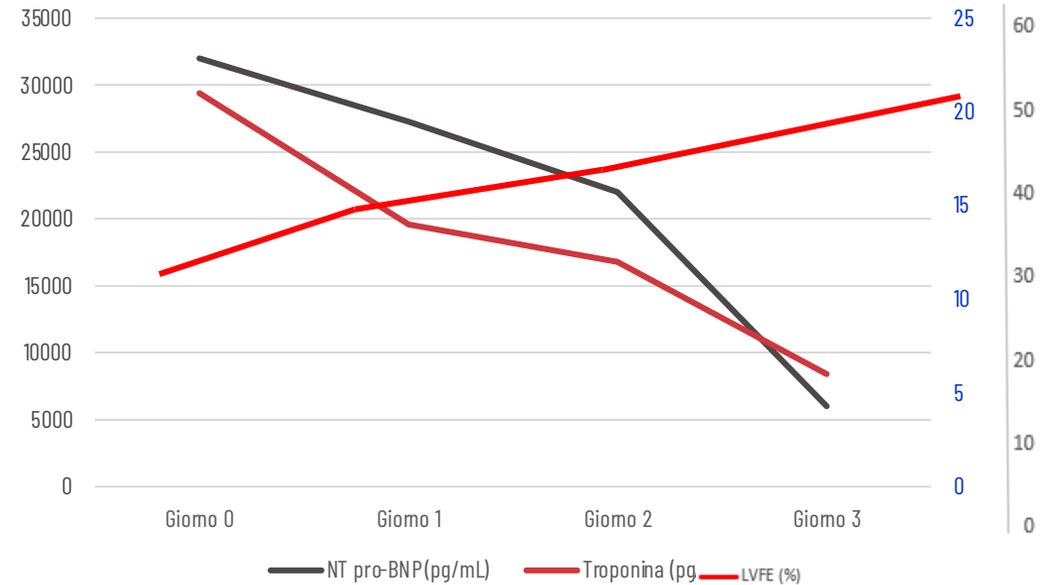
All'arrivo: condizioni cliniche molto compromesse



Anakinra 10 mg/kg/die in infusione endovenosa continua Metilprednisolone 2 mg/kg/die in 3 dosi per via endovenosa IVIG 2g/kg in 16 ore

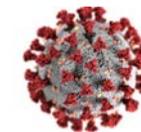
R  
I  
A

- Ecocardiografia: Frazione Eiezione Ventricolare Sn (FEVS) 30 %, diffusa ectasia della coronaria sinistra, PA 70/40 mmHg
- Troponina 21 pg/mL,
- NT-pro BNP 32000 ng/mL ,
- ferritina 517 ng/mL
- Supporto emodinamico con amine
- Posizionamento di CPAP con FiO 2 35%



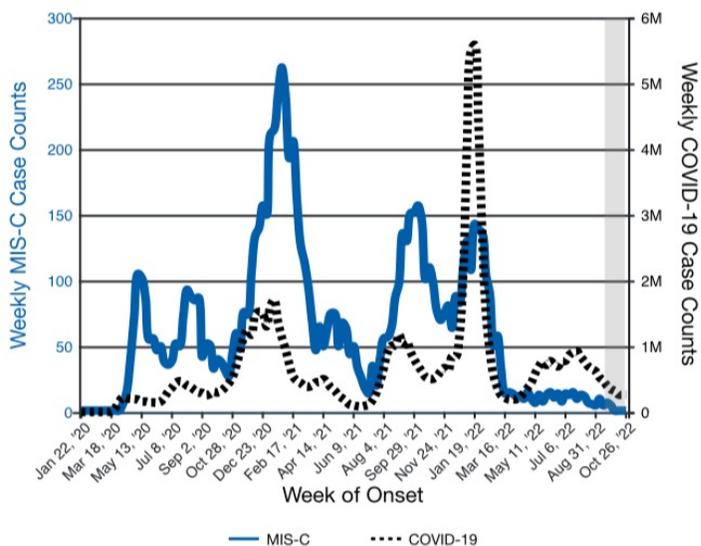
Sospeso il supporto emodinamico e ventilatorio,

Ultimi EE: GB  $11.000 \text{ mm}^3$ , L 25%, PLT  $150000 \text{ mm}^3$ , PCR 3,32 mg/dL, PCT 1.2 ng/mL Ferritina 180 ng/ml



# MIS-C SINDROME INFIAMMATORIA MULTISISTEMICA PEDIATRICA

Novembre 2022  
Weekly MIS-C Cases  
Reported to CDC



**1 su 5000 casi di COVID pediatrico**  
Dati Royal College of Pediatrics and Child Health, Feb 2021

## Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic

Belay E D et al Jama Pediatrics. Aug 2021,

**JAMA Pediatrics**

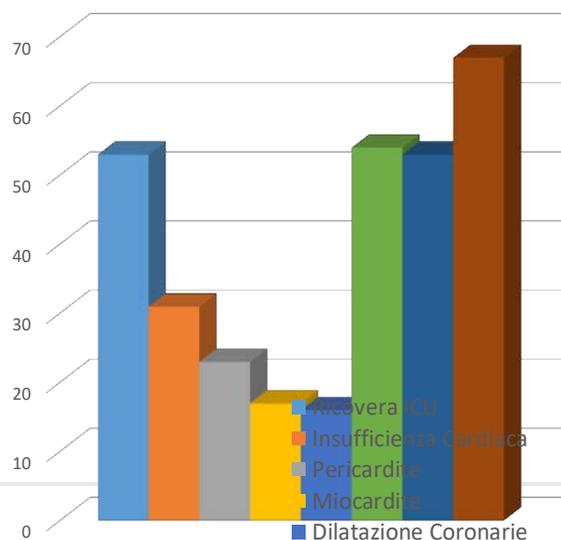
1733 pazienti con MIS-C

Insorgenza: 2-5 settimane dopo la fase acuta

Incidenza: 2.1/ 100.000 ( tra 0,2 e 6,3 in base allo stato)

Più grave negli adolescenti

24 (1,4%) deceduti

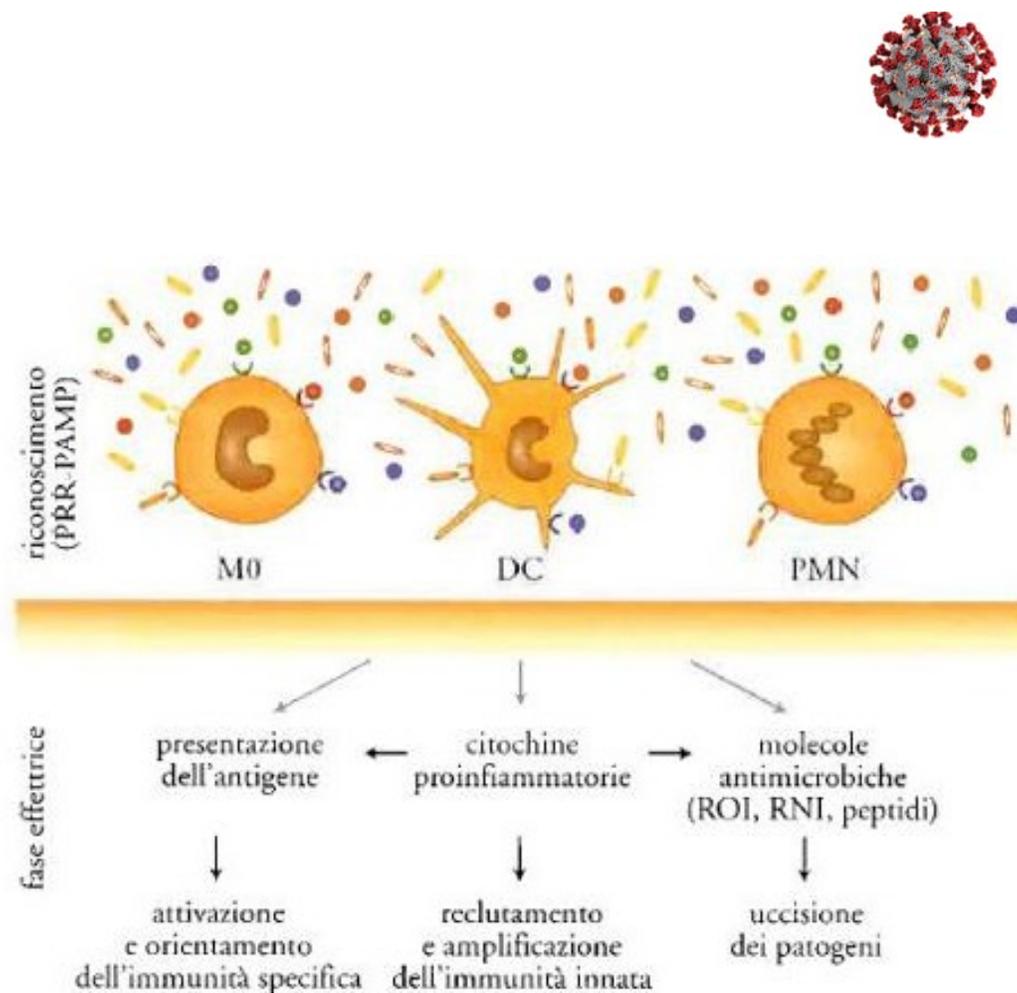


# L' infiammazione

L' esperienza degli effetti negativi di una risposta immune senza controllo particolarmente severa nell'infezione da Covid ci induce a credere che l'infiammazione sia negativa, ma è opportuno ricordare che l'infiammazione è il primo meccanismo di difesa dell'immunità innata ed è alla base della nostra sopravvivenza.

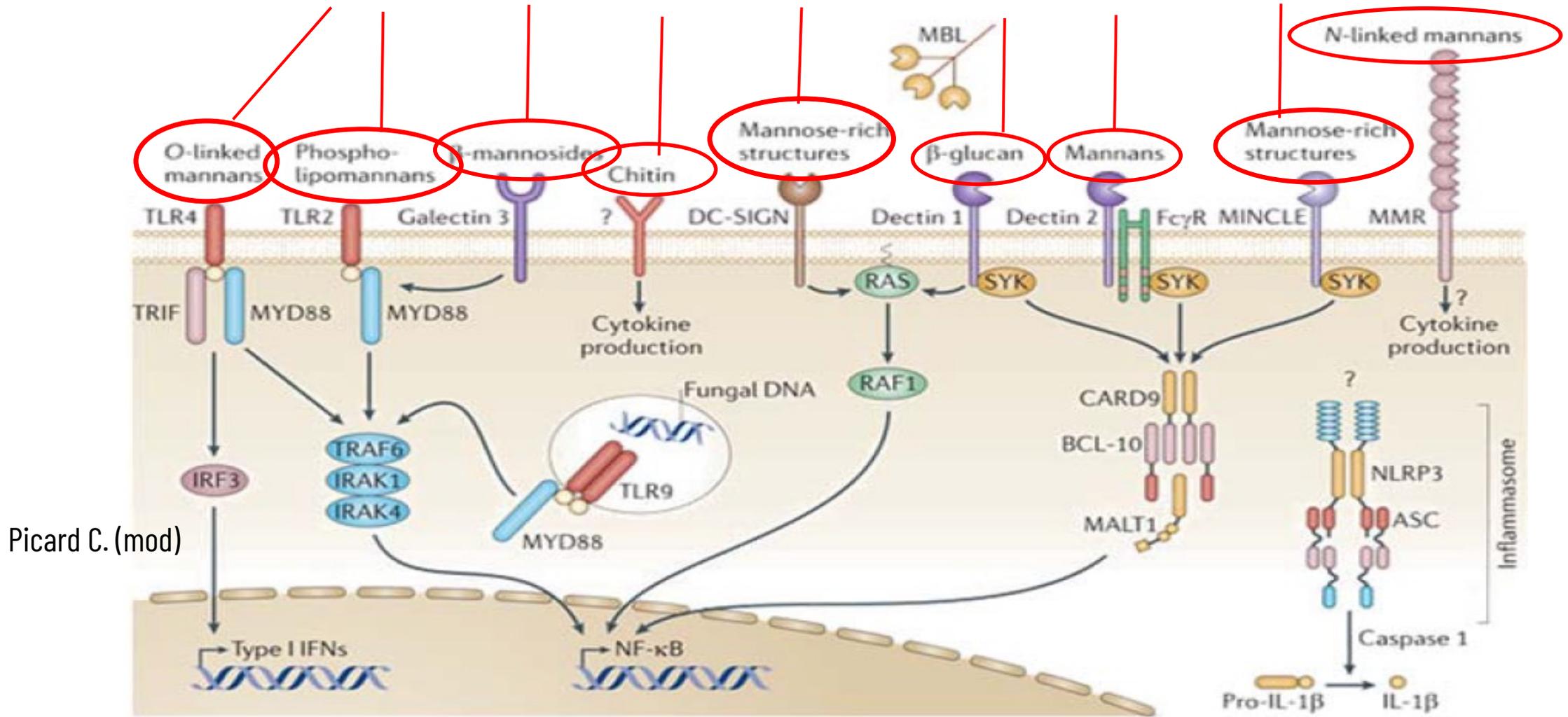
La risposta innata è immediatamente pronta

A livello locale, dopo il riconoscimento del patogeno da parte delle cellule dell'Immunità Innata si ha la produzione di citochine infiammatorie primarie inducono la produzione di mediatori secondari (chemochine, fattori di crescita, molecole adesive, mediatori lipidici quali prostaglandine e NO) che amplificano i meccanismi dell'immunità innata, e inducono l'attivazione e l'orientamento dell'immunità adattativa.



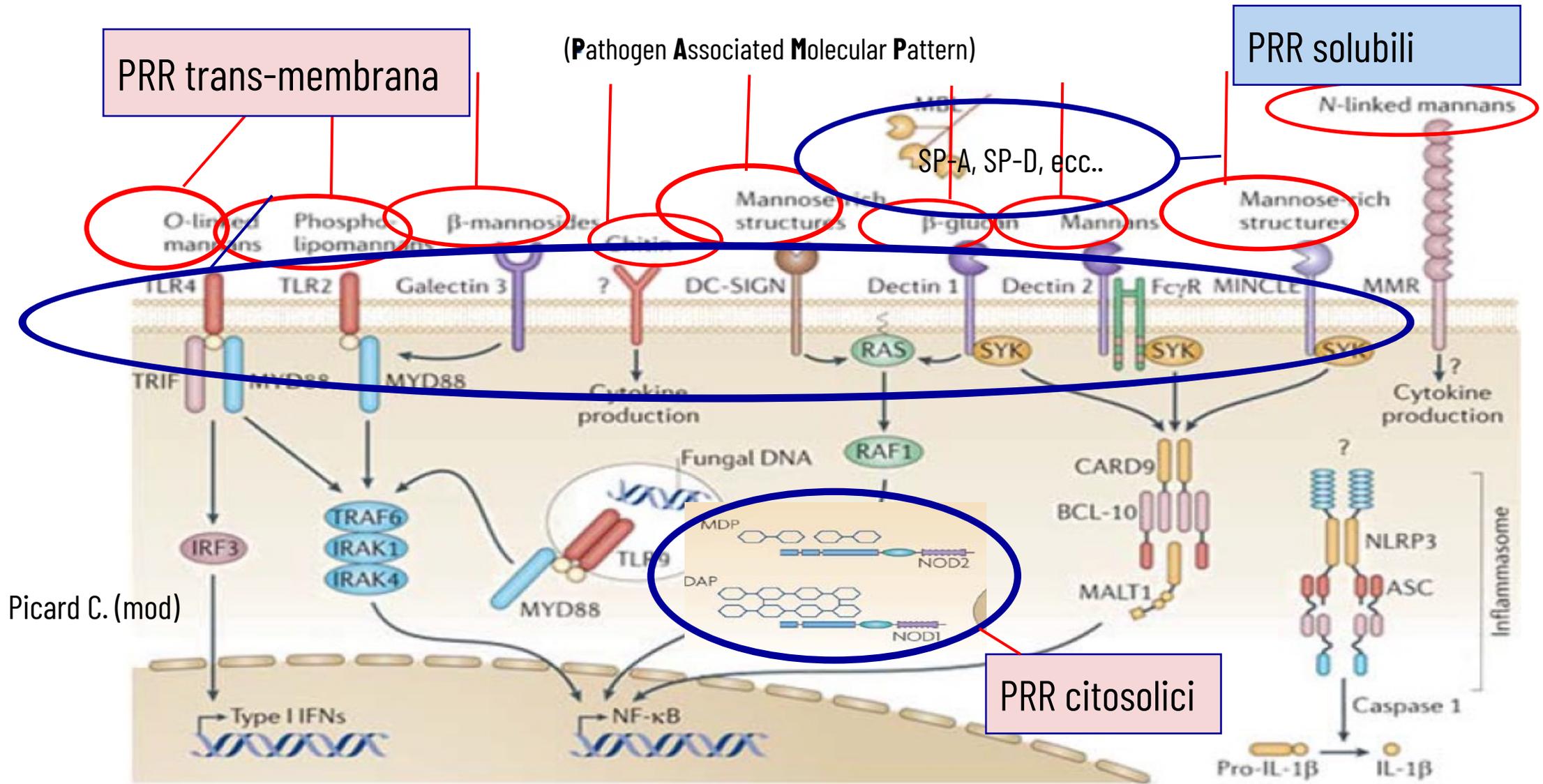
chemochine, fattori di crescita, mediatori lipidici, **prostaglandine...**

**il Sistema Immunitario Innato si attiva per il contatto con molecole specifiche di tutti i patogeni ma non presenti nell'uomo**  
 (Pathogen Associated Molecular Pattern)



E il riconoscimento avviene per la presenza di recettori specifici **Pathogen Recognition Receptors**

il Sistema Immunitario Innato si attiva per il contatto con molecole specifiche di tutti i patogeni ma non presenti nell'uomo



Picard C. (mod)

E il riconoscimento avviene per la presenza di recettori specifici **Pathogen Recognition Receptors**

## LIMULO ARTROPODE



il *Limulus polyphemus* un ARTROPODE che si può considerare un fossile vivente, da cui ci separano circa 500 milioni di anni di evoluzione, è sopravvissuto così a lungo sul pianeta grazie all'immunità innata, presente ed efficace anche nell'uomo.



L'immunità innata e quindi la capacità di risposta febbrile è talmente importante che compare 400 milioni di anni fa anche negli anellidi

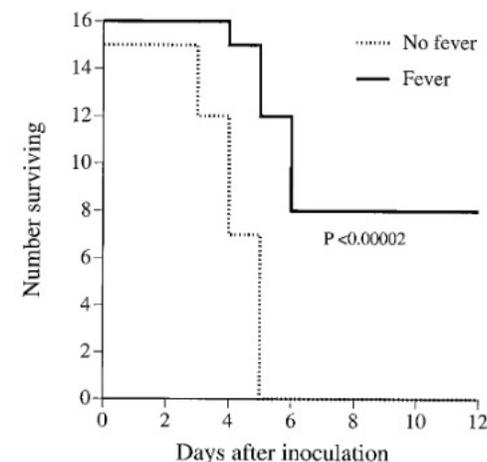
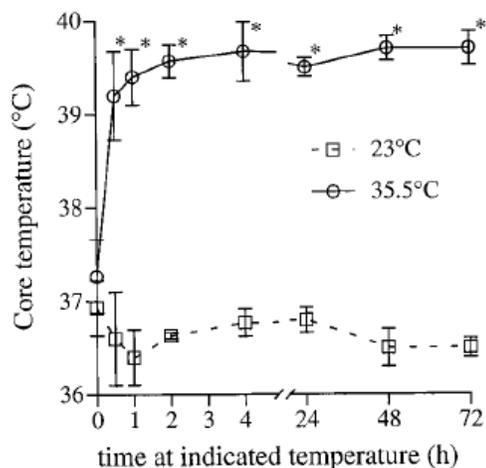
La febbre è espressione della risposta immunitaria innata ed acquisita ed è certamente il primo meccanismo di difesa nei confronti dei microrganismi

# Nel modello animale

Iniezione peritoneale di *Klebsiella Pneumoniae* e conseguente sepsi

## Febrile Core Temperature Is Essential for Optimal Host Defense in Bacterial Peritonitis

QINQI JIANG,<sup>1,2</sup> ALAN S. CROSS,<sup>3</sup> ISHWAR S. SINGH,<sup>1</sup> T. TIMOTHY CHEN,<sup>4</sup> ROSE M. VISCARDI,<sup>5</sup> AND JEFFREY D. HASDAY<sup>1,2,6,7\*</sup>



*Nei topi l'aumento della temperatura corporea influenza l'espressione di citochine e migliora la sopravvivenza in un modello sperimentale di peritonite batterica, quindi durante le infezioni batteriche è essenziale per una difesa ottimale dell'ospite contro i patogeni.*

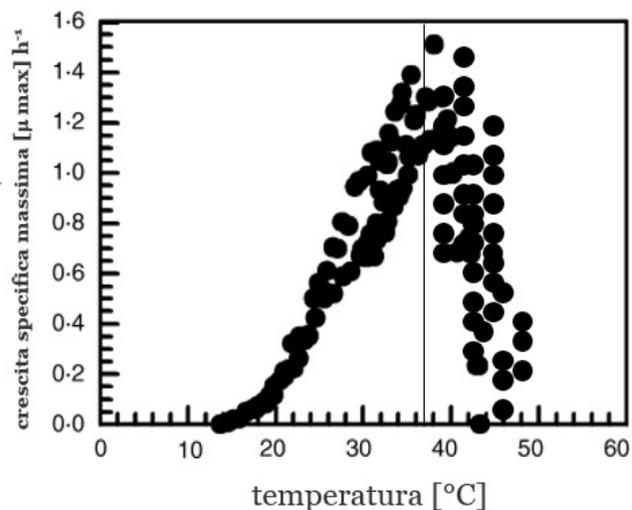
TABLE 1. Bacterial load at time of death in afebrile and febrile mice<sup>a</sup>

Group	Mean CFU/g of tissue (10 <sup>7</sup> ) ± SE			
	Lung	Liver	Spleen	Kidney
Afebrile	22.0 ± 9.01	15.3 ± 6.8	85.3 ± 58.5	5.7 ± 2.2
Febrile	3.7 ± 1.7 <sup>b</sup>	1.0 ± 0.4 <sup>b</sup>	2.1 ± 0.9 <sup>b</sup>	3.6 ± 2.9

## E nell' uomo

Effetto della temperatura sulla crescita batterica: il modello di *Mannheimia haemolytica*

van Rensburg E & du Preez JC. J Appl Microbiol. 2007; 102: 1273-1282



I pazienti **afebrili** hanno mostrato una **mortalità più elevata** a 28 giorni (37,5% vs 18,2%) e ed una **maggiore acquisizione di infezioni secondarie** (35,4% vs 15,9%).

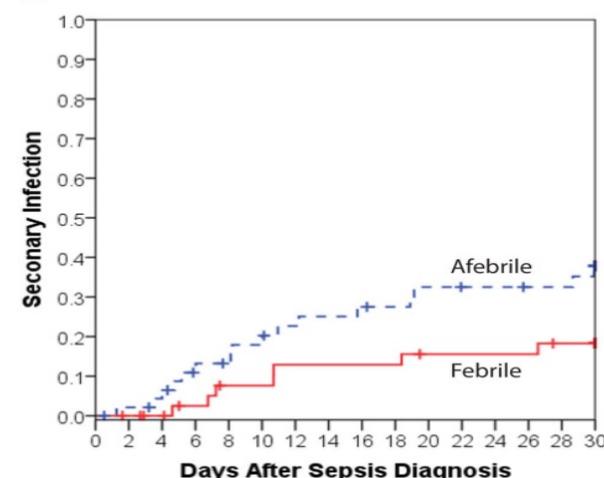
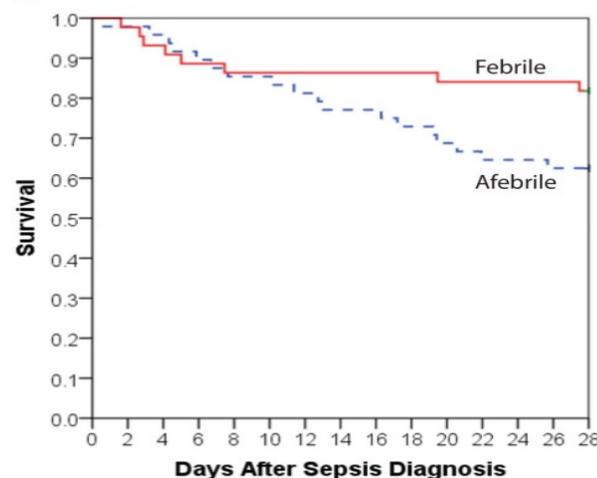
**Conclusioni:** l'assenza di febbre nella sepsi è associata a una disfunzione monocitaria, e conduce più frequentemente ad una **evoluzione sfavorevole**.

## Monocyte function and clinical outcomes in febrile and afebrile patients with severe sepsis

*Shock*. 2018 October ; 50(4): 381–387. doi:10.1097/SHK.0000000000001083.

Anne M. Drewry<sup>a</sup>, Enyo A. Ablordeppey<sup>a,b</sup>, Ellen T. Murray<sup>c</sup>, Catherine M. Dalton<sup>a</sup>, Brian M. Fuller<sup>a,b</sup>, Marin H. Kollef<sup>d</sup>, and Richard S. Hotchkiss<sup>a,e</sup>

*outcome clinici e immunologici nei pazienti febbrili e afebrili con sepsi severa:*



# FEVER PHOBIA

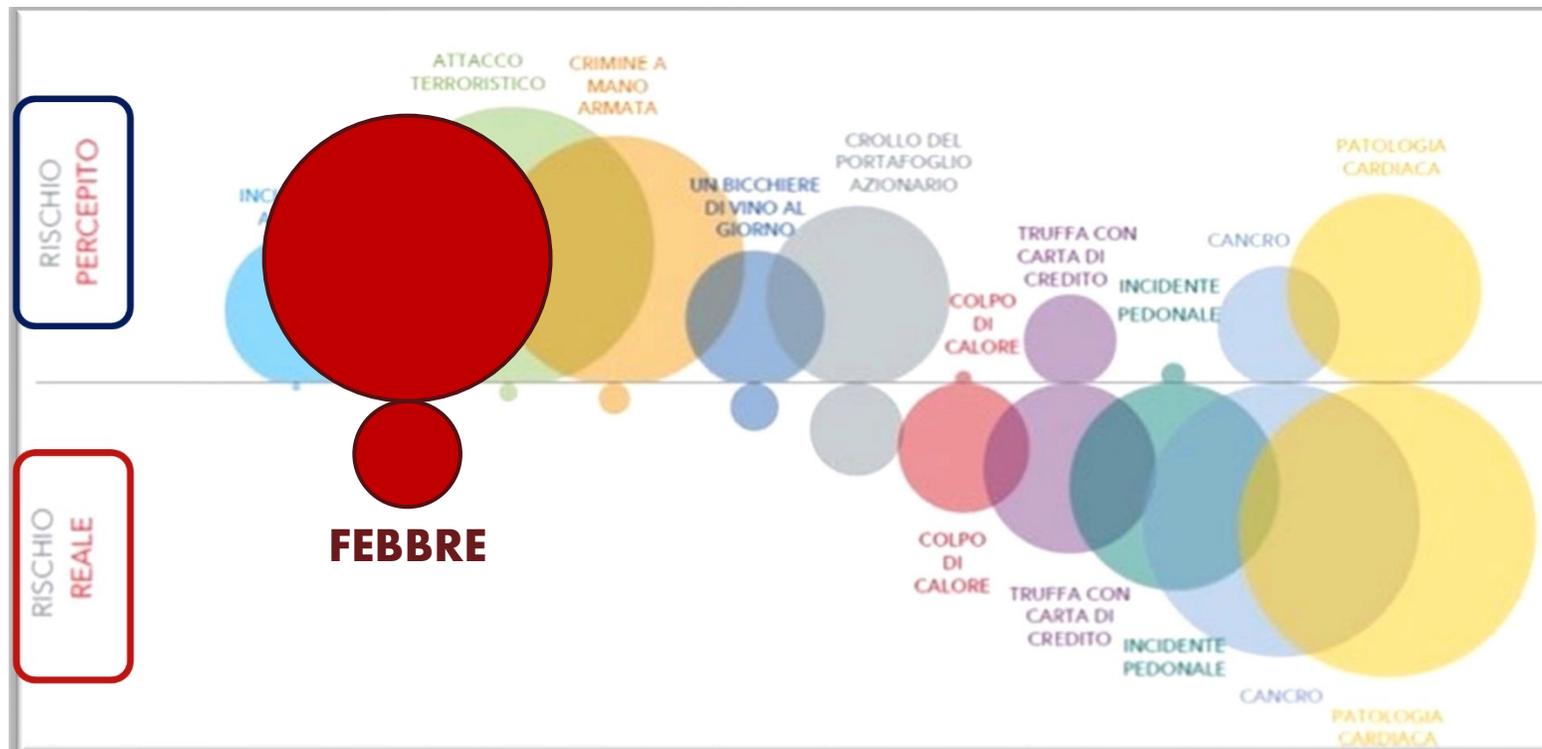
I genitori sono capaci di descrivere il problema dei figli e di differenziarlo da episodi precedenti intuito/sensazione

Parallelamente ci sono ancora situazioni gravi misconosciute e diagnosi tardive per cui la presenza e persistenza della febbre genera fobia.

È necessario illustrare loro il valore positivo della febbre e educarli al riconoscimento di segni di malattia severa.

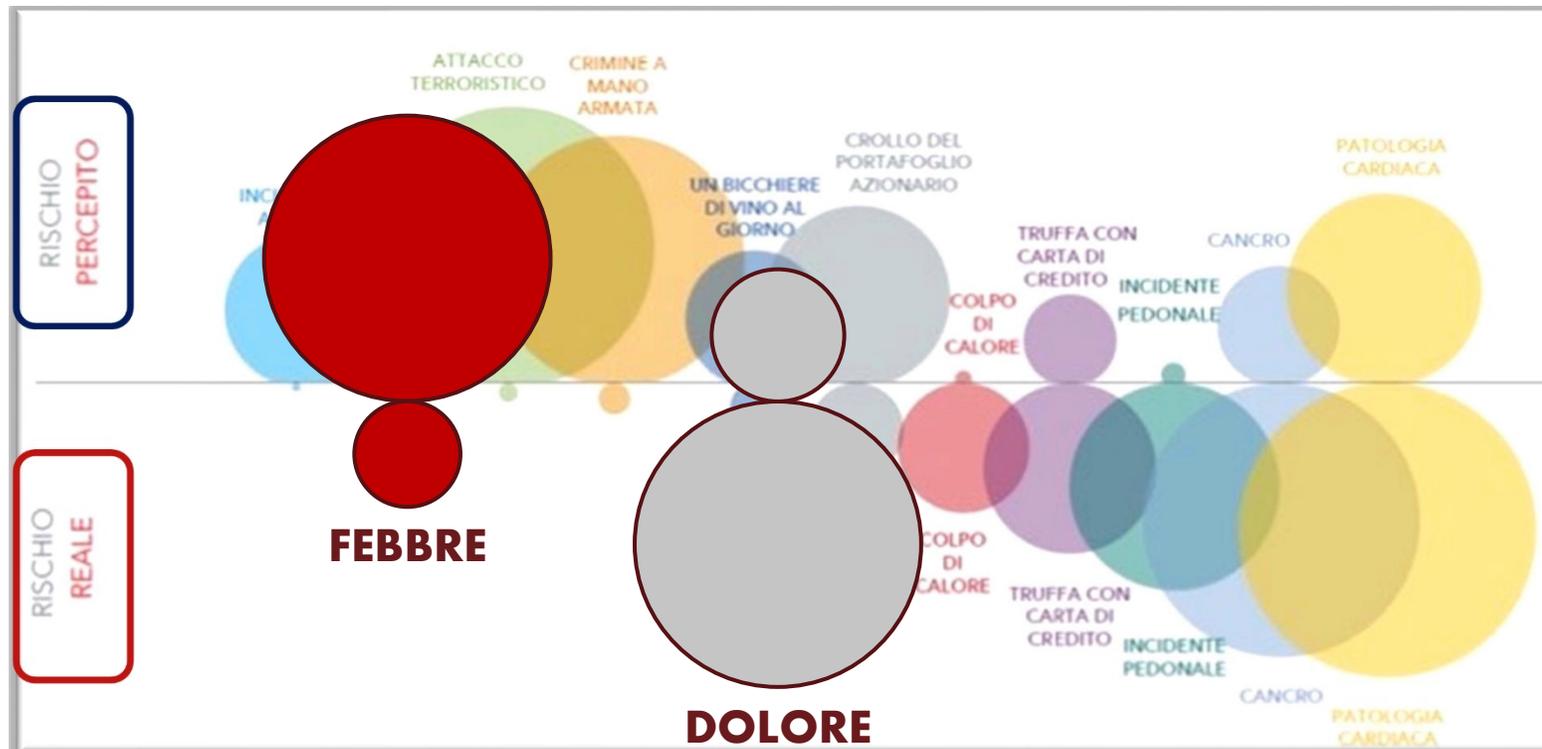


# Percezioni del rischio



Peter M Sandman

# Percezioni del rischio



Peter M Sandman

# Percezioni del rischio

Negli ultimi 30 anni...

**Iper-trattamento della febbre**

I genitori hanno una vera e propria fobia della febbre...

**Dolore pediatrico**

**poco e male trattato**

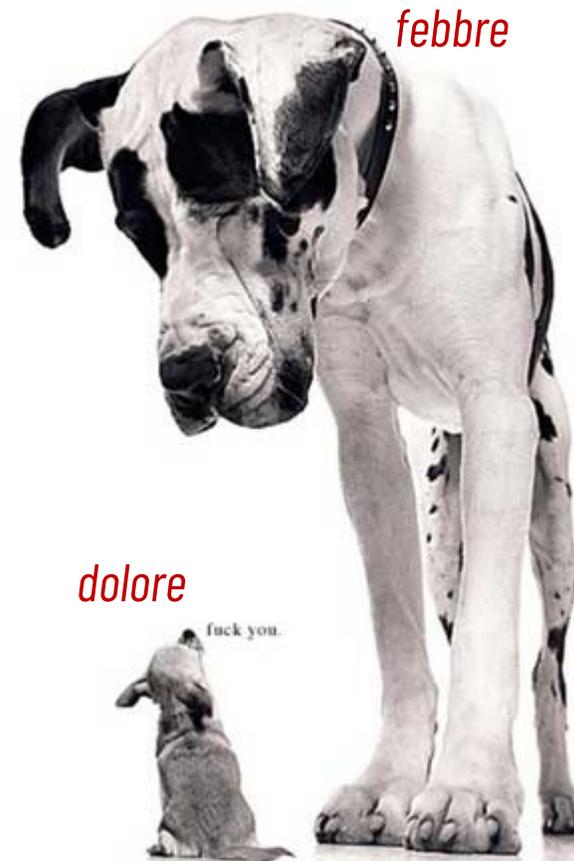
fino al 1987 si credeva che i bambini avessero una percezione ridotta del dolore

Swafford (1968): "il bambino non richiede cure per il dolore perché lo sopporta bene..."

Lippman (1976): "non è necessaria nessuna anestesia per gli interventi di chiusura del dotto di Botallo nel prematuro"

Perry, Heidrich (1982): "non sono necessari gli analgesici per la medicazione delle ustioni nei bambini"

**vi è una scarsa conoscenza degli analgesici da parte di medici e infermieri" Mather-Mackie (1983)**



Metà anni 80': Jeffrey Lawson : Legatura PDA solo con curaro; La madre informa i media  
Dibattito su scala nazionale USA.

## The Washington Post

13 agosto 1987

Committee on fetus and newborn: Neonatal anesthesia; Pediatrics 1987

Do premature infants require anesthesia for surgery? Anesthesiol 1987

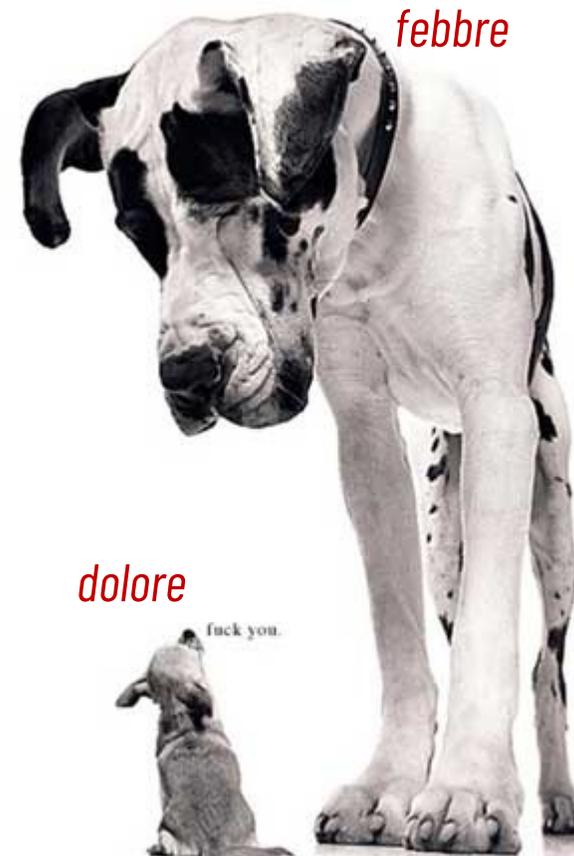
Pain in the neonate N Eng Journ Med 1987 317 1347-1354

“ A partire dalla XXIV settimana di età gestazionale sono presenti le basi anatomiche e fisiologiche per la percezione del dolore”

Elevata risposta ormonale metabolica se anestesia insufficiente.

Analgesia non adeguata: effetti negativi sul decorso e dimissione»

**PIETRA MILIARE PER IL MODERNO APPROCCIO  
TERAPEUTICO DEL DOLORE PEDIATRICO**



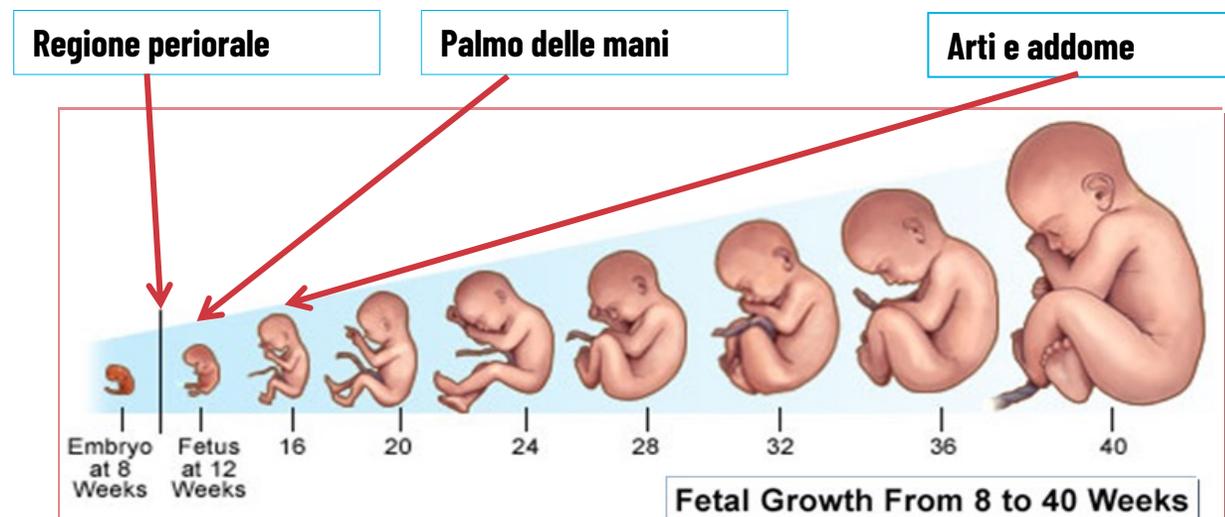
# Il sistema nocicettivo: comparsa dei recettori specifici

Studi successivi hanno mostrato che nel corso della gravidanza i primi **recettori** specifici sono **presenti già all'8a settimana** di EG nella regione periorale, compaiono poi, tra la 10a e la 15a settimana, nel palmo delle mani, agli arti e addome.

A partire dalla 23a settimana il SNC può essere considerato **anatomicamente completo e funzionalmente competente per la nocicezione**. Nelle prime fasi della vita vi è, inoltre, una **ritardata attività delle vie inibitorie discendenti**

Possiamo quindi affermare che non solo il neonato e il prematuro sentono dolore ma anche che questa esperienza, a parità di stimolo, è più intensa rispetto a quella provata dall'adulto.

Un dolore sottovalutato, mal curato può avere importanti conseguenze negative nel corso della vita adulta ed essere (con)causa di dolore cronico, disabilità e distress.



Secondo il WHO, il dolore pediatrico può essere controllato efficacemente con le conoscenze, i farmaci e le tecniche oggi disponibili:

- 95-100% nel dolore acuto
- 70-90% nel dolore cronico

Nella pratica oggi viene curato:

- 0-50% del dolore procedurale
- 15-45% del dolore in Pronto Soccorso (PS)
- <15% per patologie infettive ricorrenti
- 25% del dolore nella terminalità oncologica

La tendenza a trascurare da un punto di vista terapeutico il dolore è diffusa ed è particolarmente pronunciata **più nei bambini che negli adulti.**

# La misurazione/valutazione del dolore

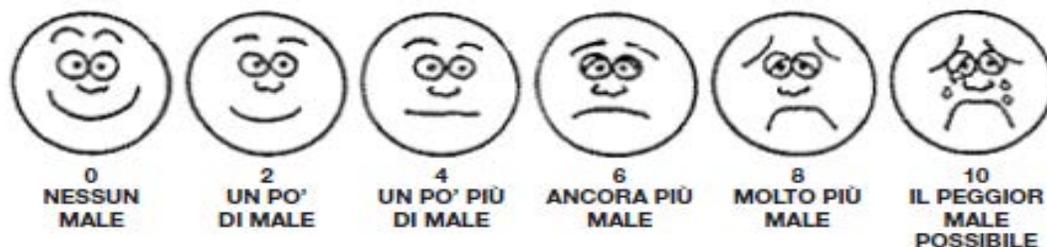
## 2) LE SCALE DI VALUTAZIONE DEL DOLORE:

- VALIDATE
- SEMPLICI
- NECESSARIE A STABILIRE LA TERAPIA
- APPROPRIATE ALLA FASCIA D'ETÀ:

- **FLACC** (<3 ANNI, ETÀ  
PRE-VERBALE)

- **WONG-BAKER** (>3 ANNI)

- **NUMERICA** (>8 ANNI)

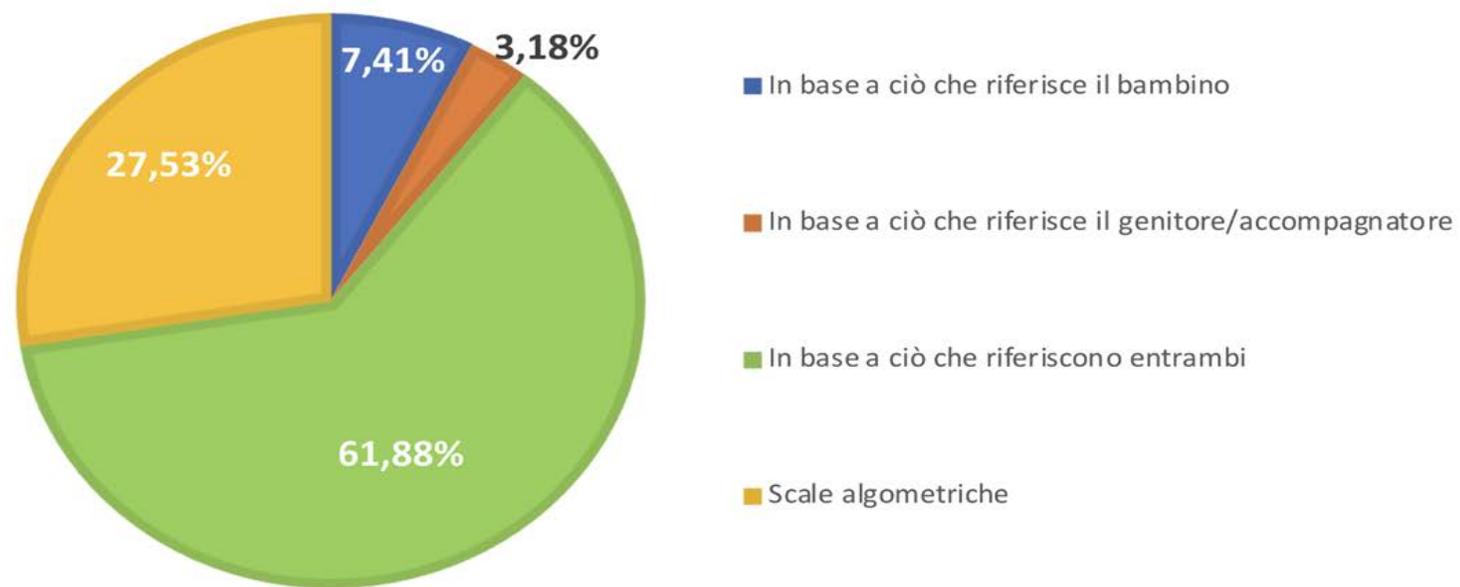


## Neonato e bambino in età pre-verbale al di sotto dei 3 anni: scala FLACC

Categoria	Punteggio		
	0	1	2
Volto	Espressione neutra o sorriso	Smorfie occasionali o sopracciglia corugate, espressione distaccata, disinteressata	Da frequente a costante aggrottamento delle sopracciglia, bocca serrata, tremore del mento
Gambe	Posizione normale o rilassata	Si agita, è irrequieto, teso	Scalcia, o raddrizza le gambe
Attività	Posizione quieta, normale, si muove in modo naturale	Si contorce, si dondola avanti e indietro, teso	Inarcato, rigido o si muove a scatti
Pianto	Assenza di pianto (durante la veglia o durante il sonno)	Geme o piagnucola, lamenti occasionali	Piange in modo continuo, urla o singhiozza, lamenti frequenti
Consolabilità	Soddisfatto, rilassato	È rassicurato dal contatto occasionale, dall'abbraccio o dal tono della voce, è distraibile	Difficile da consolare o confortare

# La misurazione/valutazione del dolore in pediatria

Domanda 11: Con quale modalità più frequentemente valuti il dolore del bambino durante una visita?

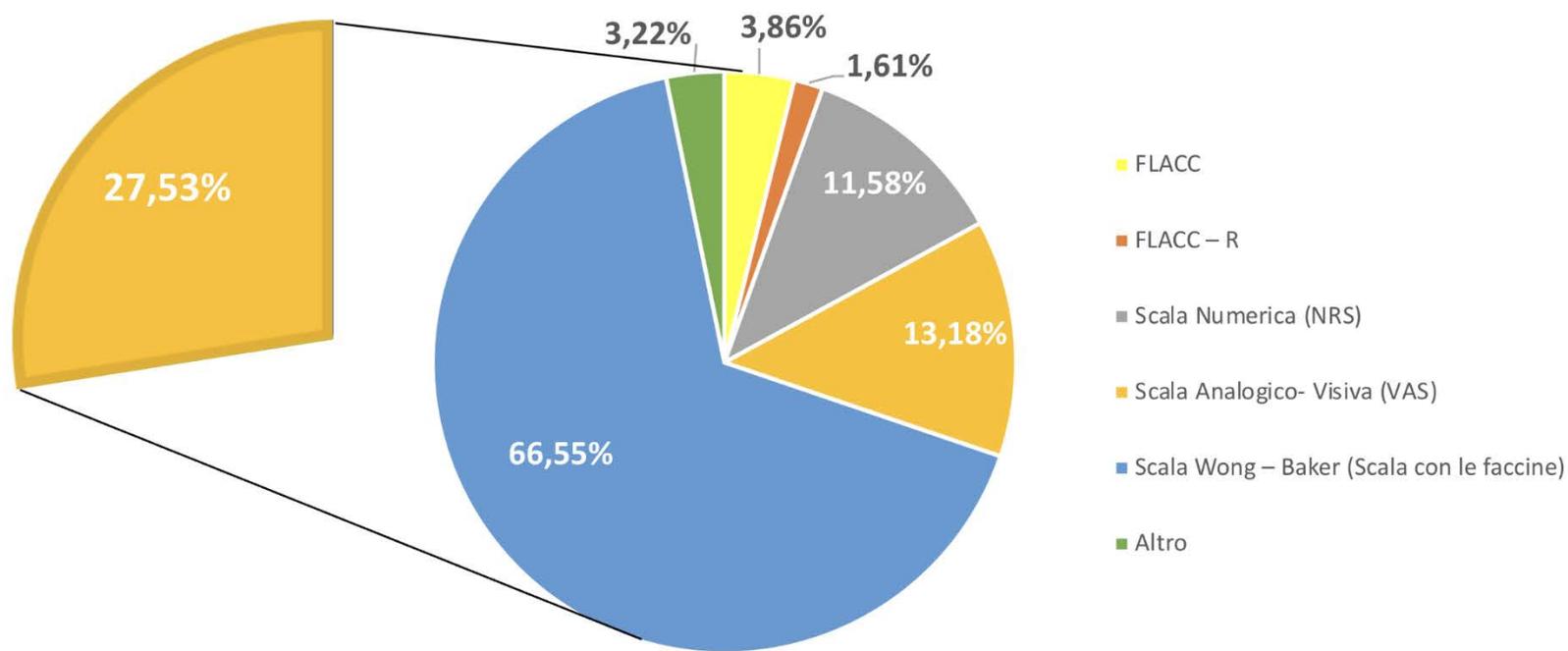


ilmedicopediatra 2018;27(4):3-10

# La misurazione/valutazione del dolore in pediatria



Domanda 12: Quale delle seguenti scale sei solito utilizzare nel bambino di età compresa tra i 3 e 5 anni?

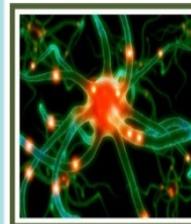
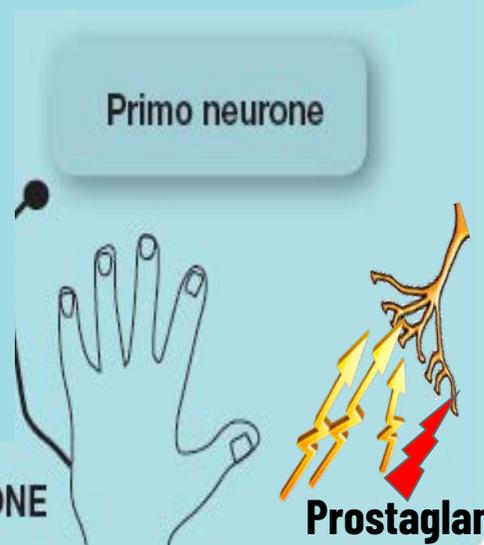


ilmedicopediatra 2018;27(4):3-10

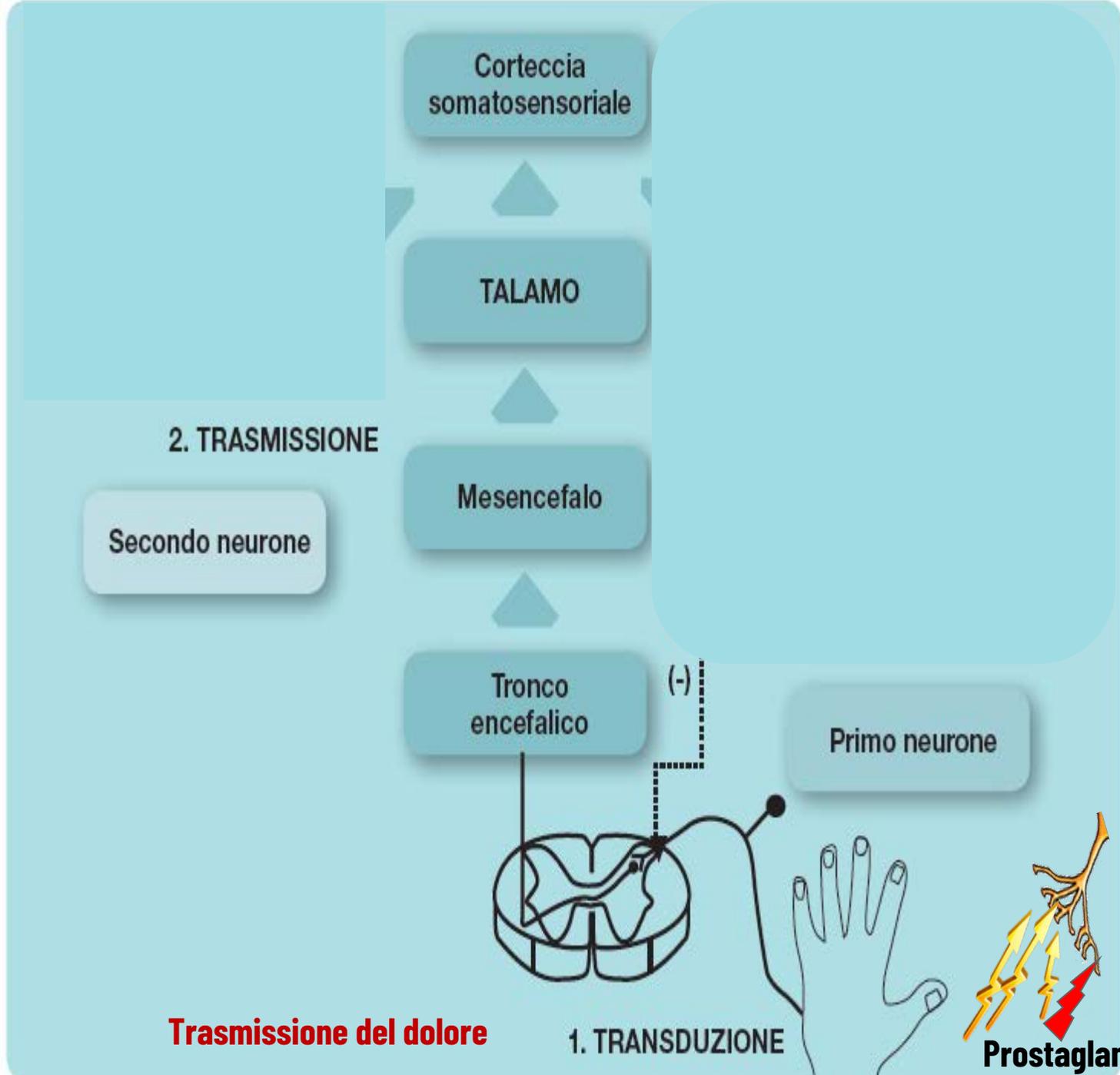
GLOBALMENTE MENO DEL 20% DEI PEDIATRI DELLO STUDIO SA A QUALE SCALA RIFERIRSI: IL 66,55% DEL 27,53

**Trasmissione del dolore**

1. TRANSDUZIONE



Nocicettore

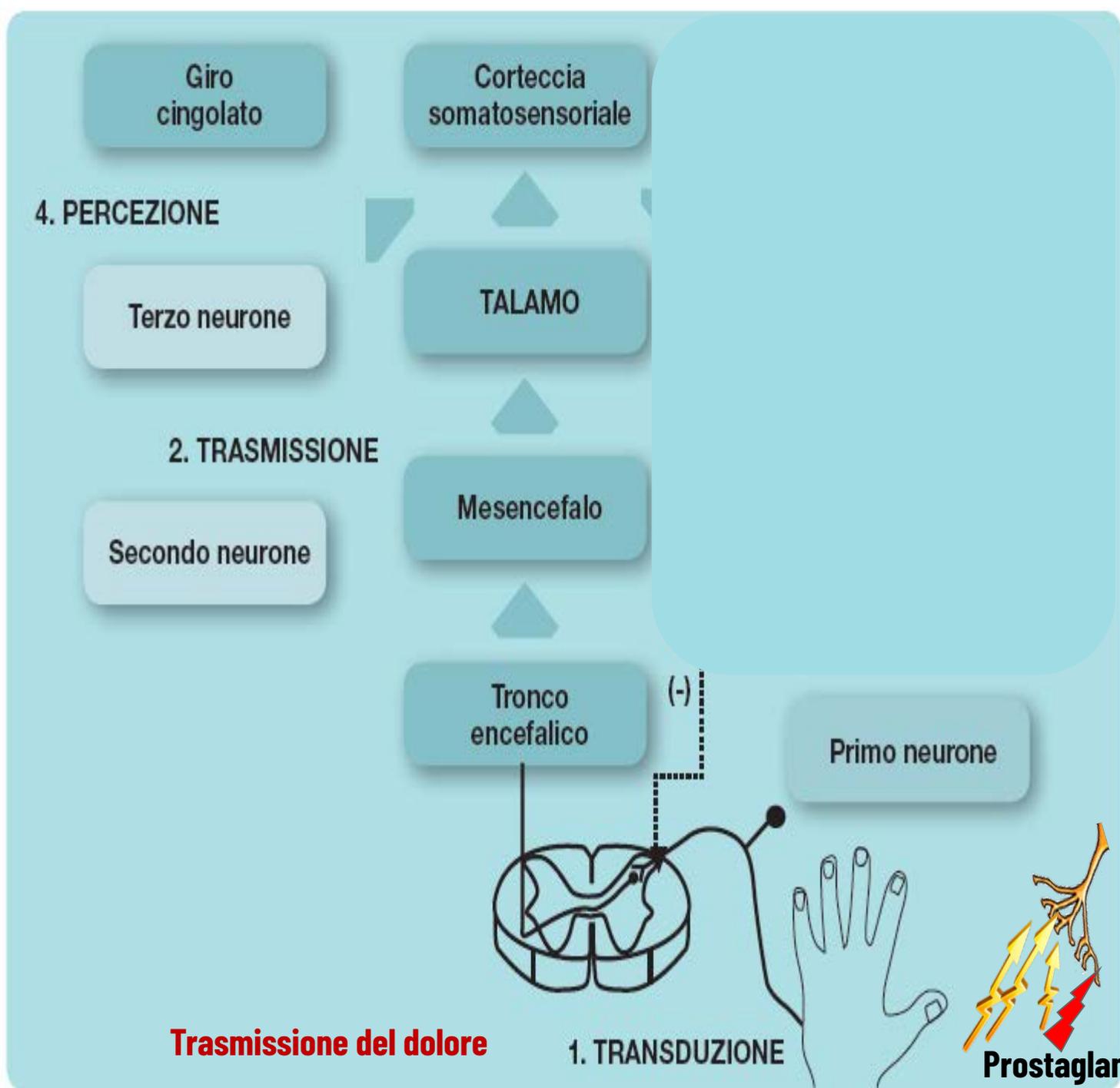


Nocicettore

**Trasmissione del dolore**

1. TRANSDUZIONE

**Prostaglandine**



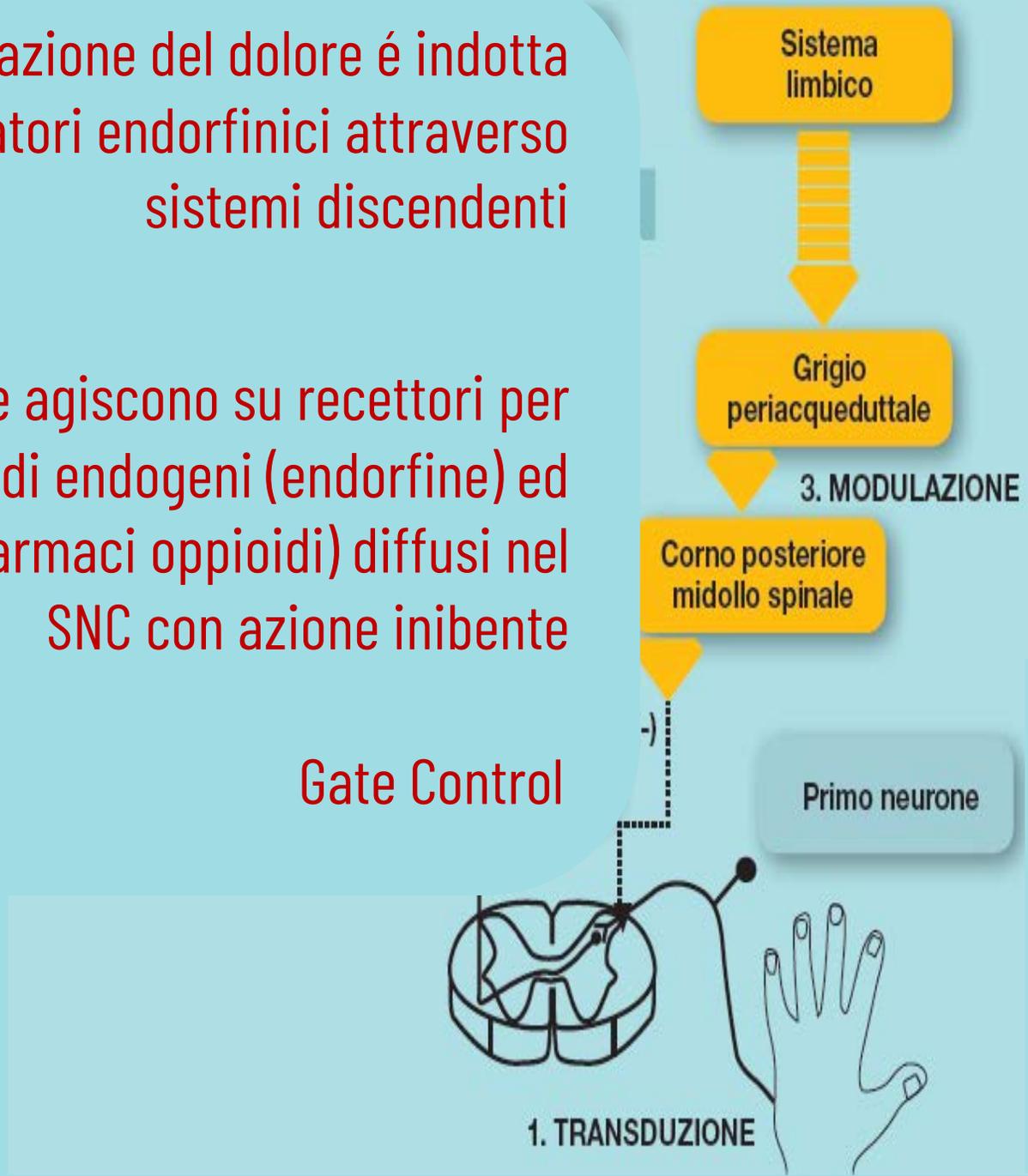
Nocicettore

La percezione del dolore non è riducibile alla semplice conduzione dello stimolo, ma è il risultato di una complessa interazione fra strutture e fenomeni diversi, che modulano continuamente ampiezza e qualità della percezione

La modulazione del dolore é indotta da mediatori endorfinici attraverso sistemi discendenti

Che agiscono su recettori per oppioidi endogeni (endorfine) ed esogeni (farmaci oppioidi) diffusi nel SNC con azione inibente

Gate Control



***Il dolore è un'esperienza somato-psichica soggettiva, caratterizzata da connotati biologici, affettivi, relazionali, esperienziali e culturali non separabili fra loro e questo spiega l'efficacia di tecniche non farmacologiche.***

## Bolle di sapone

Connubio perfetto fra distrazione e rilassamento soprattutto per i bambini in età prescolare

la distrazione si acquisisce con la formazione delle bolle da cui il bambino può rimanere affascinato

il rilassamento si acquisisce con l'espiazione necessaria a produrre e soffiare le bolle



# Revisione globale dell' EBM sull'uso del ciuccio

Nelson AM, RNC, PhD, IBCLC, Saint Anselm College, Manchester, NH  
Journal of Pediatric Nursing 2012, article in press

pro e contro

Condizione	Impatto
OMA	negativo
denti	un po' negativo
allattamento	un po' negativo
parlare	ininfluente
sviluppo	positivo
SIDS	positivo
dolore	positivo

# Meccanismi dell'effetto analgesico dell'allattamento materno durante un prelievo di sangue con lancetta

Simonsen E et al. Pediatrics 2012; 129: 657-663

Presenza di una mamma che conforta

Deviazione dell'attenzione  
[succhiare]

Sensazione fisica del contatto pelle-pelle

Alimento dolce [lattosio]

Triptofano [precursore della melatonina incrementa la concentrazione di b-endorfine]

# Pet-therapy per ridurre il dolore in età pediatrica

Braun C et al. Compl Ther Clin Pract 2009; 15: 105-109

Animali: cani che scelgono di lavorare

Dolore: valutata tramite FACES pain scale

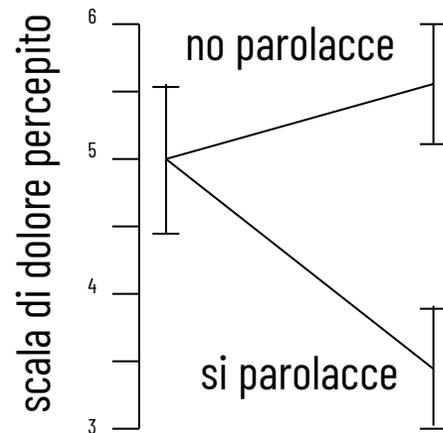
Bambini:  $2.1 \pm 4.4$  anni

	pet +	pet -	P
score	3.11	4.92	0.029
differenza score	1.61	0.31	0.006
PA Diastolica	108	116	0.024
PA diastolica	57	63	0.055
FR differenza	- 0.18	- 2.63	0.011



# Dir parolacce protegge dal dolore

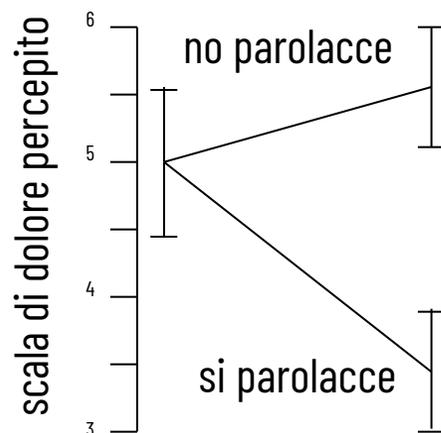
Stephens R & Umlanc C. J Pain 2011; 12: 1274 - 1281



dir parolacce provoca un incremento di adrenalina tramite la risposta emozionale

# Dir parolacce protegge dal dolore

Stephens R & Umlanc C. J Pain 2011; 12: 1274 - 1281



dir parolacce provoca un incremento di adrenalina tramite la risposta emozionale

questo meccanismo non è più operativo per chi pronuncia più di 60 parolacce al giorno

# Il Digiuno

Ketones and pain: unexplored role of hydroxyl carboxylic acid receptor type 2 in the pathophysiology of neuropathic pain.

Boccella S et al FASEBJ :2018

Si dimostra l'importanza del recettore HCAR2 che è **stimolato dal chetone beta-idrossi-butirrato (BHB) prodotto in maggiori quantità dal digiuno e che è implicato nella fisiopatologia del dolore neuropatico** riducendone l'attività.

**Un regime alimentare controllato, fatto di pochissime calorie, per periodi intermittenti, potrebbe essere utile a combattere il dolore cronico di tipo neuropatico.**

“ Si dice che l'appetito vien mangiando, ma in realtà viene a star digiuni. ”

Antonio De Curtis



# Mentre il dolore è poco valutato la febbre è molto considerata

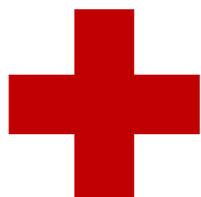
La febbre è il motivo più comune di ricorso alla valutazione medica pediatrica



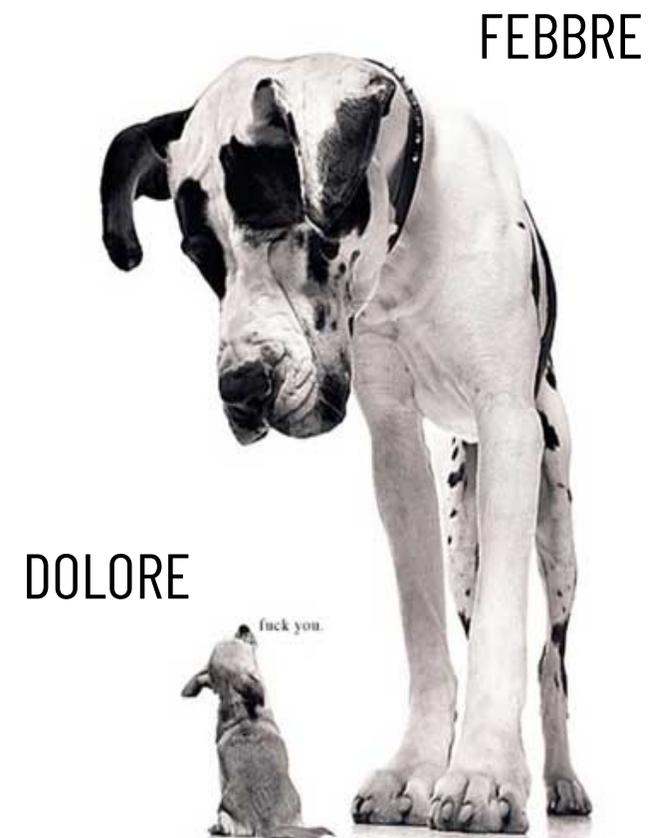
La maggior parte di questi sono bambini < 5 anni con forme autolimitanti

1% infezioni serie - pediatra di famiglia

5-8% infezioni serie - PS (la più frequente polmonite)



Tuttavia il numero di visita in PS continua ad aumentare soprattutto per condizioni minori che non necessitano di alcun intervento



# La febbre a tutte le età ha lo stesso significato?



## The febrile infant (younger than 90 days of age):

< 3 mesi

**AUTHORS:** Hannah F Smitherman, MD, Charles G Macias, MD, MPH  
**SECTION EDITORS:** Stephen J Teach, MD, MPH, Morven S Edwards, MD  
**DEPUTY EDITOR:** James F Wiley, II, MD, MPH

- L'incidenza di infezione batterica invasiva (IBI) è maggiore nei bambini < 3 mesi e soprattutto < 28 giorni



## Fever without a source in children 3 to 36 months of < 3 anni age: Evaluation and management

**AUTHOR:** Coburn H Allen, MD

**SECTION EDITORS:** Sheldon L Kaplan, MD, Mark I Neuman, MD, MPH

**DEPUTY EDITOR:** James F Wiley, II, MD, MPH

Literature review current through: **Sep 2023.**

This topic last updated: **Oct 06, 2022.**

- bambini < 36 mesi possono presentare febbre come unico segno di infezione batterica severa senza segni di localizzazione

La valutazione del rischio di **infezione batterica severa** (sepsi, batteriemia meningite, polmonite, IVU) in caso di **febbre** ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) nel **bambino di età < 3 anni** e a maggior ragione **sotto i 3 mesi** rappresenta una sfida per il pediatra

# Il rischio di infezione batterica invasiva (IBI) dipende strettamente dallo **stato di immunità mediante vaccinazione**

L'incidenza di infezione batterica severa nel bambino (3-36 mesi) completamente immunizzato (3 dosi PCV13 + 2-3 dosi Hib) con febbre senza segni di localizzazione è **< 1%**.

L'incidenza di IBI (bambino 3-36 mesi) prima dell'introduzione delle vaccinazioni era **3-11%**

In epoca post vaccinale si ha una ridotta incidenza anche nei non vaccinati,

**tuttavia i bambini NON vaccinati hanno un rischio significativamente aumentato**

**Un bambino < 36 mesi con febbre senza segni di localizzazione** dovrebbe essere indagato per infezione occulta, inclusa IVU

Nell'era post vaccini-coniugati (anti Pneumococco, Hib e anti meningococcica),  
le IVU sono la causa più frequente di infezione batterica occulta nei bambini < 36 mesi.

*Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, et al. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. Pediatr Infect Dis J 2006.*

*Greenhow TL, Hung YY, Herz A. Bacteremia in Children 3 to 36 Months Old After Introduction of Conjugated Pneumococcal Vaccines. Pediatrics 2017; 139.*

*Golan N, Mor M, Yaniv N, et al. Incidence, Characteristics, and Outcomes of Clinically Undetected Bacteremia in Children Discharged Home From the Emergency Dep. Pediatr Infect Dis J 2022.*

# Febrile infants risk score at triage (FIRST) for the early identification of serious bacterial infection

1002 bambini febbrili < 3 mesi score di rischio per identificare quelli con infezioni batteriche (n:224) (88,8 % IVU, 9,8% Batteriemia , 1,3% Meningite)

## In base a dati anamnestici e clinici (First)

età maggiore (46 g vs 28g) ( $p < 0.001$ )

sexo maschile (74,1 vs 52,4) ( $p < 0.001$ )

febbre più elevata ( $> 38,5^{\circ} \text{C}$ ) ( $p < 0.001$ )

febbre  $> 2 \text{ g}$  ( $p = 0.007$ )

## In base a dati anamnestici e clinici e laboratoristici (FIRST +)

leucocituria ( $p < 0.001$ )

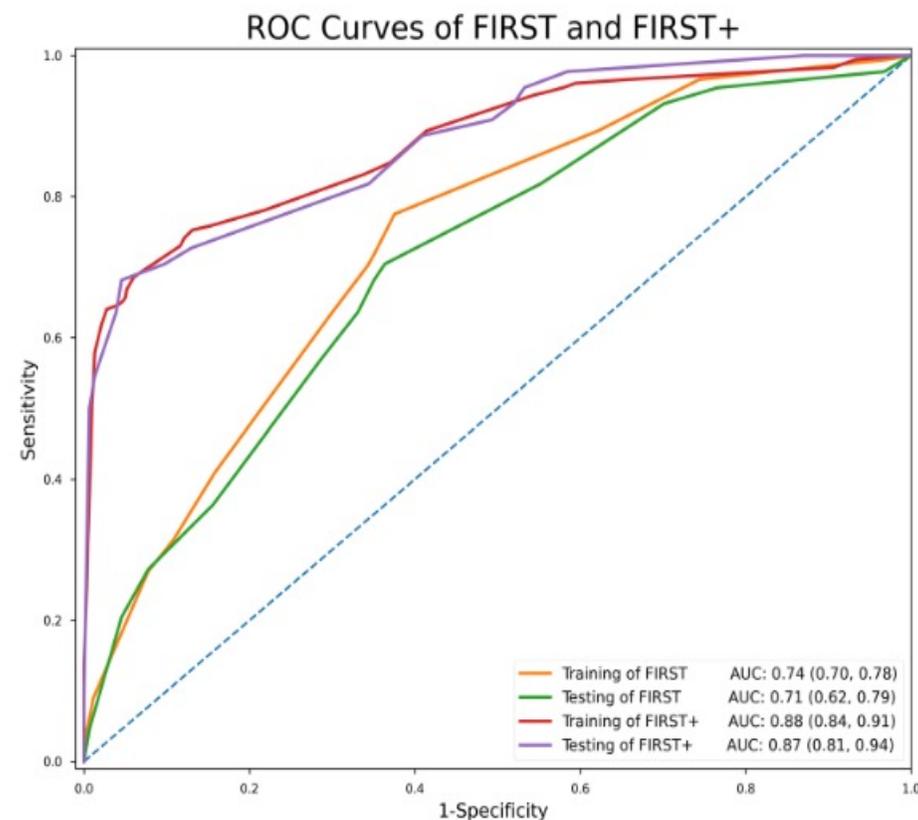
procalcitonina elevata ( $p = 0.009$ )

**Meningiti < 3 m:** Il primo problema: non sempre il sospetto clinico è immediato

<3 m: febbre nel 54%

fontanella tesa, rigidità e convulsioni nel 3%

Okike IO et al 2018



# La persistenza della febbre

Su 6319 bambini presentatisi al PS per febbre 242 (3,8%) avevano emocoltura positiva.

Dopo la somministrazione di antipiretico OR per batteriemia era :

1,6 per chi aveva ancora febbre dopo 180'

1,7 per chi aveva ancora febbre dopo 240'

La persistenza invariata della febbre 3 o 4 ore dopo l'antipiretico (non somministrato per via rettale) aumenta del 60%-70% il rischio di batteriemia

«Se dopo la seconda dose di Paracetamolo ancora c'è febbre non devi pensare di cambiare antipiretico ma al contrario fare attenzione all'uso dei FANS: la persistenza della febbre aumenta il rischio di una batteriemia»

## Resolution of Fever in the Pediatric Emergency

### Department and Bacteremia Clin Pediatr , Jun

Alexandra H Baker<sup>1 2</sup>, Michael C Monuteaux<sup>1</sup>, Kenneth A Michelson<sup>1 2</sup>, Mark I Neuman<sup>1 2</sup>

2023



# Febbre associata a dolori agli arti

Su 478.979 pazienti (1-18 anni) presentatisi al DEA 689 avevano febbre dolore alle estremità inferiori , 510 sono stati arruolati e 70 (13,7%) avevano emocoltura positiva

La presenza di batteriemia in bambini che si presentano al Pronto Soccorso con febbre e dolore agli arti inferiori è elevata.

«Se un bambino oltre alla febbre ha anche dolore agli arti inferiori l'utilizzo dei FANS che parrebbe più ragionevole per la presenza del dolore va valutato con molta attenzione per la più elevata probabilità di una batteriemia associata».

## Bacteremia in Children With Fever and Acute Lower Extremity Pain

Rachelle El Helou <sup>1, 2</sup>, Assaf Landschaft <sup>1</sup>, Marvin B Harper <sup>1</sup>, Amir A Kimia <sup>1</sup>

Pediatrics , May  
2023



# La terapia

## La terapia

Non si devono impiegare i metodi di raffreddamento (utili solo nel colpo di calore)



**Physical methods for treating fever in children.**  
*Meremikwu A. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD004264*

*Metanalisi di 7 trials pediatrici (metodi fisici vs. placebo o farmaci antipiretici)*

**Inutili** riducono temporaneamente la temperatura di  $< 0.2^{\circ}\text{C}$

**Fastidiosi** aumentano pianto e agitazione

**Dispendiosi** costringono il centro della febbre a ripristinare l'alta temperatura

**Controproducenti** provocano vasocostrizione e brivido

**Pericolosi** l'alcol inalato può provocare ipoglicemia, coma

# Il bambino con febbre deve essere coperto o scoperto?

Unica possibile manovra: togliere uno strato di indumenti, una volta somministrato l'antipiretico per favorire la dispersione di calore nel momento in cui l'antipiretico agisce ed in modo sinergico con questo

Open Access Research

**BMJ Open** Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II

---

Elena Chiappini, Barbara Bortone, Luisa Galli, Maurizio de Martino



# Gestione della febbre in pediatria: Linee Guida Paracetamolo Ibuprofene

Raccomandazione 13.

Paracetamolo ed ibuprofene sono gli unici antipiretici raccomandati in età pediatrica. (livello di prova I; forza della raccomandazione A).

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).

## PARACETAMOLO

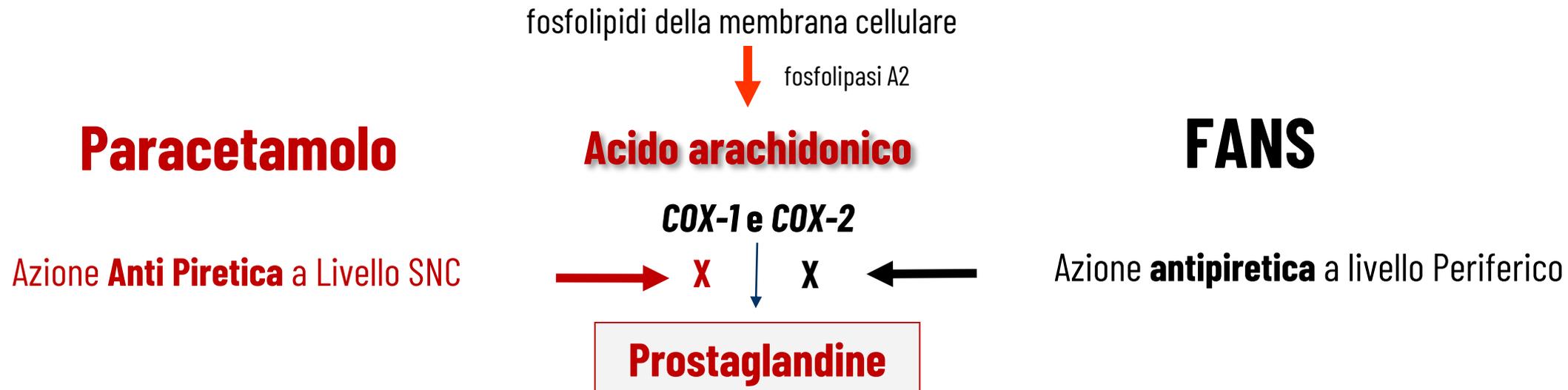
- ❖ analgesica
- ❖ antipiretica

## ATTIVITÀ FARMACOLOGICHE

## IBUPROFENE

- ❖ analgesica
- ❖ antinfiammatoria
- ❖ antipiretica
- ❖ antiaggregante

# Biochimica dell' infiammazione E TERAPIA Di febbre e dolore



*Principali attività*

Inibisce la sintesi di prostaglandine nel SNC ma non nei tessuti periferici.

E da questo dipende la sua azione antipiretica a livello centrale

- Stimolazione nocicettori
- Modulazione tono vascolare
- Inibizione aggregazione piastrinica
- Modulazione tono bronchiale
- Modulazione tono tratto GI
- Modulazione secrezione gastrica
- Modulazione della risposta infiammatoria
- Alterazioni flusso ematico renale ed effetti diretti sui tubuli renali

## Raccomandazione 13: gli unici antipiretici raccomandati in età pediatrica.

### PARACETAMOLO IBUPROFENE

#### PARACETAMOLO

FARMACO DI PRIMA SCELTA

#### azione

- analgesica
- antipiretica

**15/mg/kg/dose** [max 1 g/dose] per 4 o 6 somministrazioni dosaggio terapeutico massimo: **60-80 mg/kg/die X**[massimo 4 g/die] dosaggio tossico: **> 150 mg/kg** in unica dose

livello di prova I; forza della raccomandazione A

neonato - 3 mesi (fino a 6 Kg) 10 mg /Kg dose max die 60mg/Kg  
neonato pretermine (<32 sett/gest) intervallo 8-12 H, dose max 30mg/kg die

in caso di febbre alta o persistente, se associata a malessere, prima di cambiare terapia, si consiglia di verificare il dosaggio del paracetamolo (15 mg/Kg/dose)

Meccanismo d'Azione Antipiretico è Dose-Dipendente

## Raccomandazione 13: gli unici antipiretici raccomandati in età pediatrica. PARACETAMOLO IBUPROFENE

### IBUPROFENE

#### azione

- analgesica
- antinfiammatoria
- antipiretica
- antiaggregante

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

no sotto 3 mesi ; da 3 a 6 mesi 5 mg / Kg ogni 6-8 ore

>6 mesi 7-10 mg / Kg ogni 6-8 ore

# Quando è indicato l'uso degli antipiretici nel bambino febbrile?



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).

## Non basta avere una febbre superiore a 38°?

# Febbre nelle cure primarie

Paracetamol and Ibuprofen in the Treatment of Fever and Acute Mild-Moderate Pain in Children: Italian Experts' Consensus Statements *Review*

Doria M et al: Children 2021



Società Italiana  
di Pediatria

È opinione degli esperti che:

- i genitori hanno la percezione che l'ibuprofene è più efficace del paracetamolo ,
- questa percezione può derivare dall'abitudine di dare un dosaggio massimo per ibuprofene rispetto ad un dosaggio insufficiente del paracetamolo tra l'altro spesso somministrato per via rettale (che al dovrebbe essere usata solo in caso di vomito).

Bassa aderenza al miglior dosaggio di Paracetamolo  
15 mg/kg nella febbre

Febbre

**51%**

Dosaggio < 15mg/kg

Dolore

**65%**

Dosaggio < 15mg/kg

# Febbre nelle cure primarie

Paracetamol and Ibuprofen in the Treatment of Fever and Acute Mild–Moderate Pain in Children: Italian Experts' Consensus Statements Review

Doria M et al: Children 2021

È opinione degli esperti che:

- l'uso alternato o combinato di ibuprofene e paracetamolo è improprio.
- raccomandazione 16 Linee guida SIP

i dati in letteratura evidenziano una modesta maggiore efficacia della terapia alternata senza però un particolare beneficio clinico e con la possibilità di sovradosaggio o sottodosaggio e soprattutto di un incremento degli effetti collaterali, 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

**Non trattare sistematicamente una febbre, in assenza di altri sintomi. Se si decide di trattare, fare ricorso a dosaggi appropriati, evitando l'uso combinato/alternato di paracetamolo e ibuprofene.**

3

I farmaci ad azione anti febbrile di prima scelta per il bambino sono paracetamolo ed ibuprofene. La febbre necessita di trattamento farmacologico solo se e quando provoca malessere e/o si associa a dolore. I farmaci anti-febbrili non devono essere utilizzati con l'unico obiettivo di abbassare la temperatura corporea del bambino con febbre. Quest'ultima modalità, infatti, induce ad utilizzare i farmaci anti-febbrili in modo improprio ed eccessivo e molto spesso ad un uso combinato/alternato che nella maggior parte dei casi non è necessario per la salute e il benessere del bambino, con il rischio di incorrere in spiacevoli ed evitabili effetti collaterali. Per garantire la loro efficacia Paracetamolo e Ibuprofene devono essere utilizzati alla dose corretta. È possibile sostituire un farmaco con l'altro qualora il primo non si dimostri efficace nella gestione del malessere/dolore.

fimp Federazione Italiana Medici Pediatrici

**Choosing Wisely**

# Febbre nelle cure primarie

Mattia Doria



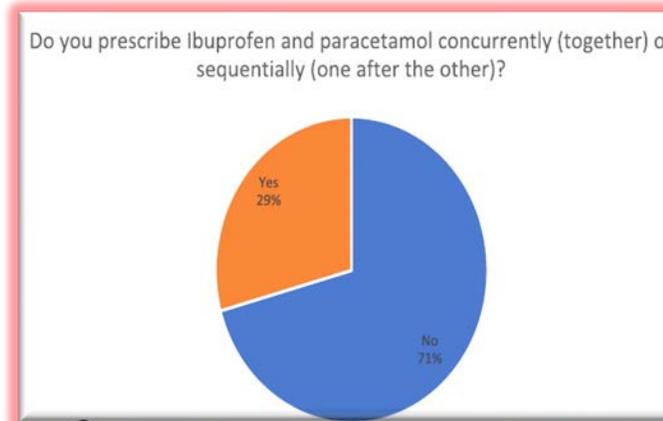
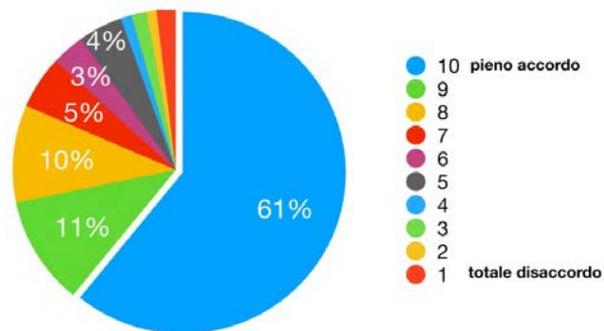
Indagine conoscitiva tra i Pediatri di Famiglia italiani sul progetto "Fare di più non significa fare meglio - Choosing Wisely Italia" e sulle pratiche a rischio di inappropriata nell'ambito delle cure primarie pediatriche in Italia



ilmedicopediatra 2018;27(3):3-12



**14** Non prescrivere l'utilizzo combinato/alternato di paracetamolo e ibuprofene per la gestione della febbre.



**29%**  
**Prescrive terapia combinata**



**98%**  
**Paracetamolo  
farmaco di 1° scelta**

**In più dell'80% dei casi quando il Paracetamolo non ha effetto**

**Italian Journal of Pediatrics** Italian J Ped 2021

**RESEARCH** Open Access

Prescribing patterns, indications and adverse events of ibuprofen in children: results from a national survey among Italian pediatricians

Massimo Martinelli<sup>1†</sup>, Lucia Quaglietta<sup>2†</sup>, Giuseppe Banderali<sup>3</sup>, Pietro Ferrara<sup>4,5</sup>, Claudio Romano<sup>6</sup> and Annamaria Staiano<sup>1\*</sup>

[Check for updates](#)

# Short-term Dual Therapy or Mono Therapy With Acetaminophen and Ibuprofen for Fever: A network Meta-Analysis

Juan E. De la Cruz-Mena, MD, MSc; Areti-Angeliki Veroniki, MSc, PhD; Jorge Acosta-Reyes, MD, MSc, PhD;  
Andrés Estupiñán-Bohorquez, MD, MSc; Jaime A. Ibarra, MD, MSc; María C. Pana, MD, MSc; Javier M. Sierra, MD, MSc;  
Ivan D. Florez, MD, MSc, PhD ✉

Metanalisi di 31 studi che avevano nel complesso arruolato 5009 bambini sull'effetto delle somministrazioni di Paractamol e Ibuprofene, in confronto al loro uso combinato o in sequenza.

I risultati raggiunti sembrano indicare che a 4 ore, **rispetto all'uso del solo paracetamolo**

- **uso simultaneo dei due antifebrili è il trattamento più efficace OR 13.2 (95% CI, 4.59-38.15)**
- **trattamento alternante dei due antipiretici più efficace OR 3.59 (95% CI; 1.77-7.26)**
- **meno significativo l'incremento con l'ibuprofene isolato OR 1.76 (95% CI, 1.20-2.57)**

A 6 ore è confermata la superiorità della terapia combinata OR, 5.28; (95% CI, 2.38-11.71) e di quella alternante OR, 5.06 (CI, 2.38-11.71), mentre l'effetto dell'ibuprofene da solo era uguale a quello del paracetamolo OR, 1.02 (95% CI, 0.66-1.58).

I lavori eterogenei con gravi carenze metodologiche. Diversi i criteri seguiti per misurare la temperatura, per definire la febbre e per giudicare l'effetto, ad alto rischio di bias.

l'età media dei soggetti arruolati era compresa tra 1,4 e 5,9 anni: non considerati bambini <1a

**Ma soprattutto non abbiamo detto fino ad ora che l'obiettivo della terapia antipiretica è eliminare il disagio e non la scomparsa della febbre?**

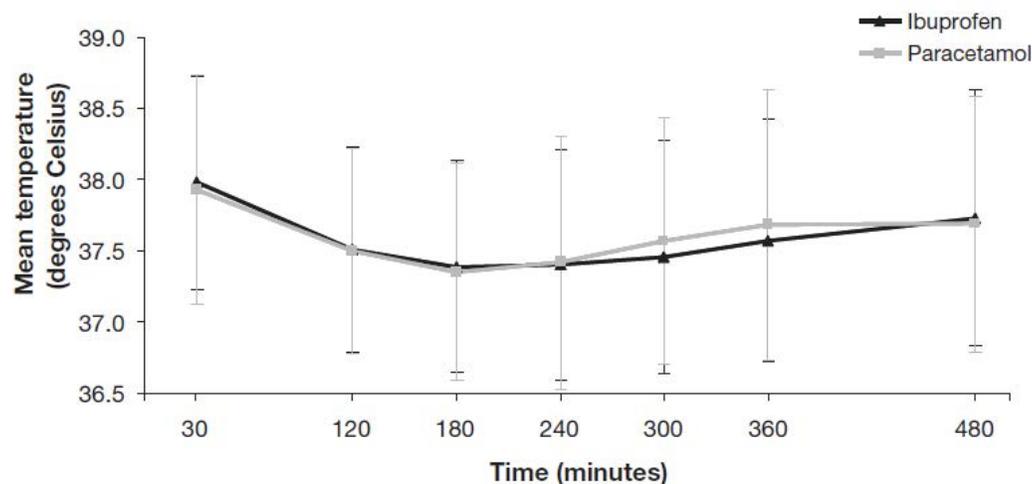
# Paracetamolo e ibuprofene: efficacia comparabile nel controllo della febbre

## Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: A systematic literature review

Kaajal Narayan, Simon Cooper, Julia Morphet, Kelli Innes

24 April 2017

Journal of Paediatrics and Child Health



Studio comparativo multicentrico in doppio cieco (304 pazienti)  
 Ibuprofene 10 mg/kg VS  
 Paracetamolo 15 mg/kg  
**RISULTATI: nessuna differenza statisticamente significativa nella riduzione della febbre**

Effects of acetaminophen and ibuprofen monotherapy in febrile children: a meta-analysis of randomized controlled trials

2021

Ning Kuo<sup>1</sup>, Nien-Yin Su<sup>1</sup>, Sen-Kuang Hou<sup>1,2</sup>, Yi-No Kang<sup>1,3,4,5,6</sup>

Metanalisi di RCT per valutare efficacia, sicurezza e tollerabilità paracetamolo VS ibuprofene  
**RISULTATI:**  
 bambini <2 anni con temp. inferiore di **0,2 °C nel gruppo trattato con ibuprofene.**

AE: rischio del **29% inferiore nel gruppo del paracetamolo rispetto al gruppo dell'ibuprofene** per quanto riguarda i tassi complessivi di eventi avversi nel sottogruppo con un'età media di >5 a

# Adverse Drug Reactions of Acetaminophen and Ibuprofen in the Paediatric Population: Analysis of the Italian Spontaneous Reporting Database



Valutazione della **sicurezza** di paracetamolo ed ibuprofene all'interno del programma di sorveglianza post marketing (**database RAM di raccolta delle segnalazioni spontanee di sospette ADR**). Segnalazioni effettuate da aprile 2005 ad aprile 2020

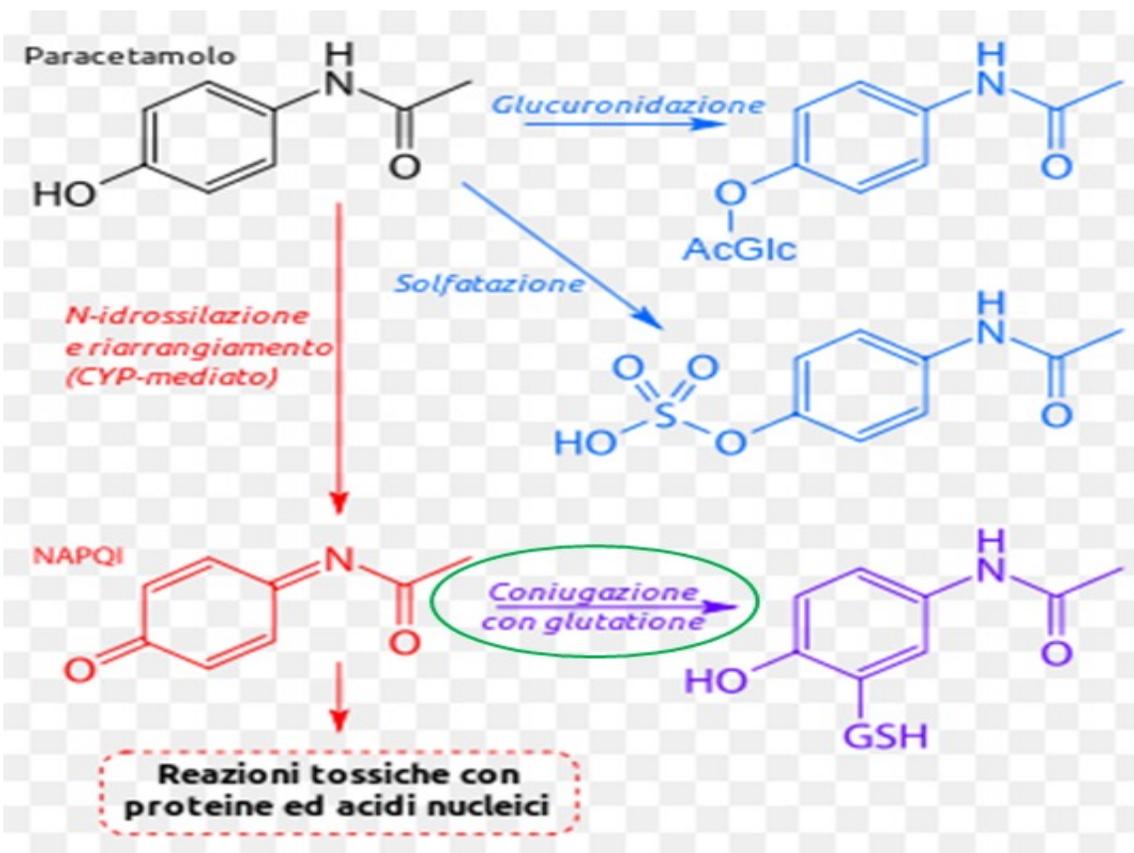


## RISULTATI:

Nei bambini di età compresa tra 0 e 17 anni, paracetamolo è associato al **14% delle reazioni avverse, mentre Ibuprofene raggiunge il 26% (p<0.0001)**.

La differenza maggiore in termini di AE è stata registrata soprattutto **nel gruppo di età 2-11 anni**, dove ibuprofene ha mostrato un aumento dell'11,2 % delle AE rispetto a Paracetamolo (p<0.0001).

# I prodotti tossici del **paracetamolo** sono eliminati mediante coniugazione con glutatione



Segnalazioni effettuate da aprile 2005 ad Condizioni concomitanti allo stato patologico, come

- digiuno,
- disidratazione (diarrea)
- contemporanea somministrazione di ibuprofene a dose piena

Causano deplezione di glutatione e aumento del metabolita Tossico che è scarsamente detossificato.

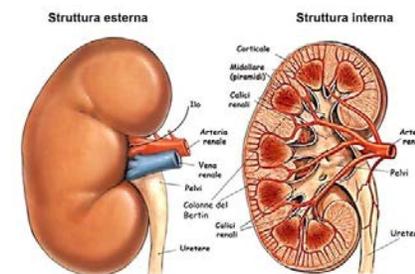


Aumenta il rischio di tossicità renale ed epatica.

## Eventi avversi

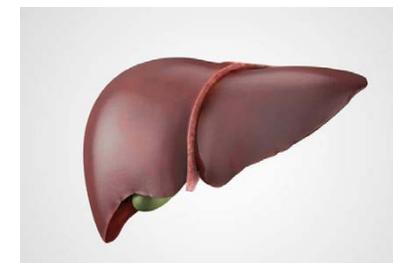
La disidratazione, e la diarrea... Aumentano la Tossicità da IBUPROFENE

L' inibizione della sintesi di prostaglandine periferica indotta dai FANS determina ipoperfusione renale con danno che può essere severo in caso di disidratazione



Aumentano la Tossicità da PARACETAMOLO

I prodotti tossici del paracetamolo sono eliminati mediante coniugazione con glutatione



Digiuno e Diarrea causano deplezione di glutatione e quindi si accumula il metabolita Tossico che è scarsamente detossificato con danno epatico e renale.

# 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
- ✓ La maggior parte degli eventi avversi gravi si verificano nei tentativi di suicidio



## Greta 18 mesi

Giunge in PS per un episodio di melena la sera precedente, che non aveva preoccupato perché a volte trovavano sangue nelle feci perché aveva un nodulo emorroidario, e la mattina stessa ematemesi che aveva molto impressionato i genitori.

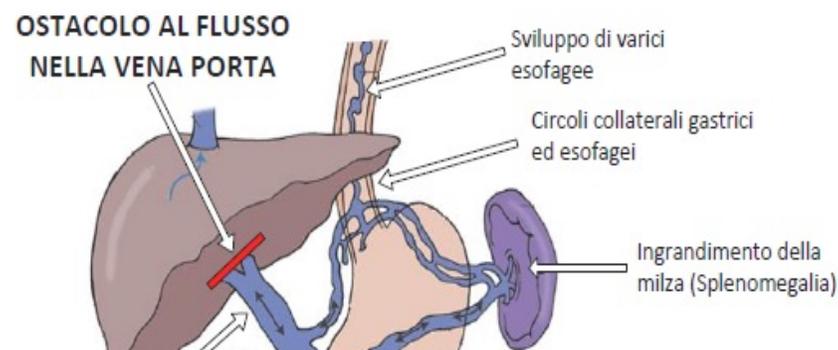
Nata prematura, sempre stata bene. La sera avanti: febbre e tosse assunto ibuprofene  
EO: Colorito pallido aspetto sofferente; alla palpazione splenomegalia 4 cm.

Ricoverata in chirurgia viene eseguita EGS di urgenza: Varici F3 sanguinanti sanguinamento massivo durante la procedura di sclerosi  
HB 5,5 Trasfusione ricovero in Ria.

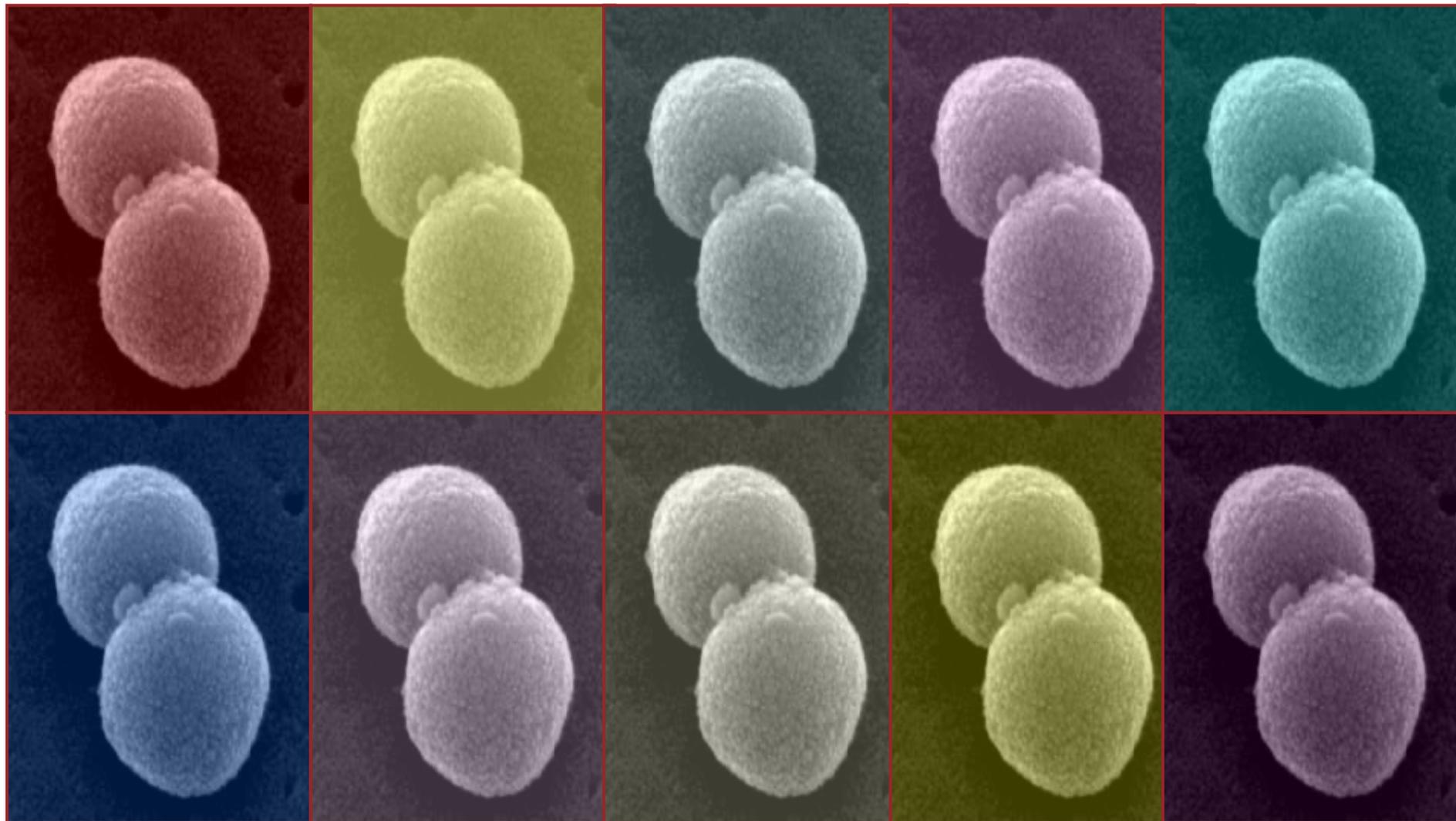
Ecodoppler della Arteria porta:  
Cavernoma della porta e ipertensione portale

Alla nascita aveva effettuato terapia endovenosa mediante catetere ombelicale

In caso di importante epatopatia non solo non è controindicato l'uso di Paracetamolo, ma devono essere evitati i FANS...



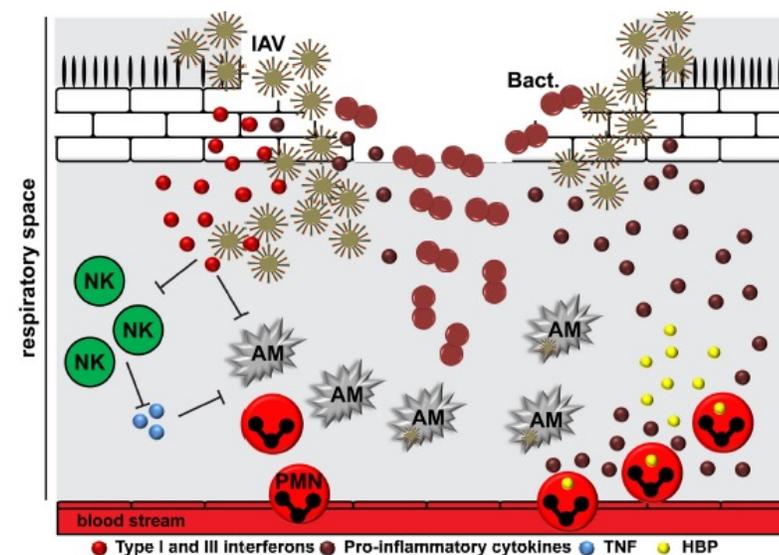
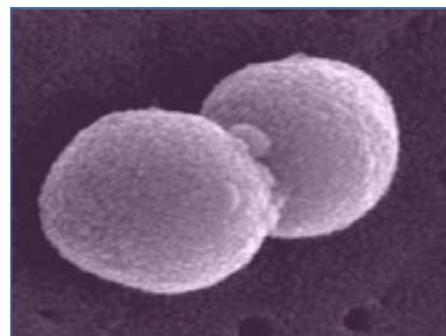
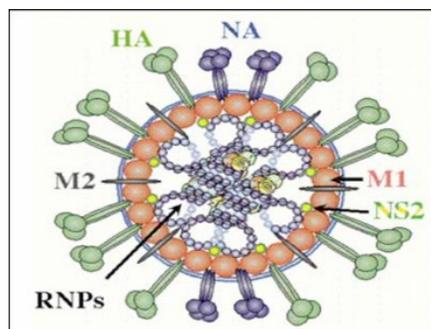
# Antipiretici e sovrainfezioni batteriche



# Prima l'influenza e poi lo pneumococco...

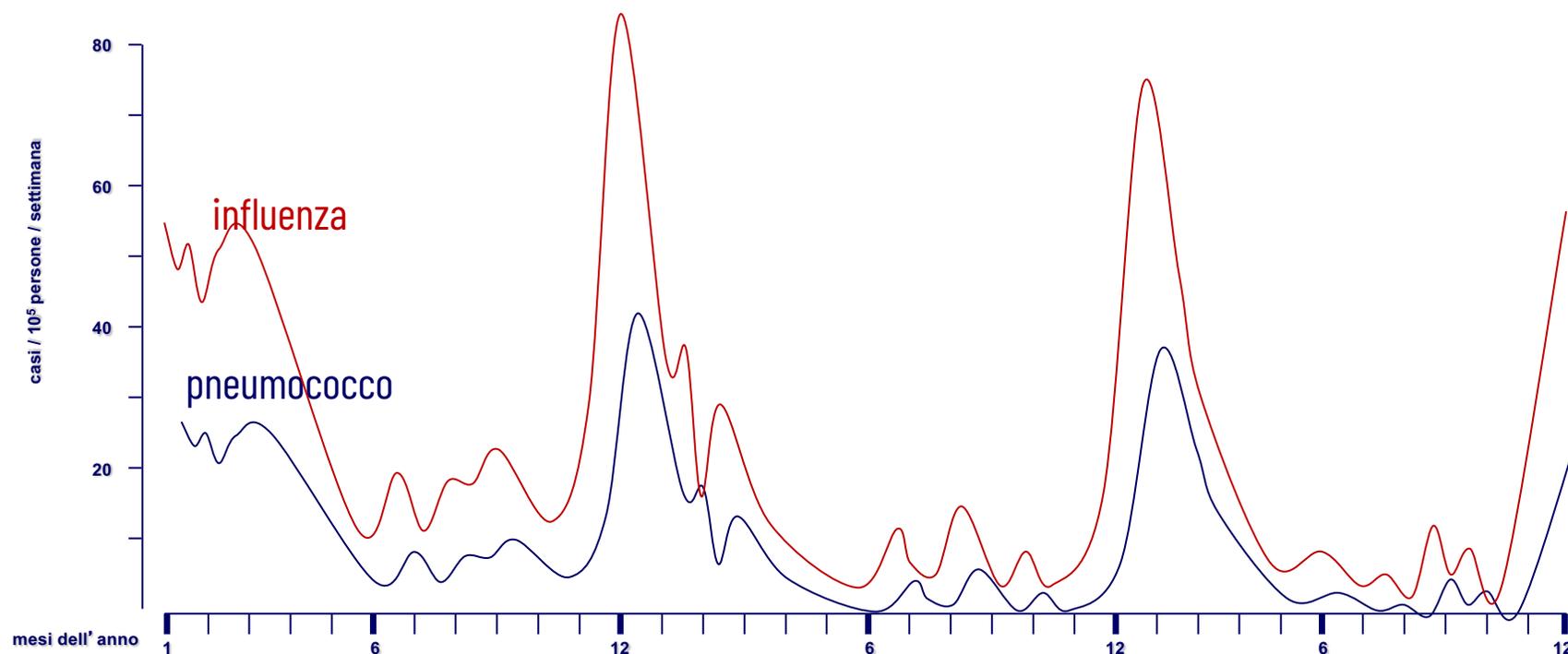
Il danno dell'epitelio polmonare indotto dalla replicazione del virus influenzale determina un ambiente favorevole all'ingresso e proliferazione batterica inducendo la soppressione e morte dei macrofagi alveolari. La produzione in eccesso di interferone compromette il riconoscimento immunitario dei neutrofili e macrofagi e sopprime la funzione delle cellule NK e lo pneumococco dilaga.

...la probabilità di avere una polmonite con complicanze è 12.4 volte più elevata in pazienti che avevano avuto nei 7-28 giorni precedenti una forma simil-influenzale



# Andamento delle infezioni invasive da *Streptococcus pneumoniae* e correlazione con la stagione influenzale

Prendere sempre in considerazione un episodio febbrile che insorge dopo una influenza.  
L'influenza provoca elevata produzione di interferone che compromette il riconoscimento immunitario dei neutrofili e macrofagi e sopprime la funzione delle cellule NK aumentando per 7-10 giorni suscettibilità alle infezioni pneumococciche



Vaccinazione  
anti influenzale

# Empyema: Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Increase the Risk?

Deborah Lehman, MD, reviewing Le Bourgeois M et al. *J Pediatr* 2016 Jun 20

NEJM  
Journal Watch

Studio francese caso controllo su 83 bambini che hanno sviluppato Empiema come complicanza di polmonite:

I bambini che avevano ricevuto FANS durante il trattamento per malattie virali acute presentavano un rischio maggiore di empiema.

Il rischio di sviluppare empiema era significativamente elevato nei bambini che avevano ricevuto  $\geq 1$  giorno di FANS entro 72 ore dall'insorgenza dei sintomi virali rispetto a quelli che non avevano ricevuto FANS (odds ratio aggiustato, 2,8).

La somministrazione di paracetamolo non è stata associata al rischio di empiema.

L'incidenza dell'empiema è aumentata negli anni e i risultati suggeriscono un aumento del rischio con l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) durante il trattamento della polmonite acquisita in comunità.

# FANS e complicità suppurativa

ibuprofene e **superinfezioni della cute e dei tessuti molli** in bambini con varicella

OR 3.1 (1.0 – 19.7) Choo PW *et al.* AEP 1997; 7: 440-445

**fascite necrotizzante** da streptococco SbEGA in bambini con varicella trattati con ibuprofene OR 11.5 [1.4 –

16.9] Zerr D *et al.* Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 724-725

**infezione invasiva da SbEGA** in bambini trattati con ibuprofene

OR 3.9 [1.3 – 12] Lesko SM *et al.* Pediatrics 2001; 107: 1108-1115

ibuprofene correla con lo sviluppo di **empiema**

OR 4.0 [2.5 – 6.5] Byington CL *et al.* Clin Infect Dis 2002; 34: 434-440

NSAIDs e gravi **infezioni necrotizzanti dei tessuti molli** OR 31.38 (6.40 – 153.84) Souvri C *et al.* Clin Exp Dermatol 2008; 33: 249-

255

NSAIDs e **gravi infezioni necrotizzanti dei tessuti molli** in varicella OR 4,9 (2.1-11.4) o Zoster OR 1.6 (1.1-2.4)

Mikaelof *et al.* Br J Clin Pharmacol 2008; 65: 2003-09

ibuprofene incrementa il rischio di **complicanze suppurative della polmonite** nei bambini OR 2.4 [1.6 – 4.3]

François P *et al.* Acta Paediatrica 2010; 99: 861-866

NSAIDs determinano pleurite e **complicanze suppurative nella polmonite** del bambino

OR 8.1 [2.3 – 28.0] Voiriot G *et al.* Chest 2010

NSAIDs e **accessi peritonsillari più grandi** (6,8 vs 2,9 cm<sup>3</sup>: p= 0.0005) e con maggiore prevalenza di

anaerobi (46 % versus 29 %, p= 0.034) Feasson T *et al.* BMC Infectious Diseases (2016) 16:432

1997

1999

2001

2002

2008

2008

2010

2010

2016

## Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. Krenke K, et al. Clin Respir J. 2018.

Pre-admission cumulative dose of ibuprofen exceeding 78.3 mg/kg was associated with 2.5-fold higher odds ratio for CAP complications [OR 2.54 CI (1.31 - 4.94);  $p = 0.008$ ].

Maggiore proporzione polmoniti complicate in pazienti trattati con dosi cumulative maggiori di ibuprofene

Treatment prior to admission	Non-complicated CAP (n=141)	Complicated CAP (n=62)	P	OR (95% CI)
Ibuprofen n (%)	109 (77.3)	57 (91.9)	0.02**	3.35 (1.24-9.06)
Total dose of ibuprofen mg/kg	46.2 (4.8-93.3)	108.5 (30.3-166.6)	0.0000*	-
Acetaminophen n (%)	76 (53.9)	47 (75.8)	0.003**	2.68 (1.37-5.23)
Total dose of acetaminophen mg/kg	10 (0-90)	56.7 (15.8-155.15)	0.001*	-
Preadmission antibiotic n (%)	49 (34.8)	21 (33.9)	1**	-
Preadmission antibiotic (days)	0 (0-3)	0 (0-2)	0.69*	-

# Ibuprofen can mask symptoms of infection and might worsen outcomes, says <europaen drugs agency

Raccomandazione del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza  
(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC)

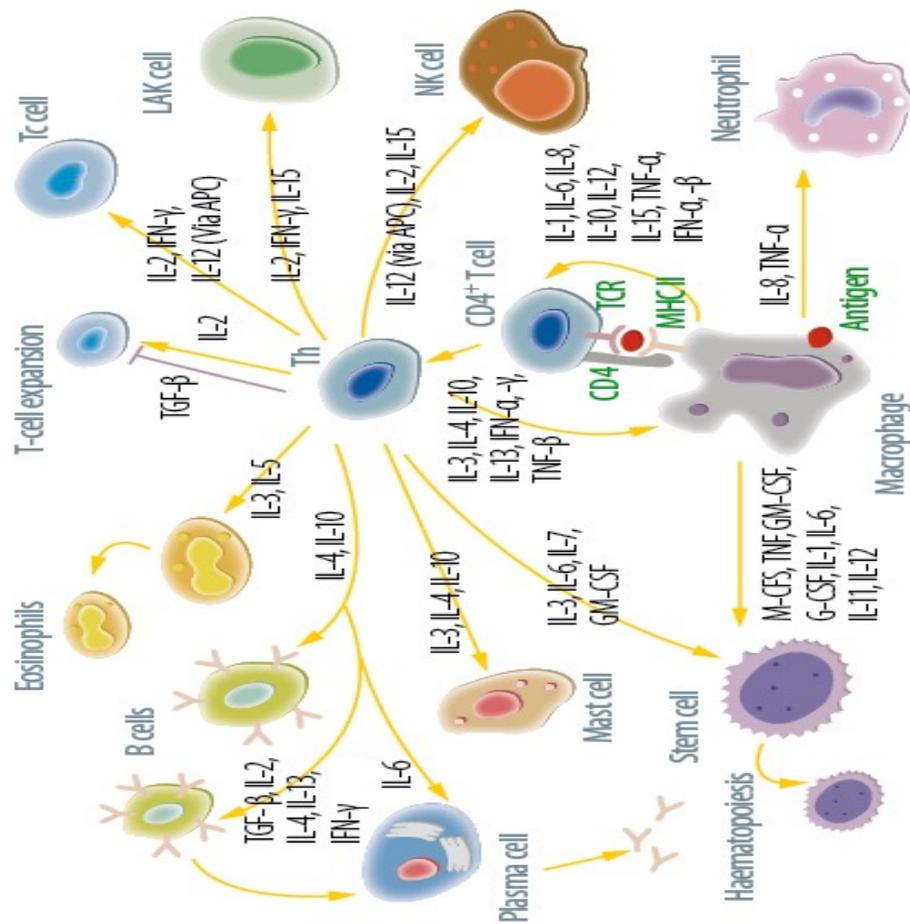
## **IBUPROFENE MASCHERA I SINTOMI E PEGGIORA GLI ESITI**

Il PRAC ha raccomandato l'aggiornamento delle RCP per i farmaci contenenti ibuprofene e ketoprofene per avvertire che possono mascherare i sintomi di infezione batterica.

Tale mascheramento può ritardare il trattamento e peggiorare gli esiti come è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e altre complicanze batteriche.

Il PRAC ha evidenziato che i pazienti dovrebbero quindi essere **MONITORATI** per il peggioramento dell'infezione quando per alleviare la febbre o il dolore dovuto a un'infezione vengono utilizzati farmaci contenenti ibuprofene e ketoprofene

# Ma perchè gli anti infiammatori favoriscono complicanze batteriche suppurative?



fosfolipidi della membrana cellulare

↓ fosfolipasi A2

**Acido arachidonico**

*COX-1 e COX-2 a livello periferico*

↓

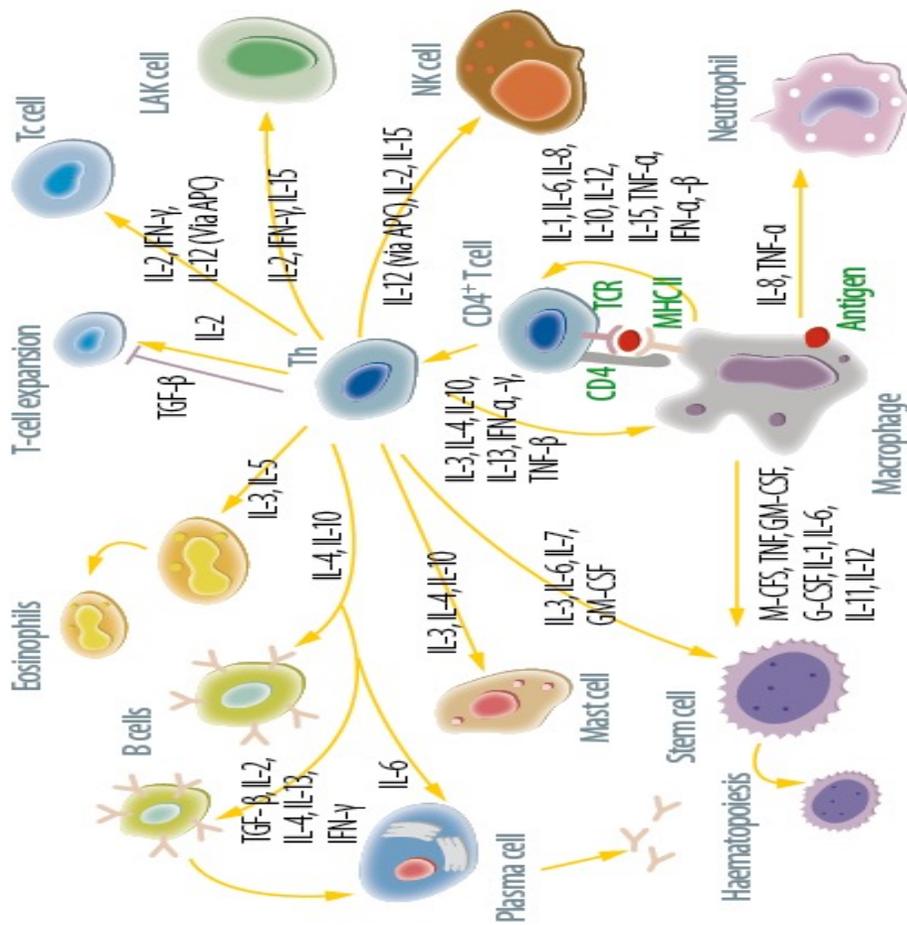
**Prostaglandine**

*Principali attività*

- Stimolazione nocicettori
- Febbre
- Modulazione tono vascolare
- Inibizione aggregazione piastrinica
- Modulazione tono bronchiale
- Modulazione tono tratto GI
- Modulazione secrezione gastrica
- Modulazione della risposta infiammatoria
- Alterazioni flusso ematico renale ed effetti diretti sui tubuli renali



# Ma perchè gli anti infiammatori favoriscono complicanze batteriche suppurative?



fosfolipidi della membrana cellulare

↓ fosfolipasi A2

**Acido arachidonico**

COX-1 e COX-2 a livello periferico

X ←

**Prostaglandine**

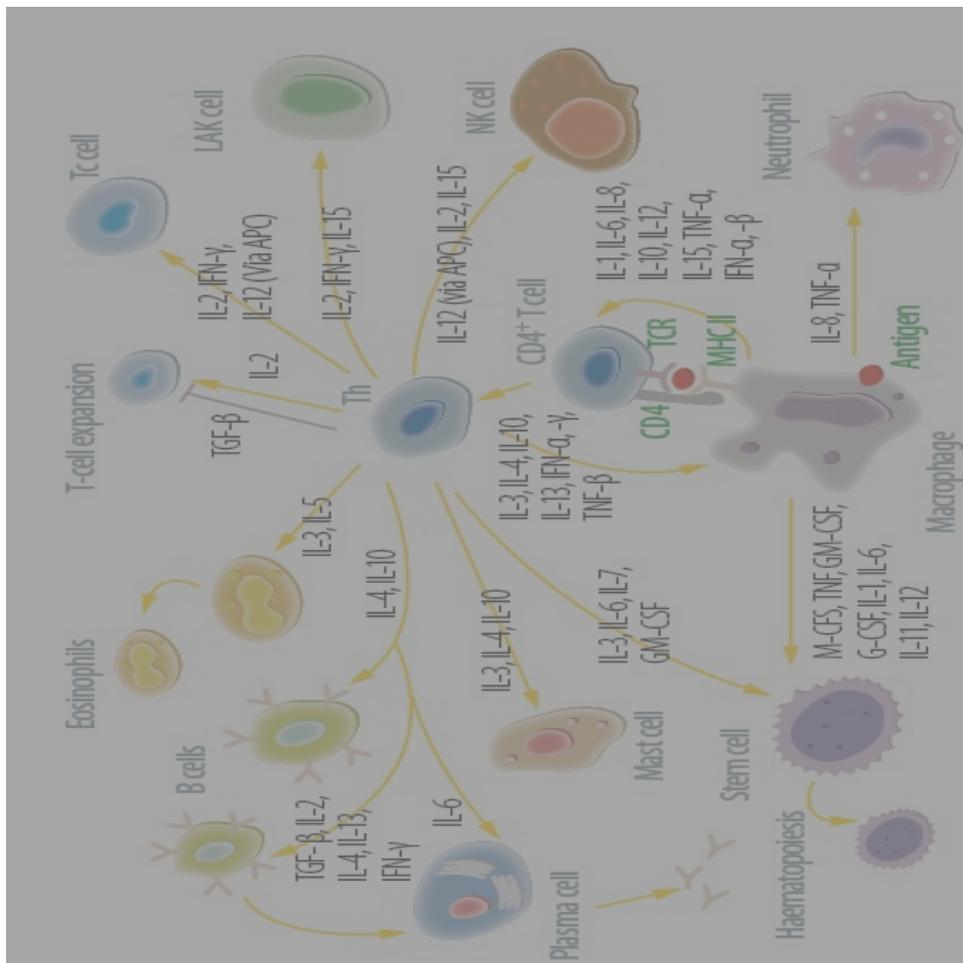
**FANS**

Azione **antipiretica** a livello Periferico

Principali attività

- Stimolazione nocicettori
- Febbre
- Modulazione tono vascolare
- Inibizione aggregazione piastrinica
- Modulazione tono bronchiale
- Modulazione tono tratto GI
- Modulazione secrezione gastrica
- Modulazione della risposta infiammatoria
- Alterazioni flusso ematico renale ed effetti diretti sui tubuli renali

# Ma perchè gli anti infiammatori favoriscono complicanze batteriche suppurative?



fosfolipidi della membrana cellulare

↓ fosfolipasi A2

**Acido arachidonico**

COX-1 e COX-2 a livello periferico

X ←

**Prostaglandine**

**FANS**

Azione **antipiretica** a livello Periferico

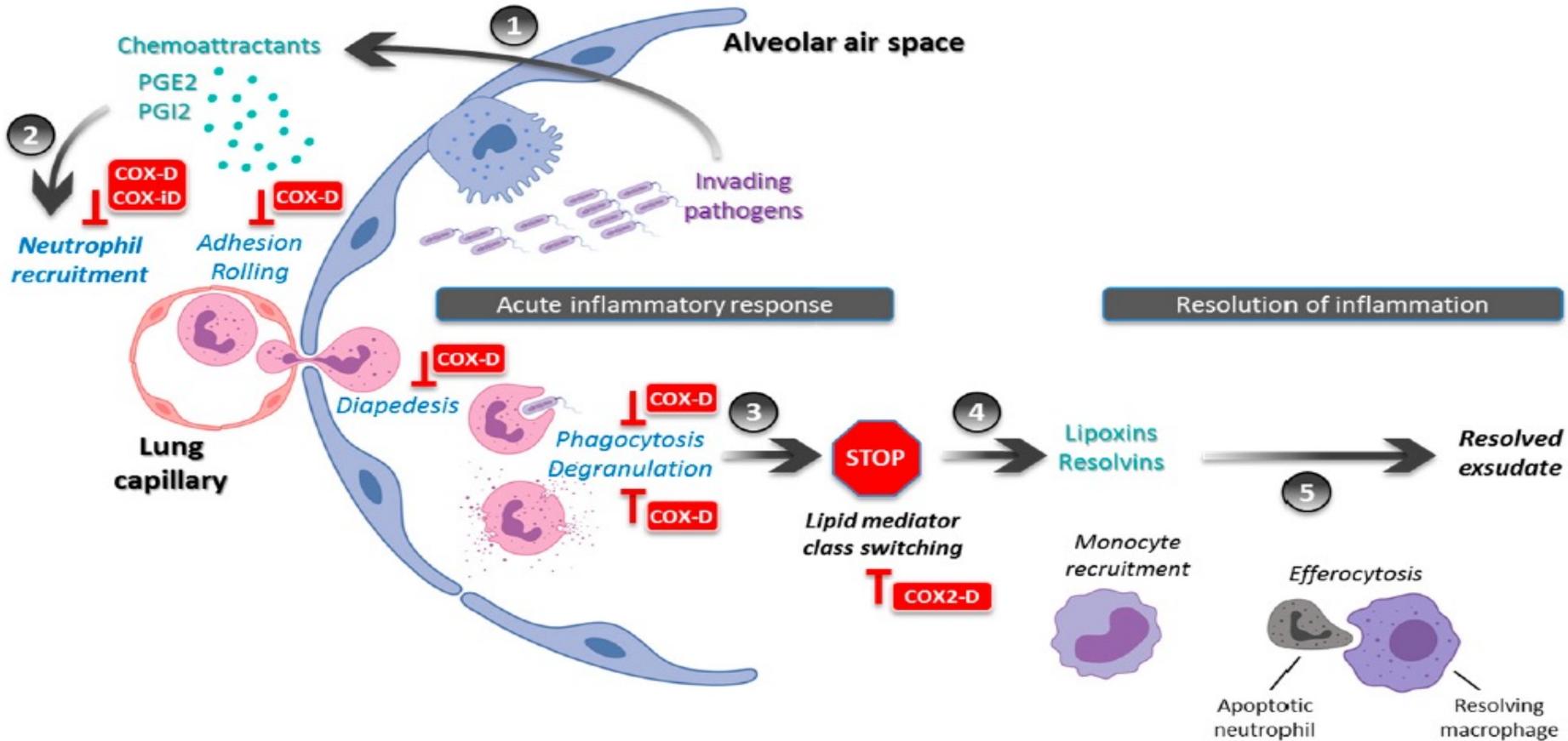
Principali attività

- Stimolazione nocicettori
- Febbre
- Modulazione tono vascolare
- Inibizione aggregazione piastrinica
- Modulazione tono bronchiale
- Modulazione tono tratto GI
- Modulazione secrezione gastrica
- Modulazione della risposta infiammatoria
- Alterazioni flusso ematico renale ed effetti diretti sui tubuli renali

# Risk Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community – Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients

Guillaume Voiriot<sup>1,2,3,\*</sup>, Quentin Philippot<sup>1</sup>, Alexandre Elabbadi<sup>1</sup>, Carole Elbim<sup>4</sup>, Martin Chalumeau<sup>5,6</sup> and Muriel Fartoukh<sup>1,2,3</sup>

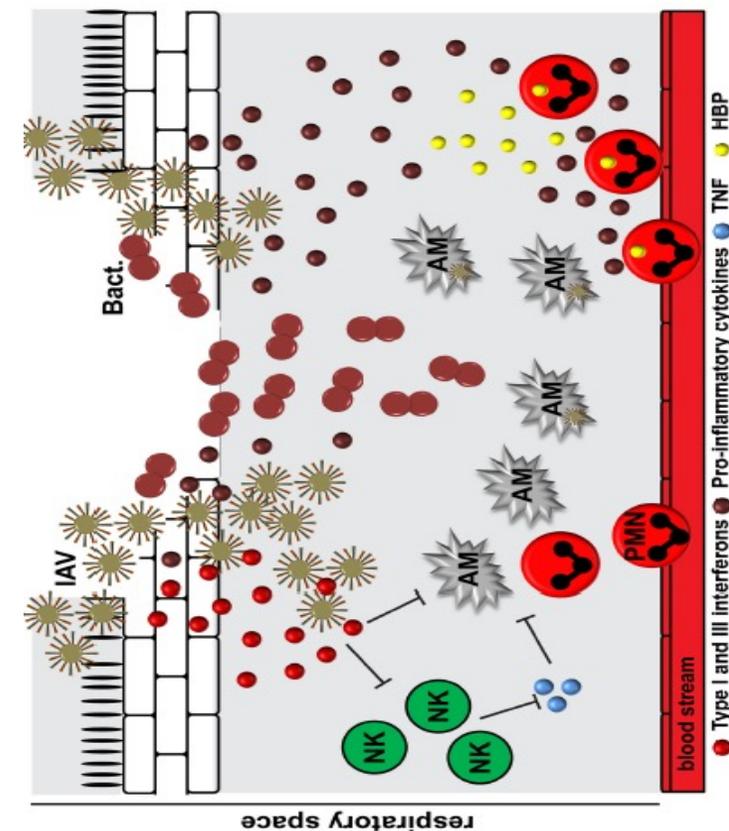
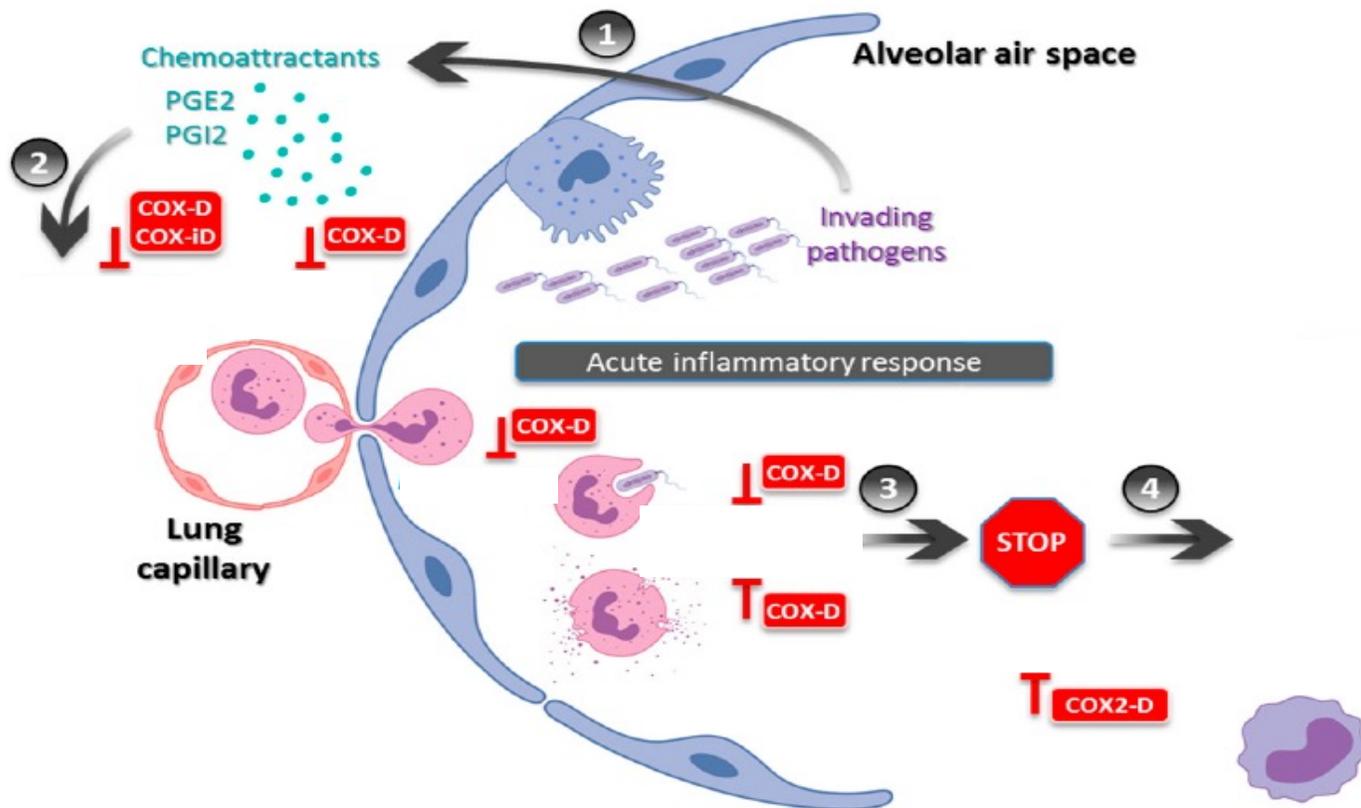
*J. Clin. Med.* 2019, 8, 786



# Risk Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community – Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients

Guillaume Voiriot<sup>1,2,3,\*</sup>, Quentin Philippot<sup>1</sup>, Alexandre Elabbadi<sup>1</sup>, Carole Elbim<sup>4</sup>, Martin Chalumeau<sup>5,6</sup> and Muriel Fartoukh<sup>1,2,3</sup>

*J. Clin. Med.* 2019, 8, 786



# Agenzia Nazionale Francese per la Sicurezza dei Farmaci



PUBLIÉ LE 18/04/2019 - MIS À JOUR LE 28/04/2023

## Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves

Actualisation du 27/04/2023

Plusieurs cas de complications infectieuses d'issue parfois fatale chez des adultes et des enfants ayant pris des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), sur prescription ou en automédication, nous ont été rapportés en mars 2023 par des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Ces complications peuvent survenir y compris en cas de coprescription d'antibiotiques.

Dans un contexte de recrudescence des infections invasives à streptocoques A, nous rappelons les règles de bon usage de ces médicaments.

I FANS sono ampiamente utilizzati per dolore o febbre anche mediante autoprescrizione, ma con la loro azione anti-infiammatoria possono mascherare i sintomi di una infezione in atto e favorire gravi complicanze

In caso di febbre e dolore conseguenza di una infezione come per esempio angina, infezione dentaria, polmonite, otite è consigliabile privilegiare l'utilizzo del paracetamolo

## Valeria 4 anni

Metà dicembre 2022: febbre tonsillite

## Valeria 4 anni

Metà dicembre 2022: febbre tonsillite  
Dopo 4 giorni

Eruzione cutanea



## Valeria 4 anni

Metà dicembre 2022: febbre tonsillite  
Dopo 4 giorni

Eruzione cutanea



Scarlattina

## Valeria 4 anni

Metà dicembre 2022: febbre tonsillite  
Dopo 4 giorni

Eruzione cutanea



Scarlattina

**Ricompare febbre terapia con ibuprofene ma dopo qualche giorno difficoltà respiratoria...**

**DOPO 7 GIORNI**

cefpodoxima (8 mg/kg/die) per 10 giorni  
(non assunta regolarmente e sospesa per prurito)

## Valeria 4 anni

Metà dicembre 2022: febbre tonsillite  
Dopo 4 giorni

Eruzione cutanea



Scarlattina

**Ricompare febbre terapia con ibuprofene ma dopo qualche giorno difficoltà respiratoria...**

**DOPO 7 GIORNI**

cefpodoxima (8 mg/kg/die) per 10 giorni  
(non assunta regolarmente e sospesa per prurito)

**Esami ematici:** PCR 30 mg/dl, PCT 1,5 ng/dl, GB  
31.000/mm<sup>3</sup>, N: 76%, Hb 9,2 g/dL

**Radiografia del torace:** opacamento completo  
emitorace di destra da verosimile versamento

Trasferimento presso il nostro Ospedale



## Valeria 4 anni

Metà dicembre 2022: febbre tonsillite  
Dopo 4 giorni

Eruzione cutanea



Scarlattina

**Ricompare febbre terapia con ibuprofene ma dopo qualche giorno difficoltà respiratoria...**

**DOPO 7 GIORNI**

cefpodoxima (8 mg/kg/die) per 10 giorni  
(non assunta regolarmente e sospesa per prurito)

**Esami ematici:** PCR30 mg/dl, PCT 1,5 ng/dl, GB  
31.000/mm<sup>3</sup>, N: 76%, Hb 9,2 g/dL

**Radiografia del torace:** opacamento completo  
emitorace di destra da verosimile versamento

Trasferimento presso il nostro Ospedale



All'ingresso: Sensorio integro, tachicardia. Silenzio all'auscultazione del polmone destro, con asimmetria degli emitoraci, respiro appoggiato. Addome dolente nei quadranti di destra, Posizionata maschera di Venturi con FiO<sub>2</sub> 35%



TC TORACE

«*versamento pleurico massivo a **destra***  
*sbandieramento cardiomediastinico verso sinistra,*  
*deviazione del nastro tracheale, compressione delle diramazioni*  
*bronchiali di destra; atelettasia del polmone linfadenopatie*  
*mediastiniche:*

*Nell' arco di 4 h c.g. peggiorate, ipotensione, dispnea.*  
*Trasferimento in rianimazione -> drenaggio toracico*

su liquido pleurico PCR **positiva** per *S.pyogenes* **Terapia antibiotica:**  
piperacillina-tazobactam + clindamicina



## Studio multicentrico retrospettivo

Obiettivo: Indagare una possibile relazione tra l'assunzione di ibuprofene e la comparsa di complicazioni intra-craniche e/o orbitali della sinusite fronto-etmoidale acuta in pediatria.

Uni- and multivariate analysis for occurrence of Global Loco-regional Complications according to intake of NSAID, gender, age and initial pain.

	Global Loco-regional Complications		Univariate Analysis				Multivariate Analysis			
	No n= 56	Yes n= 64	OR	CI-	CI+	P	OR	CI-	CI+	P
NSAIDs										
No	50 (55.6%)	40 (44.4%)	1				1			
Yes	6 (20.0%)	24 (80.0%)	5.0	1.864	13.409	0.001	4.8	1.76	12.84	0.002
Gender										
Male	30 (46.2%)	35 (53.8%)	1							
Female	26 (47.3%)	29 (52.7%)	0.956	0.465	1.964	0.903	0.95	0.45	2.04	0.903
Age										
≤ 10 y.o	43 (59.7%)	29 (40.3%)	1							
> 10 y.o	13 (27.1%)	35 (72.9%)	3.992	1.808	8.812	0.001				
Initial Pain										
Severe	27 (55.1%)	22 (44.9%)	1.777	0.852	3.708	0.125	1.58	0.73	3.41	0.203
Mild/moderate	29 (40.8%)	42 (59.2%)	1							

L'assunzione di ibuprofene sembra essere un fattore di rischio per complicanze intracraniche o orbitali associate alla sinusite fronto-etmoidale acuta nei bambini.

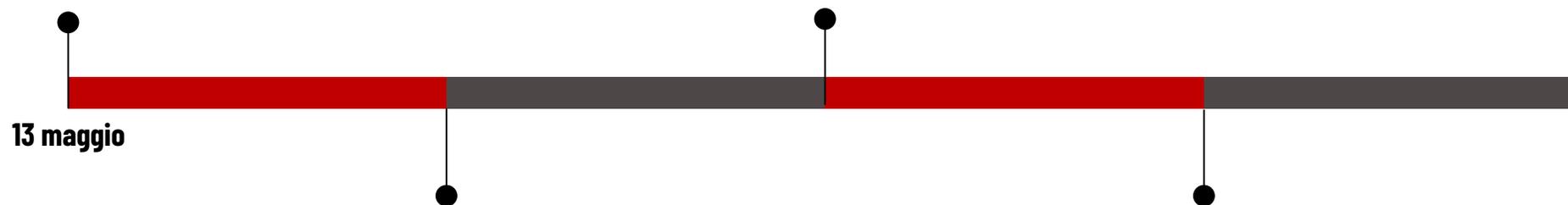
## Achille 18 mesi

Anamnesi familiare: padre con deficit di ATIII

Anamnesi fisiologica e patologica remota: mute

### Comparsa di febbre con acme Tc 40°

Gestita a domicilio con somministrazione di **ibuprofene ogni 8 ore.**



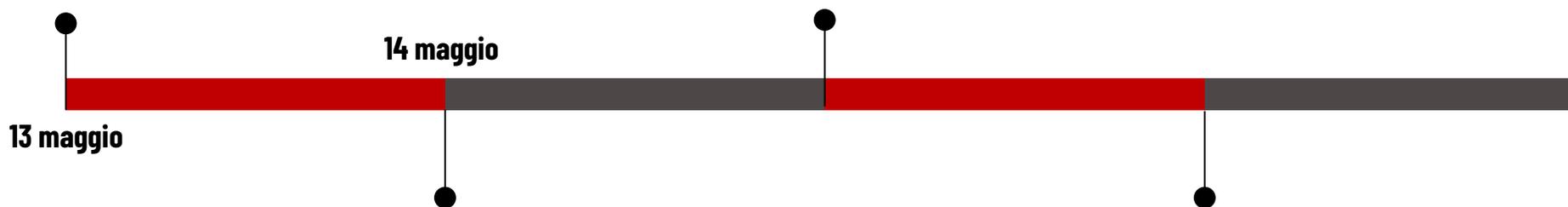
## Achille 18 mesi

Anamnesi familiare: padre con deficit di ATIII

Anamnesi fisiologica e patologica remota: mute

### Comparsa di febbre con acme Tc 40°

Gestita a domicilio con somministrazione di **ibuprofene ogni 8 ore.**



### Persistenza della febbre e comparsa di otalgia

Prosegue tp antipiretica/analgesica con ibuprofene e inizia gocce auricolari a base di Polimixina B+Neomicina+Lidocaina

# Achille 18 mesi

Anamnesi familiare: padre con deficit di ATIII

Anamnesi fisiologica e patologica remota: mute

## Comparsa di febbre con acme Tc 40°

Gestita a domicilio con somministrazione di **ibuprofene ogni 8 ore.**

## Valutato dal pediatra curante

Diagnosi di faringotonsillite, indicazione ad introdurre amoxicillina-acido clavulanico. Prosecuzione della gestione di febbre e dolore con Ibuprofene.



## Persistenza della febbre e comparsa di otalgia

Prosegue tp antipiretica/analgesica con ibuprofene e inizia gocce auricolari a base di Polimixina B+Neomicina+Lidocaina

# Achille 18 mesi

Anamnesi familiare: padre con deficit di ATIII

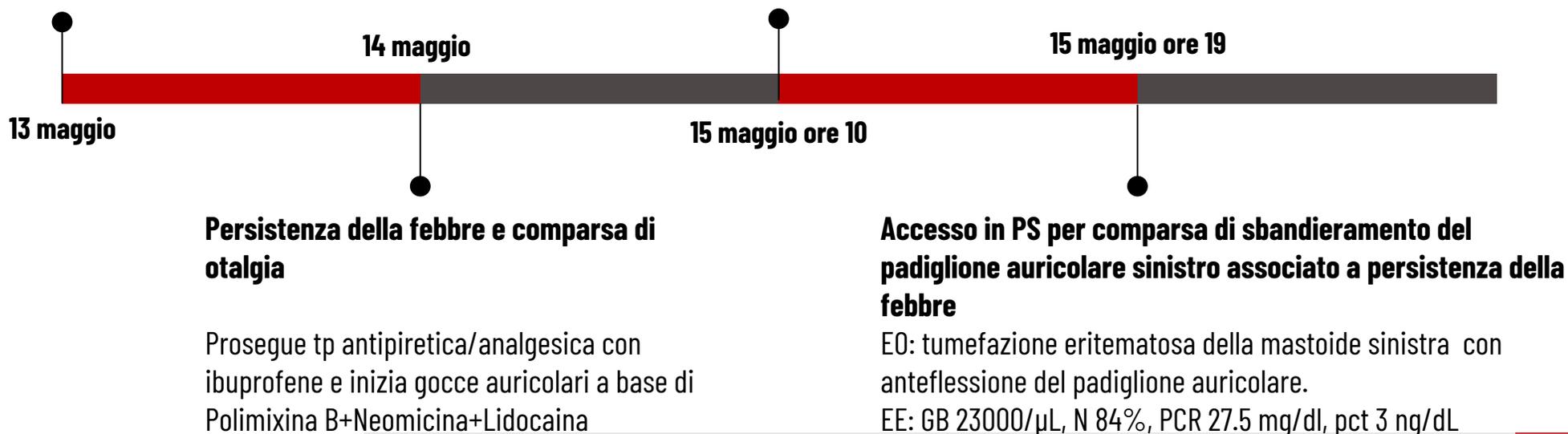
Anamnesi fisiologica e patologica remota: mute

## Comparsa di febbre con acme Tc 40°

Gestita a domicilio con somministrazione di **ibuprofene ogni 8 ore.**

## Valutato dal pediatra curante

Diagnosi di faringotonsillite, indicazione ad introdurre amoxicillina-acido clavulanico. Prosecuzione della gestione di febbre e dolore con Ibuprofene.



## Achille 18 mesi - Ricovero in pediatria con diagnosi di OTOMASTOIDITE

- Introduzione di duplice terapia antibiotica Ceftriaxone + Clindamicina
- Esami infettivologici negativi
- Lento miglioramento clinico ed ematochimico
- TC in IV giornata di ricovero: "opacamento muco-flogistico dell'orecchio medio di sn e delle cavità delle cellette mastoidee a sinistra con aspetto parzialmente distruente e riassorbimento dei setti ossei delle cellette stesse. Si associa estesa raccolta ascessuale fluida con enhancement periferico (dimensioni max circa 40x11x27 mm) che dalla mastoide si porta fino in sede para-retroauricolare di sn, con coinvolgimento parziale del condotto uditivo esterno omolaterale. Si osserva inoltre trombosi dei seni venosi da questo lato, coinvolgente il seno sigmoideo e trasverso fino al golfo della giugulare".
- Mastoidectomia e drenaggio di ascesso mastoideo + introduzione di terapia eparinica



# Clinical characteristics and predictive factors of thrombotic complications in children with acute mastoiditis: a single center retrospective study

Adele Fiordelisi<sup>1</sup>, Sara Soldovieri<sup>2</sup>, Marco Trinci<sup>3</sup>, Giuseppe Indolfi<sup>4 5</sup>, Elisabetta Venturini<sup>6</sup>,  
Luisa Galli<sup>6 7</sup>, Mariapaola Guidi<sup>8</sup>, Franco Trabalzini<sup>8</sup>, Sandra Trapani<sup>5 7</sup>, Donatella Lasagni<sup>5</sup>

Eur J Pediatr. 2025

Su 100 bambini con Mastoidite 15 (15%) hanno sviluppato trombosi dei seni venosi cerebrali

Pazienti con complicazione trombotica avevano significativamente:

Febbre ( $p < 0.001$ )

Segni neurologici (cefalea e vomito) ( $p < 0.001$ )

PCR elevata ( $p < 0.001$ )

Globuli Bianchi aumentati ( $p < 0.01$ )

I patogeni più frequentemente associati a complicanze trombotiche erano:

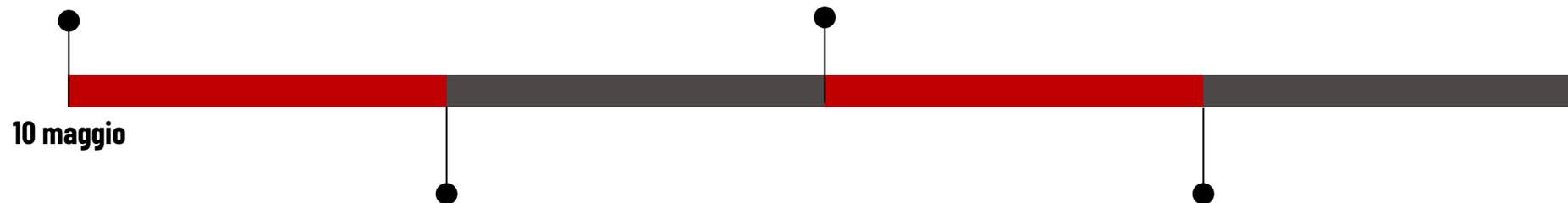
Streptococcus pyogenes ( $p = 0.024$ )

Streptococcus pneumoniae ( $p = 0.05$ )

## Marko 8 anni

### Comparsa di otalgia sinistra in apiressia

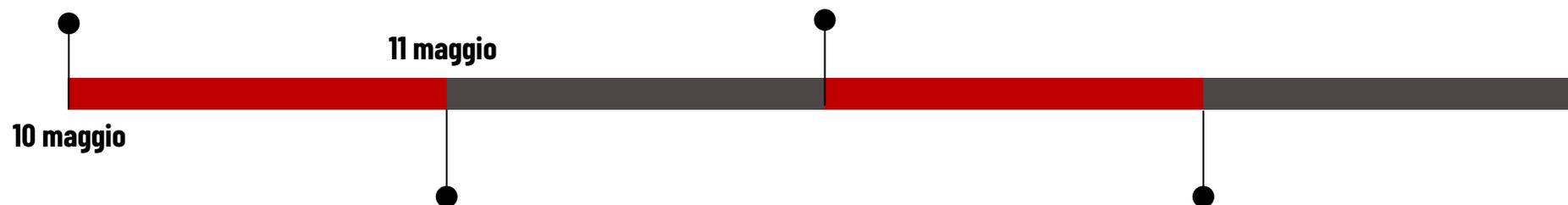
Gestita a domicilio con somministrazione di paracetamolo ogni 6-8 ore con scarso beneficio.



## Marko 8 anni

### Comparsa di otalgia sinistra in apiressia

Gestita a domicilio con somministrazione di paracetamolo ogni 6-8 ore con scarso beneficio.



### I accesso in PS per persistenza di otalgia

Diagnosi di otite media acuta. Indicazione ad introdurre terapia con amoxicillina-acido clavulanico, consigliato **ibuprofene a orario per la gestione del dolore.**

## Marko 8 anni

### Comparsa di otalgia sinistra in apiressia

Gestita a domicilio con somministrazione di paracetamolo ogni 6-8 ore con scarso beneficio.

### Il accesso in PS per comparsa di edema periorbitario sinistro e dolore retroauricolare omolaterale

E.O: buone c.g, apiretico. Deficit emivolto sinistro compatibile con paralisi faciale periferica.  
Otoscopia: otorrea sinistra. Dolorabilità alla palpazione della mastoide sinistra. Linfadenopatie LC subcentimetriche



### I accesso in PS per persistenza di otalgia

Diagnosi di otite media acuta. Indicazione ad introdurre terapia con amoxicillina-acido clavulanico, consigliato **ibuprofene a orario per la gestione del dolore.**

## Marko 8 anni

### Comparsa di otalgia sinistra in apiressia

Gestita a domicilio con somministrazione di paracetamolo ogni 6-8 ore con scarso beneficio.

### Il accesso in PS per comparsa di edema periorbitario sinistro e dolore retroauricolare omolaterale

E.O: buone c.g, apiretico. Deficit emivolto sinistro compatibile con paralisi faciale periferica. Otoscopia: otorrea sinistra. Dolorabilità alla palpazione della mastoide sinistra. Linfadenopatie LC subcentimetriche



### I accesso in PS per persistenza di otalgia

Diagnosi di otite media acuta. Indicazione ad introdurre terapia con amoxicillina-acido clavulanico, consigliato **ibuprofene a orario per la gestione del dolore.**

### Accertamenti in PS

EE: PCR 1.38, pct neg

**TC rocche petrose: "ubiquitaria obliterazione delle cellette della mastoide e dell'orecchio sinistro da parte di materiale ipodenso. Per riscontro di bolla di pneumoencefalo sottotecale temporale, richiesto completamento con TC encefalo2.**

## Marko 8 anni

- TC encefalo: "Raccolta subdurale ipodensa con morfologia a lente biconvessa, con dimensioni di circa 25x8x12mm, nel cui contesto si apprezza la bolla aerea precedentemente descritta. Contrast enhancement meningeale consensuale"

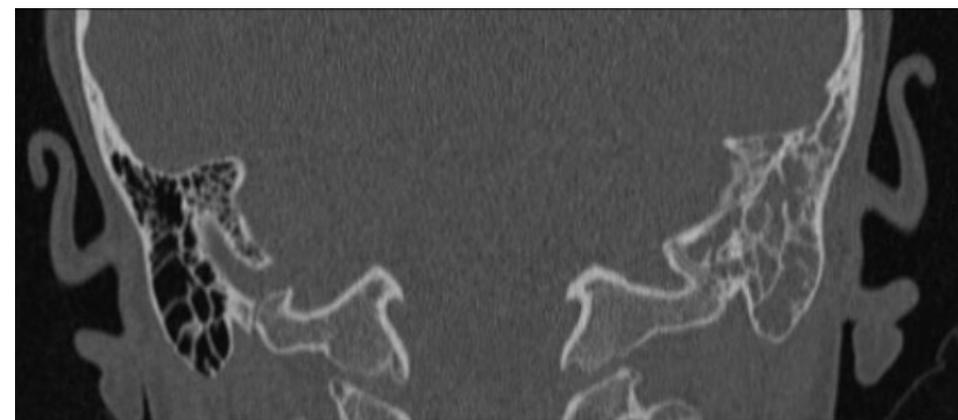
### Diagnosi di OTOMASTOIDITE COMPLICATA DA ASCESSO INTRACRANICO E PARALISI FACCIALE PERIFERICA

#### Ricovero in pediatria medica

- Introduzione di triplice terapia antibiotica endovena con Ceftriaxone + Vancomicina + Metronidazolo
- Intervento di mastoidectomia e drenaggio della raccolta subdurale
- Su materiale drenato PCR Streptococcus pyogenes positiva

#### Su cosa soffermarci e riflettere?

- Paracetamolo sostituito con **Ibuprofene**
- La dose di paracetamolo era 8mg/kg !
- Lo streptococco non è più lo stesso





Centre for Academic Primary Care,  
Bristol Medical School, University of  
Bristol  
alastair.hay@bristol.ac.uk  
Cite this as: *BMJ* 2023;380:p58  
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.p58>

## The group A strep crisis: can we do better?

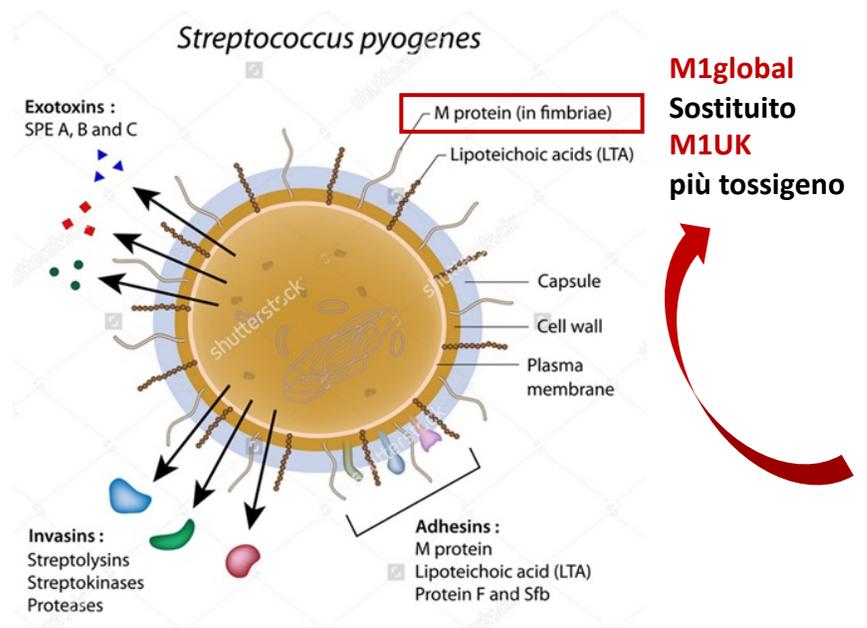
We must learn from the group A strep crisis, writes **Alastair Hay**

Alastair D Hay *professor of primary care*

13 gennaio 2023.

In UK **37,068 notifiche di scarlattina** dalla fine 2022 e inizio 2023, da confrontare con **una media di 3,029** per lo stesso periodo nei 5 anni precedenti. Si sono avuti **5 morti e 1548 notifiche di forme invasive da streptococco (iGAS)** contro una media di 520 casi di iGAS nelle ultime 5 stagioni.

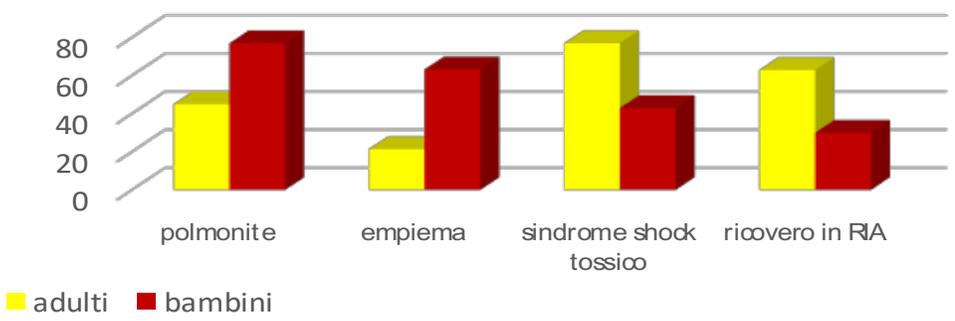
Siamo passati da 22% di infezioni iGAS sul totale in bambini di età ≤ di 15 anni rispetto al 4% - 13% delle precedenti stagioni)



RESEARCH Open Access

Clinical and molecular epidemiological features of critically ill patients with invasive group A *Streptococcus* infections: a Belgian multicenter case-series

Peetermans et al. *Annals of Intensive Care* (2024)



## State of the Art of Invasive Group A Streptococcus Infection in Children: A Scoping Review of the Literature with a Focus on Predictors of Invasive Infection

Francesco Mariani <sup>1</sup> , Carolina Gentili <sup>1</sup>, Valentina Pulcinelli <sup>1</sup>, Laura Martino <sup>1</sup>, Piero Valentini <sup>1</sup>   
and Danilo Buonsenso <sup>1,2,\*</sup> 

- I fattori di rischio predittori di una infezione invasiva evidenziati negli studi con analisi multivariata sono stati l'infezione da varicella (OR, 6,2; IC 95%, 1,7-22,4), associazione con la diagnosi di fascite necrotizzante (RR, 4,5 IC 95% 1,0-20) e l'uso degli antipiretici:
  - uso di solo paracetamolo (OR 0,94 (0,34-2,6))
  - uso di solo ibuprofene (OR 2,5 (0,58-11))



### Severe *Streptococcus pyogenes* Infections, United Kingdom, 2003–2004

Theresa L. Lamagni, MSc\*; Shona Neal\*; Catherine Keshishian, MSc\*; Neelam Alhaddad, MSc\*; Robert George, MD\*; Georgia Duckworth\*; Jaana Vuopio-Varkila†; and Androulla Efstratiou, PhD\*

[Emerg Infect Dis.](#) 2008

STSS: Streptococcal toxic shock syndrome

I pazienti che utilizzavano farmaci antinfiammatori non steroidei avevano un rischio 3 volte maggiore di STSS (OR 3,00, IC 95% 1,30-6,93, p = 0,01).

## Treatment outcomes and their predictors in children hospitalized with varicella complicated by bacterial superinfections after pandemic of COVID-19 – a retrospective multicenter analysis of real-life data in Poland

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases  
<https://doi.org/10.1007/s10096-024-04944-2>

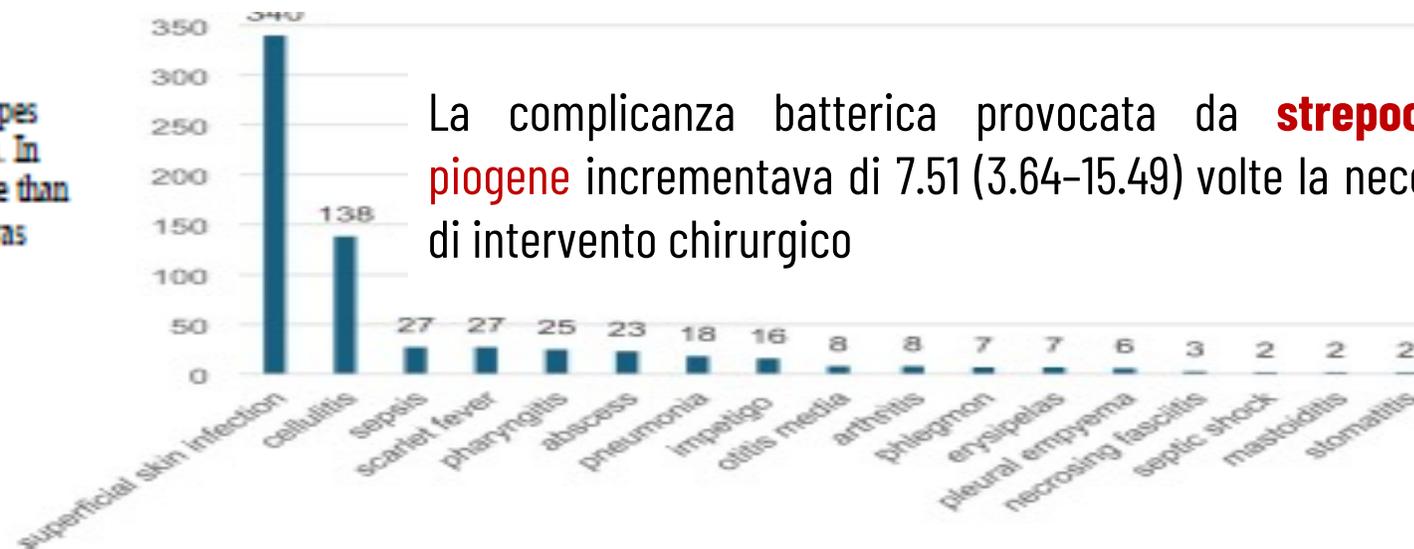
Maria Pokorska-Śpiewak et al  
 September 2024

studio retrospettivo su 458 bambini (età m 4 a) ricoverati per **complicanze batteriche da varicella**

132/319 (29%) avevano complicanze transitorie, 2 (0.5%) persistenti e 1 (0.5%) è deceduto.

L'analisi multivariata ha mostrato che l'utilizzo di **ibuprofene in corso di varicella aumenta di 4.07 volte (2.50–6.60) il rischio di complicanze batteriche e di 2.87 volte (1.39–5.89) la necessità di intervento chirurgico**. Nessuna correlazione con uso di acyclovir, antibiotici o antistaminici).

Fig. 1 Number of patients presenting with different types of bacterial superinfections. In 117 (26%) of patients, more than one type of complication was diagnosed



La complicanza batterica provocata da **strepococco piogene** incrementava di 7.51 (3.64–15.49) volte la necessità di intervento chirurgico

# Presenza di posizione dell'Agencia Fancese di Farmacovigilanza sulla correlazione tra utilizzo di FANS e forme invasive di streptococco



Therapies: 2025 Mar 4.  
doi: 10.1016/j.therap.2025.02.012

PHARMACOVIGILANCE

## Impact délétère d'un anti-inflammatoire non stéroïdien pris pour fièvre ou douleur aiguë en cas d'infection streptococcique

*Deleterious impact of a non-steroidal anti-inflammatory taken for fever or acute pain in case of streptococcal infection*

Annie-Pierre Jonville-Bera<sup>a,b,\*</sup>, Joëlle Micallef<sup>c,d</sup>

In presenza di una infezione streptococcica l'assunzione di FANS per febbre o dolore anche per breve periodo, anche in associazione con terapia antibiotica, è un comportamento a rischio perchè può determinare la progression verso una infezione streptococcica più grave non solo ritardando la presa in carico dell'infezione, ma soprattutto favorendo la diffusione dello streptococco.

# Il trattamento farmacologico del dolore

FARMACI E ATTIVITÀ FARMACOLOGICHE

## **FANS**

- analgesica
- antinfiammatoria
- antipiretica
- antiaggregante

## **PARACETAMOLO**

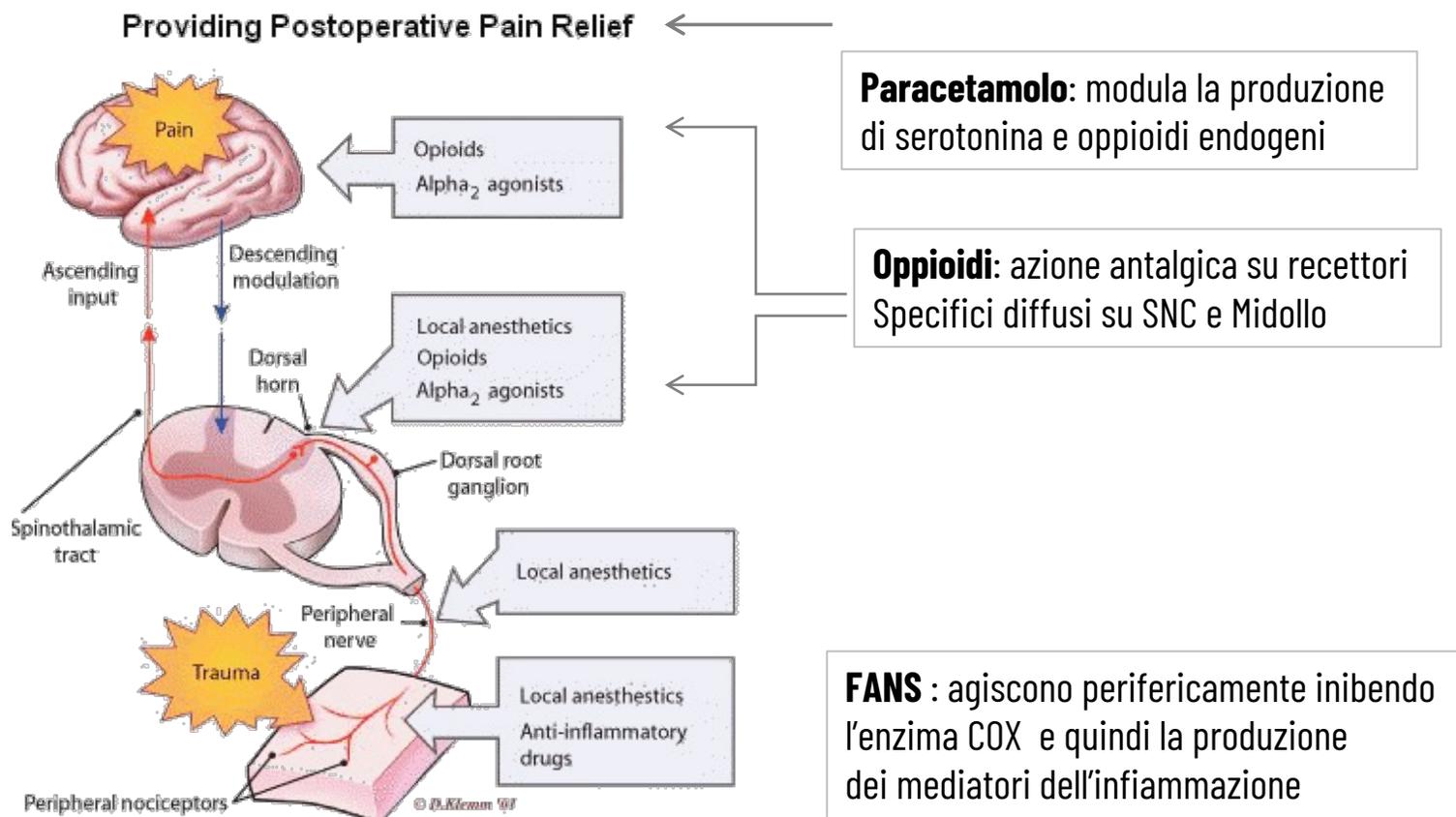
- analgesica
- antipiretica

## **OPPIOIDI**

- analgesica

***Farmaci di prima scelta che agiscono sulla via metabolica dell'infiammazione***

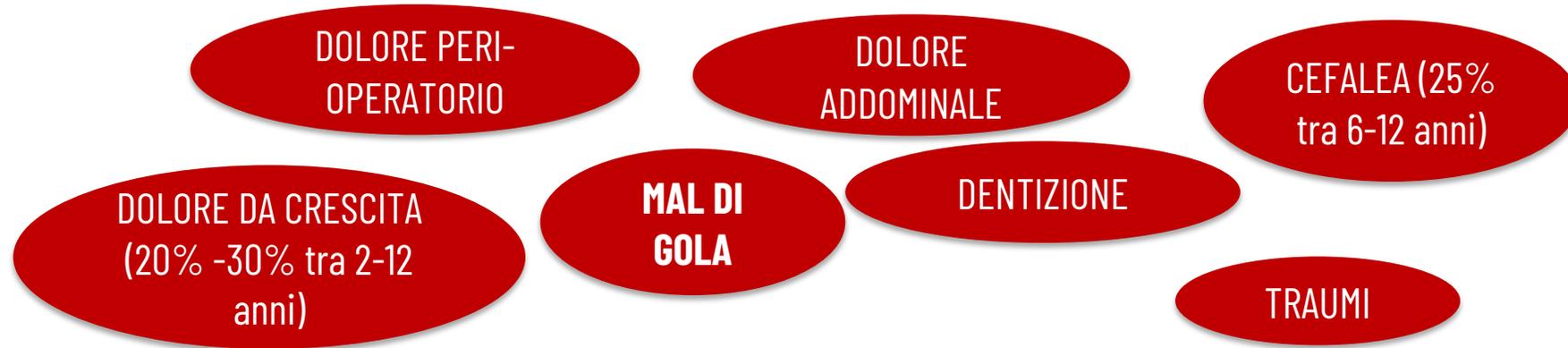
**Meccanismo d'azione dei farmaci antidolorifici**



“...Se la soppressione delle risposte al dolore non viene instaurata contemporaneamente ai processi di amplificazione, qualunque lesione minore può progredire fino a dolore cronico.”

# Paracetamolo nel dolore

Tipologie del dolore nel bambino



Il **paracetamolo** grazie al suo **meccanismo d'azione centrale**, e quindi all'assenza di eventi avversi connessi all'inibizione di COX a livello periferico, è il **farmaco di 1° scelta nel trattamento del dolore** non infiammatorio (es: Cefalea, Dolore da trauma, Dolore addominale, Dolore da crescita).

## Dolore nocicettivo meccanico strutturale

- paracetamolo nel dolore lieve
- morfina nel dolore severo

# Ibuprofene... nel dolore

Dolore nocicettivo infiammatorio

- in questo caso i **FANS** sono i farmaci di prima scelta per trattare l'infiammazione.
- Possono essere **associati ad oppioidi** per dolore di intensità elevata.

## La risposta più appropriata AL DOLORE INFIAMMATORIO

➔ in pediatria è il farmaco di scelta per la cura delle patologie dolorose con componente infiammatoria (es.: otite)

➔ tra i FANS l'ibuprofene è quello con maggiori evidenze in termini di sicurezza in età pediatrica.

➔ Attenzione alle infezioni Batteriche per il blocco della modulazione della risposta infiammatoria

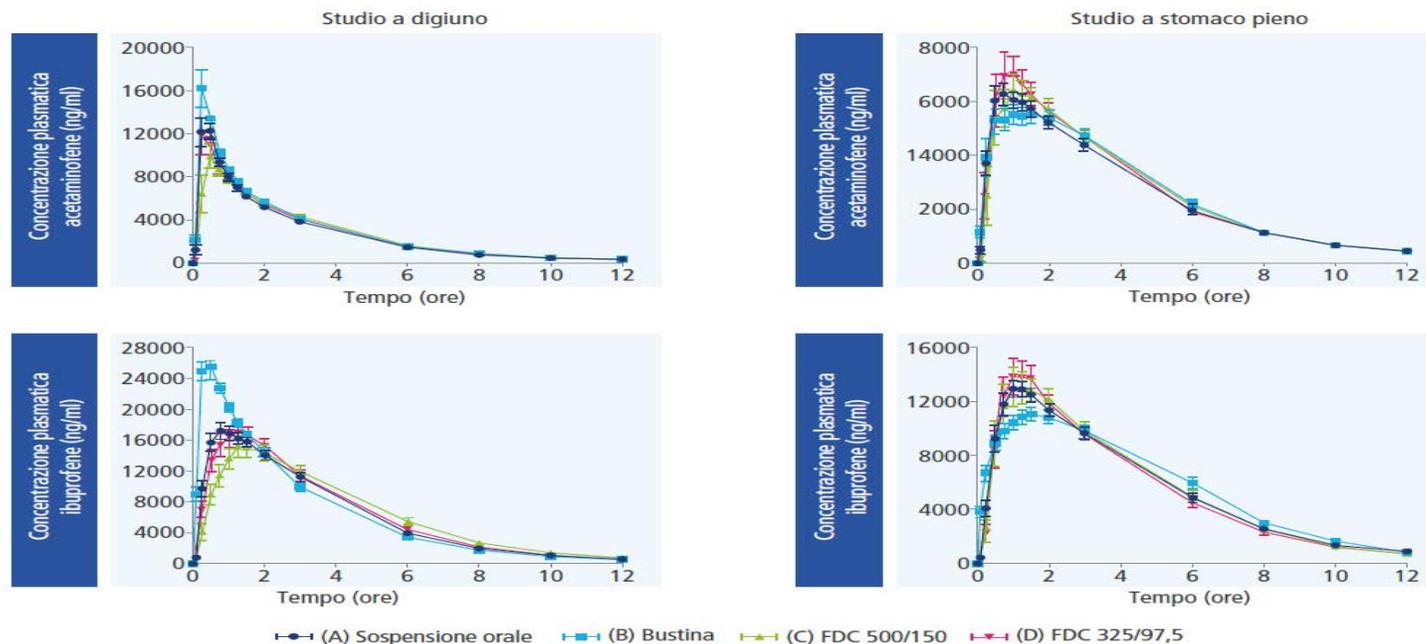
# Assunzione di paracetamolo o ibuprofene a stomaco pieno o vuoto?

Moore RA et al British J Clin Pharm 2015

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 **sollevio più veloce e più duraturo, diminuendo la probabilità di assunzione di una ulteriore dose**

Concentrazione plasmatica di  
Paracetamolo ed Ibuprofene  
somministrati a digiuno o a stomaco pieno



FDC, combinazione a dose fissa

Aitken P, et al. J Bioequiv Availab 2018

L'assunzione a stomaco vuoto di paracetamolo e ibuprofene consente una concentrazione ematica del farmaco molto più efficace : Paracetamolo e Ibuprofene possono essere assunti a stomaco vuoto/a digiuno

# Paracetamolo nel trattamento del Dolore

Il paracetamolo rimane il farmaco **analgesico di prima scelta nel bambino**

età	Dose carico	Dose mantenimento	Intervallo	Dose max die
Neonato <32 PCA	20 mg/kg	10-15 mg/kg	8-12 h	30 mg/Kg
Neonato >32 PCA	20 mg/kg	10-15 mg/kg	6-8 h	60 mg/Kg
	Nel neonato ridotta eliminazione: ridurre frequenza e dose			
1-3 Mesi	20 mg/kg	15 mg/kg	6-8 h	60 mg/Kg
>3 Mesi	20 mg/kg	15 mg/kg	6 h	90 mg/Kg

## FANS nel trattamento del Dolore

I FANS sono molto diversi per efficacia, effetti collaterali e impiego nel bambino

Tipo	Vie	Dose (< 50 kg)	Dose max	potenza	eff collat	Uso pediatr
Ketorolac	ev	0,5 mg/kg ogni 6-8 h	3 mg/kg/die	+++	+++	no
Ibuprofene	os	10 mg/kg ogni 6-8 h	40 mg/kg/die	+	+	si
Ketoprofene	os	3 mg/kg ogni 8-12 h	9 mg/kg/die	+	++	>6a
Indometacina	os (ev)	1 mg/kg ogni 8 h	3 mg/kg/die	+++	+++	no
Acido acetilsalicilico	os (ev)	10 mg/kg ogni 6-8 h	80 mg/kg/die	++	++	KW MR
Naproxene	os	5-10 mg/kg ogni 8-12 h	20 mg/kg/die	++	++	no, ARI

Ibuprofene : no sotto 3 mesi ;

da 3 a 6 mesi 5 mg / Kg ogni 6-8 ore

>6 mesi 7-10 mg / Kg ogni 6-8 ore

# Paracetamolo e ? Ibuprofene

Nuove strategie terapeutiche

## L'ANALGESIA MULTIMODALE

L'analgesia multimodale è l'uso combinato di farmaci analgesici di classi diverse che hanno diversi meccanismi di azione e agiscono in sedi diverse.

La sinergia farmacodinamica ne massimizza l'efficacia.

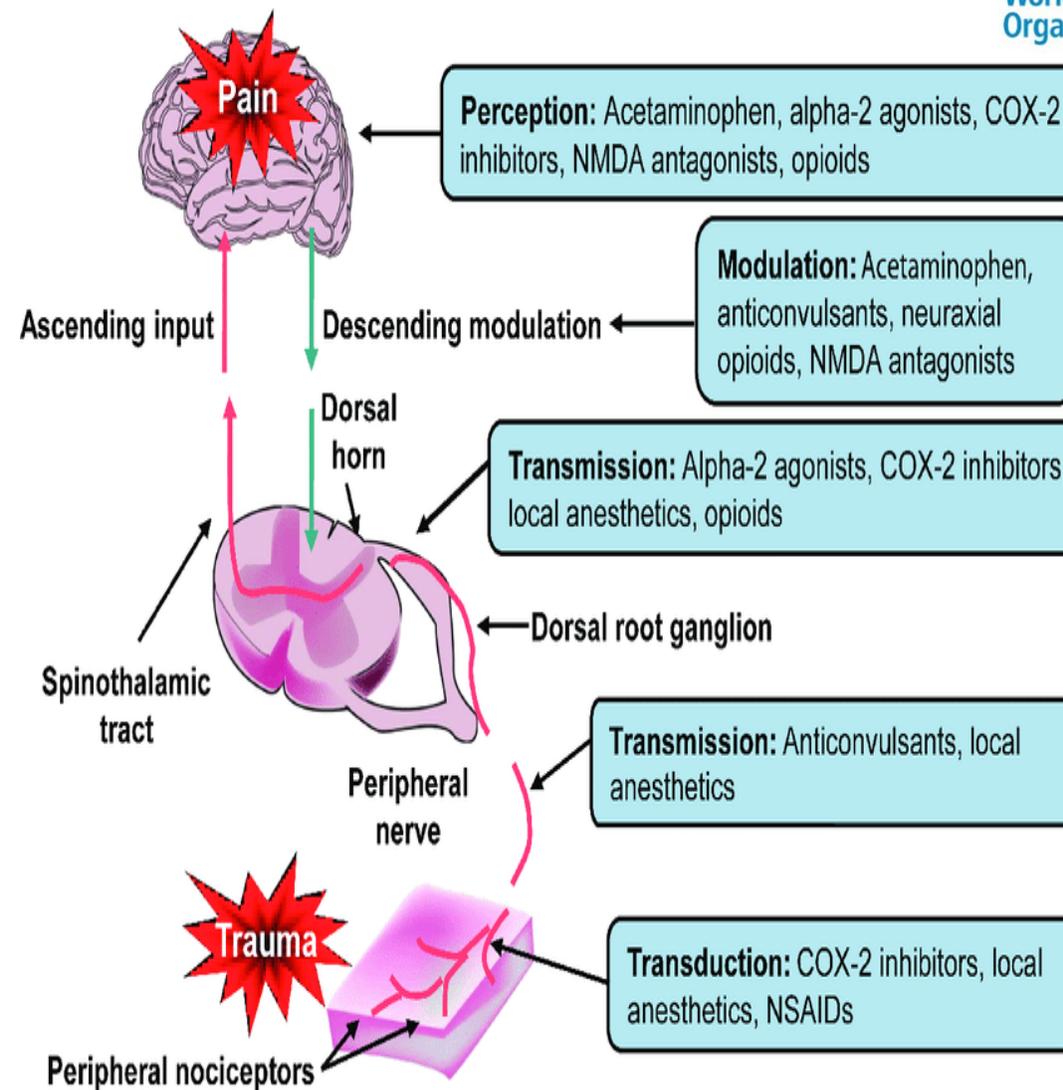
L'analgesia si ha con dosi inferiori dei singoli farmaci riducendo così il rischio degli effetti avversi.

**Paracetamolo (non FANS)**  
Dolore **Senza**  
infiammazione

**Ibuprofene (FANS)**  
Dolore **con**  
infiammazione



World Health Organization



# Paracetamolo e ? Ibuprofene

Associazione con approccio multimodale al trattamento del dolore

- **Complementarietà di due diversi meccanismi d'azione**
- Azione analgesica a livello centrale di PAR
- Azione antinfiammatoria a livello periferico di IBU
- **Potenziale effetto sinergico farmacocinetico**
- L'azione nota dei FANS nel promuovere un aumento della motilità gastrica incrementa l'assorbimento intestinale del paracetamolo

*Sinergia d'azione  
della combinazione fissa :  
3,33 Paracetamolo + 1 Ibuprofene*

## Linee guida internazionali per la gestione del dolore in pediatria

Analgesia multimodale con la combinazione PAR e IBU

Tabella 2. Linee guida internazionali per l'analgesia multimodale con la combinazione paracetamolo e ibuprofene

Fonte	Anno di pubblicazione	Sintesi delle raccomandazioni
ESPA APAGBI <sup>15</sup>	2012	Dovrebbero essere usate combinazioni di analgesici a meno che non vi siano controindicazioni specifiche e i FANS possono essere somministrati in combinazione per il trattamento del dolore, senza superare la dose massima raccomandata
Varie Società statunitensi* come AAPM <sup>16</sup>	2021	Paracetamolo e/o FANS come parte dell'analgesia multimodale per la gestione del dolore post-operatorio in assenza di controindicazioni specifiche, anche in pediatria

\*American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council.

Le linee guida di alcune Società statunitensi, tra cui la *American Pain Society* (AAPM) per la gestione del dolore post-operatorio raccomandano, sia negli adulti che nei bambini, l'impiego di paracetamolo e/o FANS come parte dell'analgesia multimodale per la gestione del dolore post-operatorio in assenza di controindicazioni specifiche

*Dose pro Kg:*

*PARACETAMOLO 12 mg  
+  
IBUPROFENE 3,6 mg*

Parri N, Silvagni D, Staiano A et al.: La combinazione paracetamolo/ibuprofene nella gestione del dolore acuto da lieve a moderato in pediatria. Open Source in Medicine, Supplemento n. 3/2022. doi.org/10.48218/OSM2

ESPA APAGBI Good practice in postoperative and procedural pain management. 2nd edition Paediatr Anaesth. 2012 Jul; 22 Suppl 1: 1-79.  
Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola DA, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council [published correction appears in J Pain. 2016 Apr; 17(4):508-10. Dosage error in article text]. J Pain. 2016;17(2):131-157. doi:10.1016/j.jpain.2016.12.008

# Gravità dell' OMA

Tabella I. Score Italiano Gravità episodio OMA.

L'episodio di OMA viene definito grave in caso di un punteggio allo score uguale o superiore a 4

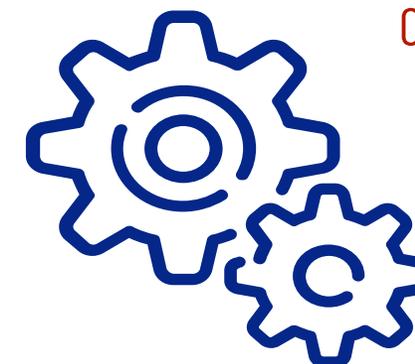
CLINICA	<b>Temperatura corporea ascellare</b>	
	<38,0 °C	0
	38,0-38,9 °C	1
	≥39,0°C	2
	<b>Compromissione condizioni generali</b>	
	Assente	0
	Presente	4
	<b>Otalgia</b>	
	Lieve/ moderata	0
	Intensa o/o pianto inconsolabile	2
OTOSCOPIA	<b>Iperemia della MT</b>	
	Lieve/ moderata	0
	Intensa	2
	<b>Estroflessione della MT</b>	
	Lieve/ moderata	1
	Marcata	4

> 4

grave

**L'OTITE**  
 esempio di **dolore**  
**infiammatorio**  
 che può beneficiare di  
 una terapia **multimodale**  
 paracetamolo +  
 ibuprofene

CONTROLLARE  
 IL DOLORE  
 PAR



MODULARE  
 L'INFIAMMAZIONE  
 IBU

*Sinergia d'azione della combinazione*

*Paracetamolo 32 mg/ml, Ibuprofene 9,6 mg/ml*

*Dose pro Kg:*

*PAR12 mg + IBU 3,6 mg*

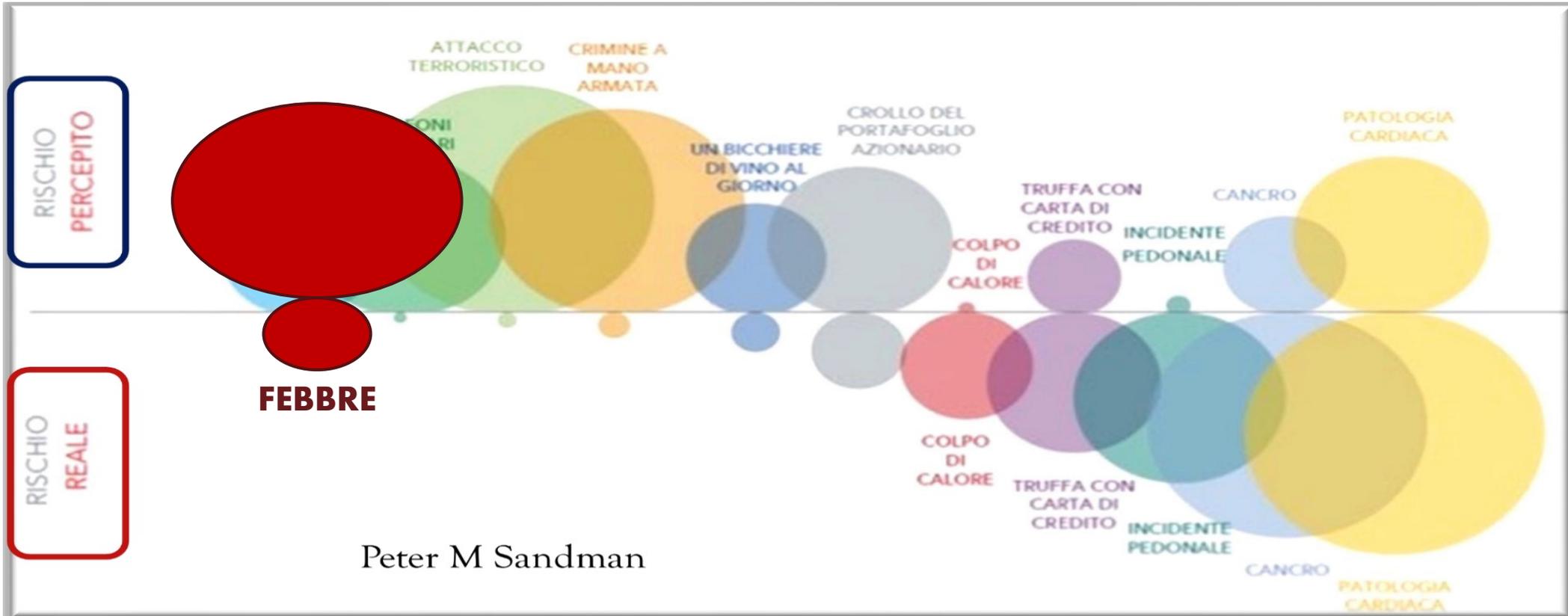
# Dosaggi dei principali farmaci oppioidi

	Tipo	Via	Dose
Oppioidi deboli	Codeina	os/rett.	0,5-1 mg/kg ogni 4-6-8 h
	Tramadolo	os	0,5-1 mg/kg ogni 4-6-8 h
		ev	1 mg/kg ogni 3-4 h; ic 0,3 mg/kg/h
Oppioidi forti	Oxycodone cloridrato	os	0,1-0,2 mg/kg ogni 8-12 h
	Morfina solfato rapido rilascio	os	0,15-0,3 mg/kg ogni 4 h
	Morfina solfato lento rilascio	os	0,3-0,6 mg/kg ogni 8-12 h
	Morfina cloridrato	ev	Bolo 0,05-0,1 mg/kg ogni 2-4 h; ic 0,02-0,03 mg/kg/h
	Fentanil	ev	Bolo 0,001-0,002 µg/kg/h (max 5 gamma/kg in respiro spontaneo); ic 0,001 µg/kg/h
	Metadone	os	0,05-0,1 mg/kg ogni 8-12 h (schema posologico da modificare in rapporto alla durata della terapia)

1 gtt= 2.5 mg  
(numero gtt= metà del peso/dose)

# Percezione del rischio

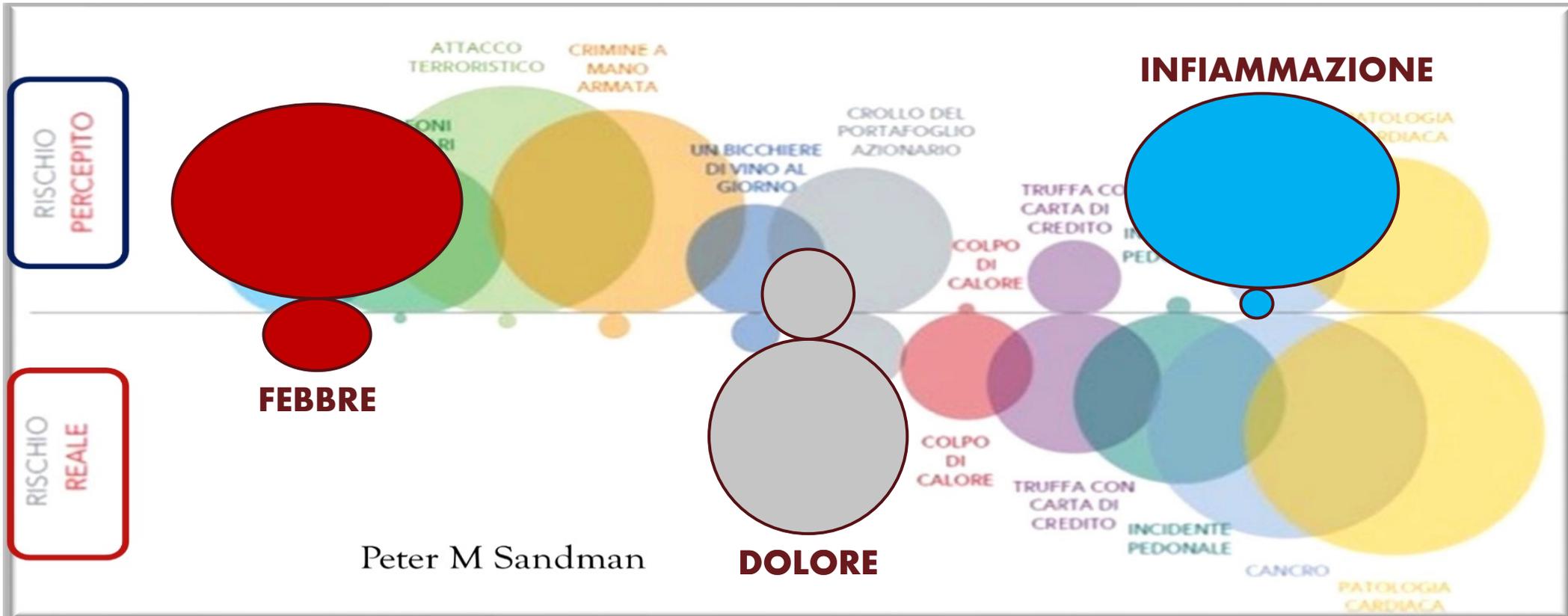
## FEVER PHOBIA

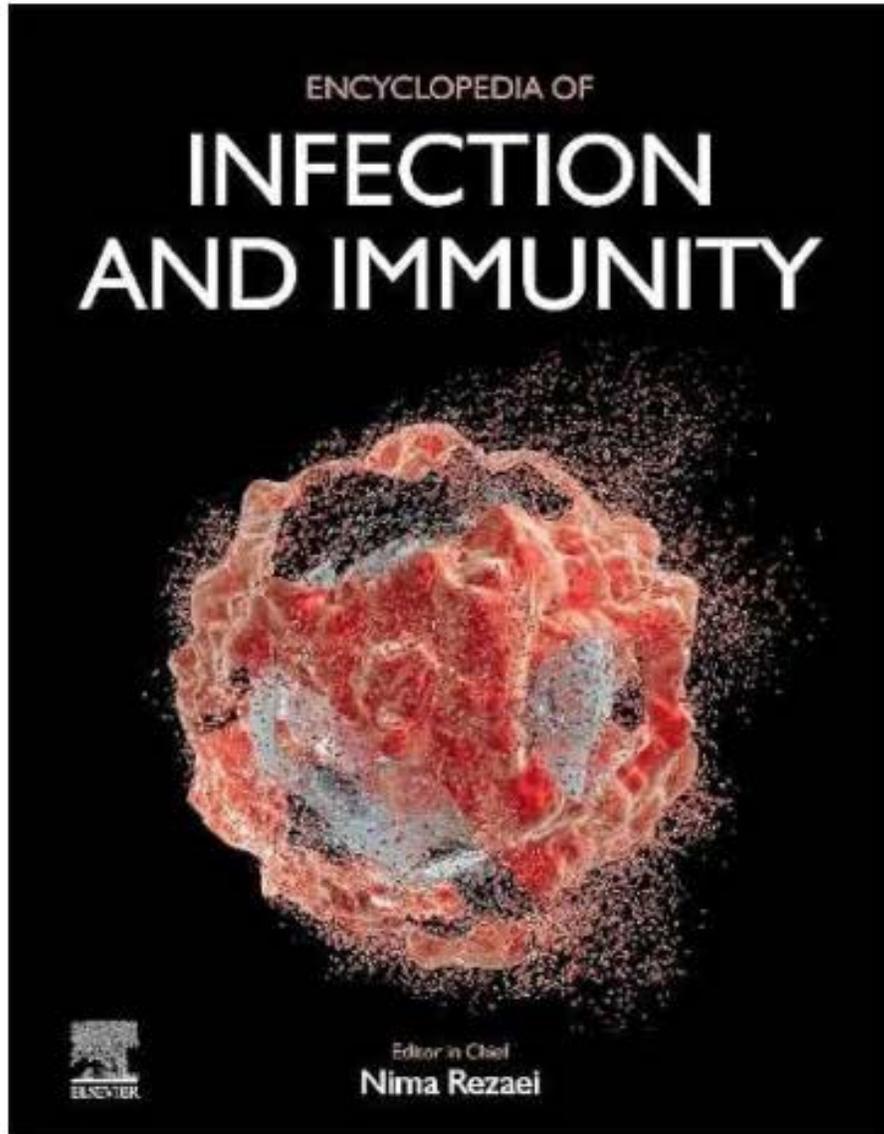


# Percezione del rischio

FEVER PHOBIA

INFLAMMATION PHOBIA ?





*Rezaei et al, 2022*

- L'infiammazione è un processo conservato evolutivamente, tipico dell'immunità innata che consente di indurre la risposta immune adattativa
- L'infiammazione coinvolge la liberazione di mediatori chimici come citochine e prostaglandine che amplificano la risposta innata, attivano la risposta acquisita e ci permettono di difenderci
- La febbre è espressione clinica dell'infiammazione
- Lo stato infiammatorio si distingue in acuto e cronico: un'infiammazione cronica quella che perdura più di 4/6 settimane e diventa malattia

Solo nell'infiammazione cronica l'infiammazione stessa è malattia e in questi casi è necessario bloccarla, ma come abbiamo visto sono necessarie terapie personalizzate e complesse per interrompere il meccanismo infiammatorio fine a se stesso, ma questa è l'eccezione:

La regola è che l'infiammazione è fondamentale rappresentando la prima tappa della difesa.

**Grazie per l'attenzione**