

Ibuprofene e cortisone a confronto: rischio e beneficio di utilizzo in termini di efficacia e safety

Ibuprofen versus steroids: risk and benefit, efficacy and safety

M. Giovannini,¹ M. Mandelli,² C. Gualdi,² S. Palazzo²

Key words: corticosteroids, ibuprofen, anti-inflammatory, antipyretic

Riassunto

Negli ultimi anni si è osservata una graduale sempre maggiore attitudine all'uso pediatrico dell'ibuprofene per il trattamento anti-infiammatorio e antipiretico. Il pediatra si trova quindi spesso a poter scegliere una valida alternativa rispetto a cortisonici e paracetamolo, nel trattamento di stati infiammatori e febbrili nel bambino. Nella pratica clinica è utilizzabile in caso di cefalea, odontalgia, otalgia, dismenorrea, nevralgie, dolori osteoarticolari, artromialgie, crampi addominali e febbre. Per questi diversi possibili utilizzi risulta essere un farmaco di prima scelta.

Tuttora continua a sussistere però una tendenza all'impiego degli steroidi laddove potrebbe trovare un'applicazione efficace una molecola antiinfiammatoria non corticosteroidica.

Certamente il cortisone è un potente antinfiammatorio, indicato per il trattamento di patologie croniche di natura infiammatoria e in acuto nel caso di affezioni dell'apparato respiratorio o di allergopatie. Inoltre per il suo profilo chimico-farmacologico, ha anche un effetto antipiretico, tuttavia l'utilizzo del cortisone va riservato ai casi in cui gli altri classici antipiretici come gli antiinfiammatori non steroidei non risultano efficaci.

La scelta di utilizzare una terapia con farmaci corticosteroidi deve quindi tenere in considerazione gli eventuali effetti collaterali e i rischi connessi alla sua sospensione. Sebbene la cosiddetta "steroidofobia" sia un atteggiamento da scoraggiare, l'uso dei cortisonici deve essere riservato solo alle patologie in cui tale impiego è elettivo. In tutti gli altri casi il pediatra può avvalersi dell'ibuprofene, la cui efficacia e sicurezza sono ormai ampiamente dimostrate.

Abstract

In the last few years we have observed an upward trend in the employment of ibuprofen as anti-inflammatory and antipyretic therapy. Therefore the pediatrician has often a precious option in the anti-inflammatory and antipyretic treatment in children instead of using steroids and paracetamol. In clinical practice ibuprofen can be used in the treatment of headache, toothache, otalgia, dysmenorrhea, neuralgia, arthralgia, myalgia, abdominal pain and fever: it is the first choice for these common diseases. However, the use of steroids is a routine, even if non-corticosteroid anti-inflammatory molecules could be useful. Certainly steroids are powerful anti-inflammatory, indicated for the treatment of chronic inflammatory disorders and in acute respiratory and allergic diseases. Beside, thanks to their chemical and pharmacological profile, they also provide patients with an antipyretic effect. However, the use of steroids must be reserved to cases in which other classical antipyretics such as non-steroidal anti-inflammatory drugs are not effective. The possible side effects and risks associated with stepping down steroids must be considered. Although "steroids-phobia" should be discouraged, steroids are to be reserved only as the first indication. In all other cases the pediatrician can use ibuprofen, whose efficacy and safety are widely demonstrated by now.

Indicazioni e caratteristiche dell'ibuprofene

L'ibuprofene è un derivato dell'acido propionico e rientra nella famiglia dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Tale molecola è dotata di proprietà analgesica, antinfiammatoria e antipiretica e in particolare viene utilizzata per il trattamento dei sintomi dell'artrite reumatoide o artrite giovanile.

L'ibuprofene, come anche altri farmaci antiinfiammatori non steroidei, agisce inibendo l'enzima cicloossigenasi (COX) che converte l'acido arachidonico in prostaglandina H₂ (PGH₂); è un inibitore non selettivo della COX, inibendo entrambe le due isoforme di cicloossigenasi la COX-1 e la COX-2. L'attività analgesica, antipiretica e antinfiam-

¹ Professore Emerito di Pediatria – Università degli Studi di Milano

² Clinica Pediatrica – Ospedale S. Paolo – Università degli Studi di Milano

matoria di ibuprofene e di altri FANS opera principalmente attraverso l'inibizione della COX-2, mentre l'inibizione della COX-1 è la principale responsabile degli effetti indesiderati sul tratto gastrointestinale.¹ L'ibuprofene, dopo somministrazione per via orale, viene ben assorbito dal tratto gastrointestinale e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) si raggiunge circa 90 minuti dopo l'assunzione. In caso di assunzione postprandiale l'assorbimento di ibuprofene e i picchi plasmatici vengono raggiunti in circa 3 ore. Dosi ripetute di farmaco non sembrano determinare fenomeni di accumulo. Tale farmaco nel liquido sinoviale raggiunge concentrazioni stabili tra la seconda e l'ottava ora dopo la somministrazione. La C_{max} sinoviale è pari a un terzo della C_{max} plasmatica. Il metabolismo di tale farmaco è per circa il 90% epatico sotto forma di metaboliti inattivi, mentre l'eliminazione è essenzialmente urinaria e si completa nell'arco di 24 ore.

Usi clinici

Nella pratica clinica è utilizzabile in caso di cefalea, odontalgia, otalgia, dismenorrea, nevralgie, dolori osteoarticolari, artromialgie, crampi addominali e febbre. Per questi diversi possibili utilizzi e la dimostrata efficacia e sicurezza anche in età pediatrica, risulta essere un farmaco di prima scelta.²⁻³

Analgesico

In qualità di analgesico l'ibuprofene risulta efficace nel trattamento del dolore di grado da lieve a moderato.

1. Cefalea

Diversi studi hanno analizzato le proprietà dell'ibuprofene nel trattamento della cefalea. È stato dimostrato che l'ibuprofene associato ad arginina, che coinvolgendo un sistema di trasporto attivo attraverso la parete dello stomaco ne accelera l'assorbimento, permette di raggiungere concentrazioni plasmatiche efficaci in breve tempo bloccando la crisi cefalica fin dall'inizio. Nel trattamento della cefalea i pazienti a cui è stato somministrato ibuprofene (200 o 400 mg) hanno riportato dolore leggero o nessun dolore dopo 2 ore (41,7% o 40,8% a confronto con placebo 28,1%).⁴ In caso di cefalea tensiva, nel confronto fra ibuprofene, paracetamolo e una sostanza placebo, nella valutazione soggettiva del paziente il sollievo del dolore è risultato maggiore dopo assunzione di ibuprofene. Inoltre, l'ibuprofene (400 mg) è stato confrontato con sumatriptan (50 mg) e placebo nel trattamento del dolore associato ad emicrania. Al termine dello studio, la percentuale di pazienti che ha evidenziato una riduzione della gravità dell'emicrania da moderata/severa a lieve/assente è stata pari al 60,2% con ibuprofene, al 55,8% con sumatriptan, e al 30,6% con placebo. Dopo 2 ore, l'assenza di dolore è stata riscontrata nel 33,2% dei pazienti trattati con il FANS, nel 37,1% dei pazienti trattati con il triptano e nel 12,6% dei pazienti che avevano ricevuto il placebo. Un ulteriore studio ha valutato l'associazione di ibuprofene con

caffeine nel trattamento della cefalea tensiva. Questa è risultata efficace in termini di rapidità d'azione (in particolare: 53 minuti più rapida della sola somministrazione di ibuprofene, 24 minuti più rapida della caffeina e 3 ore più rapida del placebo). Inoltre, con la terapia associata di ibuprofene e caffeina, è risultata maggiore anche la percentuale di pazienti in cui il dolore cefalico è diminuito (80 vs 67 vs 61 vs 56%, rispettivamente con ibuprofene più caffeina, caffeina, ibuprofene e placebo) o scomparso (71 vs 58 vs 58 vs 48%, rispettivamente con ibuprofene più caffeina, caffeina, ibuprofene e placebo).⁵

In età pediatrica il paracetamolo e l'ibuprofene (10 mg/kg), sono i farmaci "non specifici" più utilizzati per la cefalea. Nei pazienti pediatrici (a partire dai 4 anni di età), l'ibuprofene (10mg/kg) ha mostrato attività analgesica sovrapponibile a paracetamolo (15 mg/kg) nel trattamento degli attacchi emicranici, dopo 2 ore dalla somministrazione. Dopo 2 ore, la percentuale di bambini che hanno manifestato sollievo è stata simile nei due gruppi di trattamento, mentre dopo un'ora il paracetamolo è risultato leggermente più efficace del FANS.⁶

2. Odontalgia

Anche nel caso di odontalgia nei pazienti in età pediatrica (5-12 anni) l'analgesia provocata da ibuprofene è risultata equivalente a quella ottenuta dall'associazione paracetamolo più codeina.⁷

3. Otaglia

Dal momento che l'otalgia come sintomo si è dimostrato essere molto più frequente rispetto ad otite media acuta conclamata, un'analgesia corretta risulta essere l'approccio di prima scelta rispetto alle terapie antibiotiche. Per questo scopo risultano essere di prima scelta paracetamolo e ibuprofene, farmaci analgesici efficaci e sicuri anche in età pediatrica. Inoltre, per gestire il dolore di intensità lieve-moderata conseguente sia ad otiti esterne che ad otiti medie, questi possono essere utilizzati come terapia in associazione ad antibiotici, per lo più locali nel caso di otiti esterne, sistemici per le otiti medie.⁸

La terapia medica farmacologica si può avvalere anche dell'utilizzo di farmaci cortisonici, ma questa andrebbe riservata ai casi gravi e recidivanti che non hanno presentato risoluzione o miglioramento dopo terapia con altre molecole antinfiammatorie e analgesiche.

4. Altri usi

Inoltre in età pediatrica l'ibuprofene è utilizzato nel controllo del dolore derivante da leggeri traumi muscolo-scheletrici, da infiammazione dei tessuti molli e delle articolazioni, ma può essere utile anche nel dolore post-operatorio.

Antinfiammatorio

L'ibuprofene, grazie alla sua attività di inibizione dell'enzima COX-2, ha un'efficace azione antinfiammatoria. Per questa proprietà risulta essere terapia di scelta, così come gli altri FANS, nel trattamento del dolore lieve e moderato nelle malattie reumatologiche e

muscoloscheletriche e nella terapia a lungo termine dell'artrite reumatoide o artrite idiopatica giovanile e delle malattie infiammatorie croniche. Inoltre l'ibuprofene trova ampia applicazione nella terapia d'attacco delle patologie infiammatorie delle vie aeree superiori dell'infanzia di verosimile natura virale. Tale osservazione risulta in linea con quanto rilevato in uno studio del 2001, condotto su un campione di soggetti adulti, che dimostra l'efficacia dell'impiego di ibuprofene in termini di riduzione di cefalea, otalgia, artralgie, mialgie, iperpiressia e starnuti nel raffreddore comune.⁹ Si tratta di un'opzione terapeutica importante, svolgendo quasi un ruolo di "risparmiatore di antibiotici", a fronte di un'errata prescrizione dietro pressione del genitore. Un esempio indicativo relativo all'età pediatrica, lo si può ritrovare nella terapia dell'otite media acuta (OMA), una delle patologie di più frequente riscontro in età pediatrica. Infatti, circa l'80% dei bambini al di sotto dei 3 anni di vita ne presenta almeno un episodio e in circa un terzo dei soggetti si evidenzia una significativa ricorrenza degli episodi.¹⁰ Pertanto, tale patologia riveste un ruolo rilevante in termini medici, sociali ed economici. Uno studio condotto nel 2003¹¹ rilevava i considerevoli costi correlati a tale patologia (fra i 450 e i 900 milioni di euro nei diversi paesi europei). Tutt'oggi rimane controversa la decisione terapeutica dell'OMA e si riscontra un largo impiego di farmaci antibiotici, con percentuali differenti nei paesi considerati in diversi studi condotti nel 2009: da un utilizzo molto contenuto (circa 50%) in Germania, maggiore (65%) in Olanda e tuttora molto elevato negli USA e in Italia, dove oltre l'80% degli episodi sono trattati con antibiotici. Secondo le linee guida italiane sulla diagnosi e prevenzione dell'otite media acuta emerge come un altro piano terapeutico sia possibile, considerando alla base del trattamento dell'OMA il controllo del sintomo, l'otalgia, causata appunto da un processo infiammatorio. Inoltre si focalizzano sull'importanza di un corretto inquadramento diagnostico, con una diagnosi certa di otite media acuta, non guidata dal solo sintomo otalgico, in quanto l'otalgia frequentemente può essere riferita, riflessa o secondaria ad altre cause non riguardanti l'orecchio, come la dentizione nei bambini più piccoli, infezioni a carico del faringe, delle tonsille o delle cavità nasali e seni paranasali, processi ascessuali del collo, interessamento linfonodale o della ghiandola parotide e infine traumi o infezioni dell'articolazione temporo-mandibolare, tutti comunque sostenuti da uno stato flogistico. Anche nel caso di otalgia conseguente ad OMA comunque, come si evince dalla Linea Guida dell'American Academy of Pediatrics (AAP) del 2004, il trattamento del dolore, specialmente durante le prime 24 ore, deve essere impostato indipendentemente dall'impiego o meno della terapia antibiotica. Secondo l'AAPP il trattamento per via sistemica con paracetamolo e ibuprofene è di prima scelta. Uno studio condotto nel 1996 in doppio cieco ha confrontato l'utilizzo di ibuprofene e paracetamolo nel trattamento dell'otalgia non evidenziando una differenza statisticamente significativa, ma confermando la loro efficacia (dopo 48 ore la proporzione di soggetti ancora con otalgia è rispettivamente del 7% con ibuprofene, 10% con paracetamolo e del 25% con placebo.¹² Nella LG AAP 2004 viene quindi accolta la possibilità di un atteggiamento di attesa vigile ("watchful waiting"),

suggerendo l'opzione di non trattare immediatamente con antibiotici l'OMA non grave nei soggetti di età superiore a 6 mesi, ma di posporre di 48-72 ore l'inizio della terapia antimicrobica solo in caso di non miglioramento o di peggioramento della sintomatologia. I benefici attesi dall'astensione dall'intervento terapeutico immediato con antibiotici sono rappresentati non solo dalla diminuzione dei costi e dalla riduzione degli effetti collaterali da antibiotici, ma soprattutto, dalla riduzione, nella popolazione generale, della resistenza batterica e quindi dalla conseguente persistenza di attività di farmaci antimicrobici per patologie di elevata rilevanza clinica.¹³

Ulteriori impieghi

L'ibuprofene può essere considerato l'antipiretico di seconda linea dopo il paracetamolo, preferibile all'impiego dei salicilati (non utilizzabili prima dei 12 anni perché correlati alla sindrome di Reye): somministrato come sospensione orale ha dimostrato efficacia analoga o superiore a paracetamolo.¹⁴ Diversi studi illustrano come paracetamolo e ibuprofene, utilizzati nel trattamento in acuto di stati febbrili, possano essere indicati come farmaci sicuri in età pediatrica.^{15, 16, 17} Non bisogna però considerarli come farmaci equivalenti, in quanto l'ibuprofene inibendo le ciclossigenasi (COX-1 e COX-2) nei tessuti periferici e nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) ha anche azione antinfiammatoria, mentre il paracetamolo ha un effetto esclusivamente antidolorifico ed antipiretico. Inoltre ibuprofene utilizzato per via parenterale (e.v.) ha avuto la designazione di farmaco orfano per il trattamento del dotto arterioso pervio nel 2001,¹⁸ potrebbe infatti rappresentare un'alternativa all'impiego dell'indometacina in caso di dotto arterioso pervio nei neonati, in quanto privo di effetti emodinamici a livello cerebrale.¹⁹

Effetti collaterali ed indesiderati

L'utilizzo di ibuprofene in acuto ha scarsi effetti collaterali e quelli di più frequente osservazione sono di natura gastrointestinale, quali anoressia, dispepsia, nausea e vomito.

Il trattamento cronico e con dosi elevate (2400 mg al giorno) di ibuprofene, così come per altri FANS, potrebbe essere associato ad un rischio aumentato di morbilità e mortalità cardiovascolare.²⁰ Talvolta si possono registrare innalzamenti dei valori delle transaminasi, ittero ed epatite. Tuttavia bisogna sottolineare che in genere la sospensione del trattamento farmacologico è sufficiente a risolvere il disturbo. Bisogna infine sottolineare che l'ibuprofene non deve essere assunto da soggetti con una storia di asma scatenata dall'assunzione di FANS.

Indicazioni e caratteristiche del cortisone

Il cortisone è un ormone che viene rilasciato nel sangue dalle ghiandole surrenali in situazioni di stress; è il precursore inerte della molecola del cortisolo e viene attivato per riduzione dell'11-chetogruppo mediante l'enzima 11-β-steroido-deidrogenasi. La forma attiva viene comunemente utilizzata come farmaco. I corticosteroidi sono potenti farmaci antiinfiammatori. L'esatto meccanismo d'azione non è ancora completamente chiaro, ma è nota la loro capacità di attraver-

sare le membrane cellulari grazie all'elevata lipofilità. Inoltre in vitro inducono la produzione di lipocortina-1 che facilita l'inibizione della sintesi di fosfolipasi A2, enzima chiave nella mobilizzazione dell'Acido Arachidonico, con una conseguente riduzione dell'attivazione della cascata flogistica. Inoltre hanno un effetto inibitorio su molte cellule infiammatorie, quali macrofagi, monociti, basofili, eosinofili, linfociti T e cellule epiteliali e sulle citochine.

I corticosteroidi sono infatti farmaci largamente utilizzati, le cui indicazioni, nel tempo, si sono estese a patologie di vario genere. Il cortisone trova applicazioni sia nelle terapie in acuto quali croup, bronchiolite e asma acuto, che in caso di terapie protratte per patologie croniche, quali ad esempio l'artrite reumatoide, alcune connettiviti, la malattia reumatica, la sindrome nefrosica, l'asma bronchiale, le malattie infiammatorie croniche intestinali o nei pazienti trapiantati. L'uso cronico di corticosteroidi comporta però, quasi inevitabilmente, la comparsa di rilevanti effetti collaterali²¹ (Tabella 1) e per questo il loro utilizzo nel lungo periodo richiede una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, tenendo presente che per alcuni degli effetti indesiderati non sono disponibili interventi preventivi o terapeutici. La sospensione di una terapia corticosteroidica, anche di pochi giorni, può, in alcuni casi, essere accompagnata da febbre, mialgie, artralgie, rinite, congiuntivite, noduli cutanei dolorosi e pruriginosi e perdita di peso. Bisogna tener presente inoltre che la sospensione di una terapia corticosteroidica cronica può anch'essa comportare dei rischi per il paziente, come la sindrome da sospensione e l'ipoadrenalismo.^{22,23}

La sindrome da sospensione è caratterizzata da un quadro sintomatologico specifico che si manifesta quando si interrompe un trattamento corticosteroidico ad alte dosi, in particolar modo se la sospensione è avvenuta bruscamente.

I sintomi e i segni più frequenti sono rappresentati da anoressia, nausea, vomito, astenia, artromialgie, cefalea, calo ponderale, depressione, letargia in assenza di un deficit dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA).

Nel paziente sintomatico, la sindrome si risolve riprendendo la terapia interrotta. La prevalenza di tale condizione non è nota, esiste sicuramente una correlazione con dosi più elevate di steroidi ed è noto che i pazienti non riacquistano la funzionalità surrenalica per 9 – 12 mesi dalla sospensione della terapia.²⁴

L'insufficienza corticosurrenalica

La soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) costituisce uno degli effetti indesiderati più conosciuti nei casi di somministrazione cronica di corticosteroidi per via sistemica a dosi elevate. Questa evenienza può rendere il surrene incapace di produrre quantità adeguate di cortisolo al momento della sospensione del trattamento (ipoadrenalismo secondario). I sintomi e i segni dell'insufficienza surrenalica sono aspecifici e dal momento che l'insufficienza corticosurrenalica secondaria può far precipitare una grave crisi ipoadrenale acuta in caso di stress esogeno (traumi, malattie, interventi chirurgici), è importante riuscire ad identificare anche

i pazienti asintomatici. In questi pazienti, infatti, un'integrazione corticosteroidica, prima o anche durante la fase iniziale dello stress, può prevenire la crisi ipoadrenale. Per tale motivo sarebbe opportuno che il paziente in terapia cronica indossasse un braccialetto identificativo ("alert tag").

La durata del trattamento e la dose cumulativa vengono ritenuti due dei fattori di rischio più affidabili per predire l'inibizione della funzione dell'HPA.²⁵⁻²⁷

Modalità di utilizzo

Al fine di ottenere il controllo della patologia è consigliato impiegare la posologia minima necessaria di cortisone, attuando poi una graduale riduzione non appena possibile. Infatti dosi elevate possono provocare un aumento della pressione arteriosa, ritenzione idrosalina, o anche eccessiva deplezione di potassio e calcio. In corso di terapia prolungata può essere opportuno monitorare i valori di pressione arteriosa, glicemia, quadro lipidico e parametri di crescita (peso, altezza e BMI). Inoltre è importante consigliare una dieta ad alto apporto di calcio e adeguatamente integrata con vitamina D.

Modalità di sospensione

Sebbene spesso impiegati in età pediatrica, la letteratura in merito a dosaggi di partenza e "a scalare" ed effetti avversi degli steroidi, è comunque piuttosto povera.

L'interruzione di una terapia con corticosteroidi per via sistemica va effettuata gradualmente per evitare il rischio di insufficienza surrenalica, in particolare in caso di assunzione di cicli ripetuti, dopo trattamenti prolungati (oltre le 3 settimane) e/o dosaggi elevati (es. superiori a 200 mg/die di cortisone acetato).

Ulteriori usi clinici

- **Antipiretico**
Come già affermato il cortisone è un potente antinfiammatorio indicato per il trattamento di patologie croniche di natura infiammatoria e in acuto nel caso di affezioni dell'apparato respiratorio e di allergopatie, sia per uso locale che sistemico. Il cortisone per le sue proprietà chimico-farmacologiche ha anche effetto antipiretico, tuttavia il suo utilizzo va riservato ai casi in cui gli altri classici antipiretici come paracetamolo o gli antinfiammatori non steroidei (ibuprofene) non risultano efficaci. Questo perché i farmaci cortisonici, per il loro potenziale effetto immunodepressivo, possono risultare rischiosi negli stati febbrili con eziopatogenesi di natura infettiva.
- **Corticosteroidi nella terapia della Porpora di Schonlein-Henöch**
Tuttora rimane discusso l'utilizzo dei corticosteroidi nella terapia della porpora di Schonlein-Henöch, tuttavia alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia del loro uso: è emerso come il loro

Tabella 1
EFFETTI INDESIDERATI PIÙ FREQUENTI LEGATI ALL'IMPIEGO CRONICO SISTEMICO DEI CORTICOSTEROIDI.

- Miopatia steroidea
- Osteoporosi
- Aumentata suscettibilità alle infezioni
- Ritenzione idrosalina
- Cataratta - Glaucoma
- Ipercorticismo
- Psicosi
- Atrofia della cute
- Alterazioni metaboliche (iperglicemia)

utilizzo in terapia induca la risoluzione dei dolori addominali associati a tale patologia nell'arco di 24 ore e come riduca significativamente i danni renali a lungo termine. In conclusione è stato dimostrato come i corticosteroidi introdotti precocemente in terapia possano contribuire ad un miglioramento clinico dei sintomi più gravi della porpora di Schonlein-Henoch, prevenendone le possibili complicanze.²⁸

• *Immunosoppressore*

I corticosteroidi hanno un potente effetto immunosoppressore mediato dall'inibizione delle vie dell'infiammazione. Il loro meccanismo d'azione prevede l'inibizione delle prime fasi dell'infiammazione, quali l'edema, la proliferazione della fibrina, la dilatazione dei capillari, la migrazione di linfociti, l'attività dei fagociti e le successive fasi come la proliferazione di capillari e fibroblasti e la deposizione di collagene. Inoltre si ritiene che i corticosteroidi riducano la produzione di acido arachidonico che normalmente agisce come substrato per le ciclossigenasi-2, senza avere effetti sulle ciclossigenasi-1. Diversi studi hanno dimostrato come i corticosteroidi abbiano un potente effetto immunosoppressore anche per la loro azione sulle cellule del sistema reticoloendoteliale, sui linfociti, sulle citochine ed altri modulatori del sistema immunitario.²⁹

• *Corticosteroidi nell'induzione della maturazione polmonare*

Un impiego da non dimenticare è quello nell'ambito dell'induzione della maturazione polmonare nel feto a rischio di nascita prematura, in particolare tra le 24 e 32 settimane di età gesta-

zionale. Tale profilassi comporta una significativa riduzione dell'incidenza non solo di mortalità neonatale e sindrome da distress respiratorio, ma anche di emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante, suscettibilità a infezioni e ricorso a ventilazione assistita, con conseguente riduzione dei ricoveri in terapia intensiva neonatale.³⁰

Precauzioni particolari:

Esposizione a Varicella e Vaccinazioni con Virus vivi attenuati

I bambini con una condizione di immunosoppressione sono a rischio di varicella con complicanze, per tale motivo in caso di terapia steroidea immunosoppressiva devono ricevere le Immunoglobuline specifiche per il Varicella-Zoster (IGVZ) entro 96 ore dall'esposizione a un caso. In particolare il Committee on Infectious Diseases of American Academy of Pediatrics raccomanda che i bambini in terapia con almeno 2 mg/kg die (≥ 20 mg die) di prednisone da più di 14 giorni non ricevano vaccinazioni con virus vivi attenuati, a causa del possibile stato di immunosoppressione e, in caso di anamnesi negativa per immunizzazione attiva o passiva per varicella, considera prudente la somministrazione di IGVZ. I bambini in terapia che sviluppino varicella devono essere trattati con Acyclovir per via endovenosa e, qualora possibile, la dose di prednisone deve essere scalata.³¹

Effetti sul tessuto osseo in seguito all'utilizzo dei corticosteroidi a lungo termine

Diversi studi hanno dimostrato come l'utilizzo sistemico dei corticosteroidi rappresenti un importante fattore di rischio per lo sviluppo di osteoporosi e di aumentata incidenza di fratture sia negli adulti che nei bambini.³² Per quanto riguarda i corticosteroidi inalatori, vi sono dati che attestano un aumentato rischio dei suddetti effetti collaterali nella popolazione adulta, mentre sono ancora scarsi i dati relativi alla popolazione pediatrica; perciò uno studio osservazionale si è occupato di osservare la correlazione tra l'utilizzo di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) a lungo termine e di ripetute terapie per via orale (OCS) di brevi periodi, sull'accrescimento del tessuto osseo nell'arco di anni. Lo studio, basatosi su dati raccolti in 7 anni, ha dimostrato l'esistenza di un significativo effetto dose-dipendente

Tabella 2

CARATTERISTICHE DEI CORTICOSTEROIDI UTILIZZATI PER VIA SISTEMICA .

Farmaco	Potenza Soppressiva Sull'asse HPA	Emivita Biologica (Ore)	Potenza Antiinfiam. Relativa	Dose Sostitutiva Equivalente (mg/die, paz. adulto)
Idrocortisone	+ - -	18-12	1	20
Cortisone acetato	+ - -	18-12	0,8	25
Prednisone	+ + -	18-36	4	5
Prednisolone	+ + -	18-36	4	5
Metilprednisolone	+ + -	18-36	5	4
Triamcinolone	+ + -	18-36	5	4
Desametasone	+ + +	36-54	25	0,75
Betametasone	+ + +	36-54	25	0,75

degli OCS sull'accrescimento del tessuto osseo e sull'aumentato rischio di osteopenia a livello della colonna lombare nei soggetti di sesso maschile, ma non nei soggetti di sesso femminile. Inoltre nei soggetti di sesso maschile è emerso un aumentato rischio di osteopenia anche con il solo utilizzo di ICS, non associato ad un aumentato rischio di alterato accrescimento del tessuto osseo. Lo studio pertanto conclude che l'utilizzo di ICS per lunghi periodi sia più sicuro, in termini di effetti a carico del tessuto osseo, rispetto all'utilizzo ripetuto e frequente di OCS nei pazienti in età pediatrica.³³⁻³⁷

Conclusioni

La scelta di utilizzare una terapia con farmaci corticosteroidi deve quindi tenere in considerazione gli eventuali effetti collaterali e i rischi connessi alla sua sospensione. Questi rischi sono maggiori per alcuni composti e per alcune modalità terapeutiche, ma comunque l'impiego smodato di tali molecole non è sicuro, né raccomandabile. Sebbene la cosiddetta "steroidofobia" sia un atteggiamento da scoraggiare, specie tra i genitori, l'uso dei cortisonici deve essere riservato solo alle patologie in cui tale impiego è elettivo. In tutti gli altri casi il pediatra può avvalersi dell'ibuprofene, un farmaco antiinfiammatorio e antipiretico, la cui efficacia e sicurezza sono ormai ampiamente dimostrate.³⁸⁻³⁹

Bibliografia

- Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*. 2008 Sep 20;11(2):81s-110s
- Moore N, Noblet C, Breemeersch C. Focus on the safety of ibuprofen at the analgesic-antipyretic dose. *Therapie*. 1996 Jul-Aug;51(4):458-63
- Maguire TA. Ibuprofen: a model medicine for self-care of common conditions. *Int J Clin Pract Suppl*. 2013 Jan;(178):43-6. School of Pharmacy, Queen's University, Belfast, UK.
- Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB. Efficacy of non-prescription doses of ibuprofen for treating migraine headache: a randomized controlled trial. *Headache* 2001;41:665-679.
- Diamond S, Balm TK, Freitag FG. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 Sep;68(3):312-9.
- Hämäläinen M et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48:103
- Moore PA et al. Post extraction pain relief in children: a clinical trial of liquid analgesics. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985; 23 : 573.
- Hendley JO. Clinical practice. Otitis media. *New England Journal of Medicine* 2002; 347 (15): 1169-1174
- Winther B, Mygind N. The therapeutic effectiveness of ibuprofen on the symptoms of naturally acquired common colds. *Am J Rhinol*. 2001 Jul-Aug;15(4):239-42
- Maroeska M Rovers, PhD, Anne GM Schilder, MD, Gerhard A Zielhuis, PhD, Richard M Rosenfeld, MD. Otitis media. *The Lancet*, Volume 363, Issue 9414, 27 March 2004, Page 1080
- David Greenberg, Natasha Bilenko, Zvika Liss, Tomer Shagan, Orly Zamir, Ron Dagan. The burden of acute otitis media on the patient and the family; September 2003, Issue 9 Volume 162, pp 576-581
- L. Bertin, G. Pons, P. D'Athis, JF Duhamel, C. Maudelonde, G. Lasfargues, M. Guillot, A. Marsac, B. Debregeas, G. Olive. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique* 1996. DOI:10.1111/j.1472-8206.1996.tb00590.x
- Paola Marchisio, Nicola Principi, Luisa Bellussi. Orite Media Acuta: dalla diagnosi alla prevenzione. *Linee Guida della Società Italiana di Pediatria* 2010
- Walson PD, Galletta G, Jobraden N, Alexander L. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:9-17.
- Autret E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51(5):367-71.
- Rohith R., Malya. Does combination treatment with ibuprofen and acetaminophen improved fever control? *Annals of emergency medicine* 2012 Vol XX, N. X
- Zaffanello M et al. Linee guida per la Gestione del Segno/Sintomo Febbre in Pediatria – Aggiornamento Coordinatori: Prof. Maurizio de Martino (Firenze) e Prof. Nicola Principi (Milano). *Acta Paediatrica* 2009.
- Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Jun;158(6):521-6.
- Lesko, SM., AA. Mitchell (Oct 1999). The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old.. *Pediatrics* 104 (4): e39
- Sito internet <http://pharmacos.eudra.org/F2/register/o020.htm>
- Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet* 1995; 346: 255
- Eli Heyman, Iris Morag, David Batash, Rimona Keidar, Shaul Baram, and Matitahu Berkovitch. Closure of Patent Ductus Arteriosus With Oral Ibuprofen Suspension in Premature Newborns: A Pilot Study. *Pediatrics* 2003; 112:5 e354.
- Gislason, GH., JN. Rasmussen; SZ. Abildstrom; TK. Schramm; ML. Hansen; EL. Fosbøl; R. Sørensen; F. Folke; P. Buch; N. Gadsbøll; S. Rasmussen. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* Jan 2009;169 (2): 141-9.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000 Jun;15(6):993-1000.
- Krasner A.J. Glucocorticoid - induced adrenal insufficiency. *JAMA* 1999;282:671-676.
- Lambert SNJ, Bruining HA, De Jong FN. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997; 337:1285-1292.
- D.A. Coddington and Tina L. Cheng; *Pediatrics* in review 2002;23;146
- Jasani MK, Boyle JA, Greig WR, et al. Corticosteroid induced suppression of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: observations on patients given oral corticosteroids for rheumatoid arthritis. *QJM* 1967; 36:261-276.
- Ackerman GL, Nolan CM. Adrenocortical responsiveness after alternate-day corticosteroid therapy. *N Engl J Med* 1968; 278:405-409.
- Dixon RB, Christ NP. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. *Am J Med* 1980; 68:224-230.

- ³¹ Maesschalck, P.J.. Efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol in fever among children. *J Pharm Belg* Jun 2011; (2): 44-5.
- ³² Pamela F. Weiss, Lames A. Feinstein, MD, Xianqun Luan, MS, Jon M. Burnham, MD, MSCE, Chris Feudtner, MD, PhD, MPH: Effects of corticosteroid on Henoch-Schonlein Purpura: a systematic review. *Pediatrics* Vol. 120 N. 5 November 1, 2007.
- ³³ Abraham Gedalia and Avinash K. Shetty: Chronic steroid and immunosuppressant therapy in children. *Pediatrics in review* 2004;25;425.
- ³⁴ Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD004454.
- ³⁵ D.A. Coddington and Tina L. Cheng; *Pediatrics in review* 2002;23; 146.
- ³⁶ Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32(1):135-157.
- ³⁷ H. William Kelly, Mark L. Van Natta, Ronina A. Covar, James Tonascia, Rebecca P, Green and Robert C. Strunk Effect of Long-term Corticosteroid Use on Bone Mineral Density in Children: A Prospective Longitudinal Assessment in the Childhood Asthma Management Program (CAMP) Study. *Pediatrics* 2008;122;e53.
- ³⁸ Pierce, CA., B. Voss. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* Mar 2010; 44 (3): 489-506.
- ³⁹ Hay AD, Redmond NM, Costelloe C, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, Peters TJ. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. Academic Unit of Primary Health Care, NIHR National School for Primary Care Research, Department of Community Based Medicine, University of Bristol, Bristol, UK. *Health Technol Assess*. 2009 May;13(27):iii-iv, ix-x, 1-163.