

Antipiretici e convulsioni febbrili: qualcosa di nuovo?

GIANLUCA TORNESE, JENNY BUA, GIOVANNI SIMEONE*, FEDERICO MARCHETTI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

*Pediatria di famiglia, Mesagne (Brindisi)

Repetita jvant. Quando un argomento è già noto, forse non c'è bisogno di altri studi, ma probabilmente a volte sentiamo comunque il bisogno di un punto fermo: le convulsioni febbrili non possono essere prevenute dall'utilizzo tempestivo degli antipiretici. Un punto fermo per il pediatra e soprattutto per le famiglie.

Per anni si è ritenuto che il grado di temperatura raggiunto durante un episodio febbrile fosse la condizione di rischio principale per l'insorgenza delle convulsioni febbrili (CF). In linea con questo la somministrazione a intervalli regolari di antipiretici appariva la ovvia raccomandazione da dare. Ma l'efficacia di questo intervento non è mai stata confermata con studi appropriati.

Alcuni studi sperimentali su modelli animali hanno suggerito l'ipotesi che alti livelli di prostaglandine a livello del liquido cefalorachidiano potessero favorire le CF e noi sappiamo che gli antipiretici agiscono anche inibendo la sintesi di queste. Tuttavia studi sperimentali, sempre su modelli animali, dimostrerebbero che alcune prostaglandine (D_2 , E_1 , E_2) inibiscono le convulsioni, mentre altre ($F_{2\alpha}$), al contrario, le provocherebbero¹. Pertanto non vi è una chiara evidenza patogenetica che l'inibizione della sintesi delle prostaglandine con i farmaci antipiretici possa ridurre il rischio di avere una convulsione associata alla febbre.

In letteratura vi sono ipotesi alternative a quelle delle prostaglandine come responsabili dell'insorgenza delle

ANTIPIRETICS AND FEBRILE SEIZURES: ANYTHING NEW?

(Medico e Bambino 2009;28:657-660)

Key words

Fever, Febrile convulsion, Antipyretics, Prevention, Treatment

Summary

The degree of temperature reached during a febrile episode has been considered the main condition of risk for the onset of febrile seizures for many years. In theory, the administration of antipyretics, lowering the body temperature, could prevent convulsions and their recurrence: however, this axiom has never been confirmed. The evidence on the issue of antipyretics and febrile seizures, based on the results of five RCT, requires uniform behaviour according to recommendations contained in the guidelines: the systematic use of antipyretics does not prevent the onset or the recurrence of febrile seizures.

CF, suggerendo un possibile ruolo dei pirogeni endogeni come l'interleuchina 1, la quale, influenzando l'eccitabilità neuronale, potrebbe mettere in relazione febbre e attività critica convulsiva².

RISULTATI DEGLI STUDI CLINICI CONTROLLATI

Tra il 1993 e il 2000 sono stati pubblicati sull'argomento 4 studi clinici^{3,6}, di cui 3 randomizzati (Tabella I). Tutti e quattro gli studi dimostrano la so-

stanziale inefficacia dei farmaci antipiretici (sia del paracetamolo che dell'ibuprofene) nel prevenire la ricorrenza degli episodi di CF⁷.

Allo stesso risultato negativo sono giunti anche i ricercatori finlandesi dell'Università di Oulu, che hanno pubblicato quest'anno i risultati di uno studio metodologicamente ineccepibile (randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo), condotto su ampia casistica di 231 bambini, arruolati dopo il primo episodio di CF e seguiti con un follow-up di 2 anni⁸.

Questo studio ha utilizzato diversi

RISULTATI DEGLI STUDI CLINICI SULLA PREVENZIONE DEGLI EPISODI DI RICORRENZA DI CONVULSIONE CON L'USO DEGLI ANTIPIRETTICI

Referenza	Gruppo di studio	Disegno dello studio (livello di evidenza)	Outcome	Risultati chiave	Commento
Schnaiderman et al. 1993 (3)	104 bambini randomizzati dopo la prima CF in 2 gruppi: a) paracetamolo ogni 4 ore b) paracetamolo al bisogno	Studio randomizzato controllato (livello 1b)	Ricorrenza di CF nei 2 gruppi durante l'ospedalizzazione	Differenza non significativa a) 4 (7,5%) b) 5 (9,8%)	Solo in ospedale (non follow-up)
Uhari et al. 1995 (4)	180 bambini randomizzati dopo la prima CF in 4 gruppi: a) placebo + placebo b) placebo + paracetamolo c) diazepam + paracetamolo d) diazepam + placebo	Studio randomizzato doppio cieco controllato verso placebo (livello 1b)	Ricorrenza di CF nei 4 gruppi	Differenza non significativa a) 14 (25,4%) b) 9 (16,4%) c) 14 (25,5%) d) 18 (32,7%)	Durata del follow-up: 2 anni
Van Stuijvenberg et al. 1998 (5)	230 bambini randomizzati dopo la prima CF in 2 gruppi: a) ibuprofene (n=111) b) placebo (n=119)	Studio randomizzato doppio cieco controllato verso placebo (livello 1b)	Ricorrenza di CF nei 2 gruppi	Differenza non significativa a) 31 (35,7%) b) 36 (33%)	Follow-up mediano: 1,04 anni
Van Esch et al. 2000 (6)	2 gruppi di trattamento: a) ibuprofene o paracetamolo (n=109) b) nessun antipiretico (n=103)	Studio controllato non randomizzato (livello 2a)	Ricorrenza di CF nei 2 gruppi	ARR = 5,9% (IC 95%: -0,2 - 12) a) 6,3% (gruppo trattato) b) 12,2% (gruppo di controllo)	
Strengell et al. 2009 (8)	231 bambini randomizzati dopo la prima CF Prima randomizzazione, farmaco rettale appena la temperatura >38 °C: a) diclofenac (n=197) b) placebo (n=34) Seconda randomizzazione, farmaco per os dopo 8 ore dal farmaco rettale, fino a 4 volte al giorno per temperatura >38 °C tra: 1) ibuprofene 2) paracetamolo 3) placebo	Trial randomizzato doppio cieco controllato con placebo (livello 1b)	Numero di ricorrenza di CF	Differenza non significativa a) 46/197 (23,4%) b) 8/34 (23,5%) 1-2-3): dati non riportati ma differenza riportata come non significativa fra i 3 gruppi. Interazione tra prima randomizzazione e seguente trattamento orale non significativa (p=0,90)	Follow-up di 2 anni

ARR= riduzione assoluta del rischio

Tabella I

farmaci antipirettici, procedendo per gradi: nell'immediato riscontro della febbre hanno comparato il diclofenac endorettale (non utilizzato in Italia e in altri Paesi europei) col placebo; successivamente entrambi i gruppi sono stati ulteriormente randomizzati al trattamento con ibuprofene, paracetamolo e placebo. Poiché nei precedenti trial una delle critiche sollevate era stato il dosaggio presumibilmente inefficace degli antipirettici, questo studio ha utilizzato dosaggi massimali dei diversi principi attivi utilizzati (diclofenac 1,5 mg/kg, ibuprofene 10 mg/kg fino a 4 volte al giorno, paracetamolo 15 mg/kg fino a 4 volte al giorno). I risul-

tati ottenuti evidenziano che sia nel primo che nel secondo step non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa fra i vari gruppi (Tabella I), confermando l'inefficacia preventiva degli antipirettici nel prevenire la CF, sia quando dati immediatamente all'inizio della febbre sia se somministrati a intervalli regolari. Si ipotizzava che la profilassi antipirettica, per essere efficace, avrebbe dovuto essere molto tempestiva, perché proprio il rapido aumento della temperatura - più che la febbre in sé - sarebbe stata la causa delle CF: i risultati di questo studio indicano, invece, che anche un uso aggressivo e precoce dell'antipiretico

non previene affatto le CF, dato che l'87% delle CF si sono verificate dopo la tempestiva e corretta somministrazione dell'antipiretico.

CHE COSA DICONO LE LINEE GUIDA

“La somministrazione di antipirettici non riduce il rischio di ricorrenza, facendo ipotizzare che la febbre di per sé potrebbe non essere la causa delle crisi”, così recitava già quattro anni fa uno dei messaggi chiave dell'aggiornamento monografico sulle CF pubblicato su Medico e Bambino². L'inglese NHS (National Health Service), in uno dei

MESSAGGI CHIAVE

□ Almeno 5 studi controllati, anche utilizzando dosi massimali di antipiretico e anche intervenendo precocissimamente all'esordio della febbre, hanno registrato un mancato effetto preventivo degli antifebbrili sull'evento convulsivo.

□ Questi studi possono essere considerati la conferma, solida e conclusiva, delle linee guida della SIP (2008), della Lega Italiana Contro l'Epilessia (2009), delle raccomandazioni del *National Health Service* inglese (2008), e dei messaggi chiave di *Medico e Bambino* (2005).

suoi pratici *Clinical Knowledge Summaries* dedicato alle CF, definisce in maniera netta la questione nella sezione degli avvisi alla famiglia: "Il controllo della febbre non impedisce la ricorrenza delle convulsioni febbrili. L'obiettivo del controllo della febbre è quello di alleviare i sintomi e prevenire la disidratazione"⁹.

Le recenti linee guida (LG) della Società Italiana di Pediatria (SIP) sulla "Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria", affermano in maniera univoca che: "dal momento che l'impiego di paracetamolo o ibuprofene in bambini febbrili non previene le convulsioni febbrili, essi non devono essere utilizzati per questa finalità"¹⁰. Sulla stessa linea la commissione ad hoc della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE) sulle CF, che nelle apposite LG pubblicate nel 2009 delega il messaggio a poche righe, sempre nel capitolo dell'educazione alla famiglia: "Non vi è in realtà nessuna evidenza che né l'uso di antipiretici, anche aumentando il numero di somministrazioni, né di altri metodi per ridurre la febbre diminuiscano la frequenza delle convulsioni. È tuttavia importante ridurre il disagio del paziente"¹¹.

Anche le raccomandazioni dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP) sulla gestione del bambino con CF,

pubblicate nel 2008, giungono alle stesse conclusioni¹².

Già prima della pubblicazione dello studio clinico di Strengell e coll.⁸ vi era quindi un generale accordo nelle LG, che consigliano l'uso degli antipiretici per dare sollievo sintomatico al bambino, ma non per prevenire le CF.

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA

La paura della febbre elevata da parte dei genitori è stata più volte documentata in diversi studi osservazionali^{13,14} anche recenti^{15,16}. Una delle principali paure riguarda proprio la possibile insorgenza delle CF in relazione al grado della temperatura raggiunta. Nella pratica non sappiamo quanto, di fronte a un bambino che ha avuto un episodio di CF, vi sia da parte dei medici e infermieri del PS e del pediatra di famiglia la raccomandazione di utilizzare l'antipiretico al bisogno, per farlo stare meglio e non per "prevenire" la ricorrenza delle CF.

Le evidenze che si ricavano sul problema dell'antipiresi e delle CF alla luce dei risultati degli RCT (con la conferma recente dello studio di Strengell) suggeriscono fortemente l'opportunità di una uniformità dei comportamenti da parte del personale sanitario, dei siti di informazione e delle riviste di divulgazione, con questo messaggio pratico ed educativo importante: l'uso sistematico o al bisogno degli antipiretici (e di altri metodi per ridurre la febbre) non è in grado di prevenire l'insorgenza o la ricorrenza della CF.

Indirizzo per corrispondenza:

Gianluca Tornese
e-mail: tornese@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. Systematic review of the role of prostaglandin and their synthetase inhibitors with respect to febrile seizures. *Epilepsy Res* 2001;46:251-7.

2. Costa P, Marchetti F. Le convulsioni febbrili. *Medico e Bambino* 2005;24:227-34.

3. Schnaiderman D, Lahat E, Sheefer T, Aladjem M. Antipyretic effectiveness of acetaminophen in febrile seizures: ongoing prophylaxis versus sporadic usage. *Eur J Pediatr* 1993;152:747-9.

4. Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, Kurttila R. Effects of acetaminophen and of low intermittent doses and diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1995;126:991-5.

5. Van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, Habbema JD, Moll HA. Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile recurrences. *Pediatrics* 1998;102:1-7.

6. Van Esch A, Steyerberg EW, Moll HA, et al. A study of the efficacy of antipyretic drugs in the prevention of febrile seizure recurrence. *Ambulatory Child Health* 2000;6: 19-26.

7. El-Radhi AS, Barry W. Do antipyretics prevent febrile convulsions? *Arch Dis Child* 2003; 88:641-2.

8. Strengell T, Uhari M, Tarkka R, et al. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:799-804.

9. Clinical Knowledge Summaries-NHS. Febrile seizures. Ultimo aggiornamento: June 2008. http://www.cks.nhs.uk/febrile_seizure#322556001, ultimo accesso 23 settembre 2009.

10. De Martino M, Principi N. Gestione del segno/sintomo febbre in pediatria: linee guida della Società Italiana di Pediatria. *Min Pediatr* 2008;60:489-501.

11. Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of "febrile seizures": Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia* 2009;50 (Suppl 1):2-6.

12. Steering Committee on Quality Improvement and Management, Subcommittee on Febrile seizures. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 2008;121:1281-6.

13. Impicciatore P, Nannini S, Pandolfini C, Bonati M. Mother's knowledge of, attitudes toward, and management of fever in preschool children in Italy. *Prev Med* 1998;27:268-73.

14. Betz MG, Grunfeld AF. "Fever phobia" in the emergency department: a survey of children's caregivers. *Eur J Emerg Med* 2006;13: 129-33.

15. Purssell E. Parental fever phobia and its evolutionary correlates. *J Clin Nurs* 2009;18: 210-8.

16. Rupe A, Alhers-Schmidt CR, Wittler R. A comparison of perceptions of fever and fever phobia by ethnicity. *Clin Pediatr (Phila)* 2009 May 15. [Epub ahead of print]



**INFORMAZIONI UTILI PER I GENITORI:
LE CONVULSIONI FEBBRILI NEI BAMBINI**

Le convulsioni febbrili sono crisi convulsive associate alla febbre e possono verificarsi in lattanti o bambini. Circa il 3-5% dei bambini di età compresa tra 6 mesi e 6 anni avrà una convulsione febbrile. Tra i bambini che hanno avuto una convulsione febbrile, circa il 20-30% ne avrà un'altra prima o poi. La causa più comune di febbre che porta a convulsioni febbrili è un'infezione virale, come il raffreddore.

Durante una convulsione febbrile i bambini possono sembrare "strani" per alcuni istanti, poi si irrigidiscono, si contraggono, o girano gli occhi. Possono non rispondere per un breve periodo, la respirazione può sembrare alterata, e la pelle può sembrare un po' più scura. Dopo la convulsione il bambino tende di solito a dormire, ma poi torna rapidamente alla normale attività.

Le convulsioni febbrili durano in genere meno di 1 minuto; in rari casi questi disturbi possono durare fino a 15 minuti.

Se il bambino ha la convulsione febbrile

- Mettilo sul pavimento o sul letto, a distanza da qualsiasi oggetto duro o appuntito
- Gira la sua testa di lato in modo che la saliva o un eventuale vomito possano defluire dalla bocca
- Non mettere nulla in bocca
- Chiama il tuo pediatra e senti quello che ti dice. Se non lo trovi e il bambino è al suo primo episodio di convulsione, è opportuno raggiungere il più vicino ospedale.

Se il bambino a distanza di tempo ha una nuova crisi convulsiva cosa bisogna fare?

La maggioranza delle crisi convulsive durano poco, 1-2 minuti. In questi momenti non bisogna perdere la calma. Se la crisi non si risolve entro questo tempo, bisogna somministrare a domicilio il clisterino già pronto di *Micronoan* (5 mg se il bambino è al di sotto dei 3 anni di età, 10 mg se il bambino è al di sopra dei 3 anni di età).

Il clistere va ripetuto se la prima dose viene espulsa, o se la crisi non si risolve nell'arco di altri 1-2 minuti. Quando la crisi finisce, contatta il pediatra curante.

Se la crisi non regredisce alla seconda somministrazione di *Micronoan* o se le crisi si susseguono una dopo l'altra, bisogna portare il bambino in ospedale.

Per potere accudire il bambino è opportuno farsi accompagnare e non essere impegnati nella guida.

Le conseguenze di una convulsione febbrile

Le convulsioni febbrili possono impressionare molto i genitori; tuttavia non causano danni al cervello o problemi al sistema nervoso e non rappresentano un pericolo di vita.

Si possono prevenire le convulsioni febbrili con i farmaci che abbassano la temperatura?

In passato i medici erano soliti raccomandare a tutti i bambini che avevano avuto una convulsione febbrile un trattamento aggressivo con antipiretici in corso di febbre, come il paracetamolo o l'ibuprofene.

Si pensava che, prevenendo l'elevazione eccessiva della febbre, si potesse prevenire il ricorrere di una convulsione febbrile. Alcuni studi scientifici hanno preso in esame l'effetto di diversi farmaci antipiretici e di diversi schemi di trattamento nei bambini che hanno avuto una convulsione febbrile precedente e tutti hanno concluso che non c'è alcuna possibilità di limitare il ricorrere delle convulsioni con questi farmaci.

Pertanto oggi sappiamo che i bambini che hanno una storia di convulsioni febbrili devono essere trattati come un qualsiasi altro bambino con febbre.

I genitori possono dare un antipiretico per dare sollievo, ma non devono pensare che il trattamento sia il modo per impedire il ricorrere di una convulsione e magari così rischiare sovradosaggi del farmaco potenzialmente pericolosi. La convulsione, se deve ripresentarsi, arriva comunque con o senza antipiretico.

A cura di: Gianluca Tornese e Federico Marchetti, redazione della rivista "Medico e Bambino"

