

La mancata risposta della febbre agli antipiretici è indicativa di una malattia severa?

VITALIA MURGIA¹, FEDERICO MARCHETTI²

¹Pediatra di famiglia, Mogliano Veneto (Treviso)

²UOC di Pediatria e Neonatologia, AUSL di Ravenna

Indirizzo per corrispondenza: vitalia.murgia@tin.it

Il quesito che si pone l'Autore del contributo pubblicato recentemente su *Arch Dis Child*¹ non è banale. In presenza di un lattante febbrile (ad esempio di 9 mesi) senza segni di localizzazione e con uno stick urine negativo, se la febbre non risponde in modo convincente all'uso di un antipiretico, quanto è probabile che ci si trovi di fronte a una malattia severa?

La febbre è motivo frequente di consultazione medica. Negli USA circa il 25% delle visite in un dipartimento di emergenza pediatrica sono dovute a valori di temperatura corporea elevata. La maggior parte dei bambini febbrili ha malattie virali autolimitanti ma una minoranza significativa potrebbe avere una malattia batterica grave che richiede un tempestivo trattamento antibiotico.

Sulla gestione di questi bambini c'è ancora una notevole controversia. Un metodo che viene usato comunemente dai medici e dai genitori per decidere se il bambino necessita di una valutazione approfondita è l'osservazione della risposta all'antipiretico. Infatti, è opinione comune che la febbre di eziologia benigna (virale) risponda meglio all'antipiretico rispetto a quella dovuta a una malattia batterica severa. Ma è davvero così?

Il quesito clinico

King nella sua valutazione sistematica della letteratura¹ ha strutturato in maniera precisa la sua domanda: *"la mancata risposta all'antipiretico (indicatore) di un gruppo di bambini febbrili (popolazione) comparata con la buona risposta di un altro gruppo di bambini febbrili (gruppo di controllo) aumenta la probabilità di malattia batterica grave nella popolazione?"*

La ricerca delle evidenze

Per dare risposta al quesito ha poi condotto, nel marzo del 2013, una accurata revisione della letteratura scientifica attraverso una ricerca su MEDLINE (1946-2013) e su EMBASE (1947-2013), con limitazione alla lingua inglese e all'età 0-18 anni, sulla Cochrane Library e BESTBETS.

La revisione della letteratura ha identificato **8 studi** che hanno cercato di dare risposta a questo quesito²⁻⁹. Tutti gli studi sono risultati essere eterogenei tra loro e deboli dal punto di vista metodologico, oltre che piuttosto datati [Tabella I](#).

Does a failure to respond to antipyretics predict serious illness in children?					
Study	Study group	Study type	Outcome	Key result	Comments
Torrey, et al. ²	255 patients aged 3–24 months, with initial temperature ≥ 38.9 °C, given either paracetamol or aspirin.	Prospective cohort	Rectal temperature response of children with bacteraemia compared with children without bacteraemia 60–120 min following 10 mg/kg of oral paracetamol or aspirin.	Similar mean decrease in temperature in bacteraemic compared with non-bacteraemic children (1.32 °C vs 1.05 °C; $p=0.14$).	Small sample size. Use of two antipyretics. Children with prior use of antipyretic/antibiotic not excluded. Variable time period when temperature rechecked.
Baker, et al. ³	1559 patients aged 8 weeks–6 years, with initial temperature >38.4 °C, given paracetamol.	Prospective cohort	Rectal temperature response of children 1 and 2 h following 15 mg/kg of oral paracetamol according to diagnosis.	Larger mean decrease in temperature in children with group A strep pharyngitis, culture positive bacterial disease or pneumonia compared with children with other diagnoses ($p<0.01$).	Current use of antibiotic not noted. Little information on how diagnoses made.
Weisse, et al. ⁴	100 patients aged 9 days–17 years, with initial temperature ≥ 38.9 °C, given paracetamol.	Prospective cohort	Rectal or oral temperature response 1 h following 15 mg/kg of oral paracetamol in children with bacterial infections compared with children with viral infections.	Similar mean decrease in temperature in children with bacterial illnesses compared with children with viral illnesses (0.82 °C vs 0.64 °C; $p=0.37$).	Small sample size. Temperature only checked 1 h after antipyretic. Two methods of measuring temperature used (rectal and oral).
Yamamoto, et al. ⁵	233 patients aged 3–24 months, with initial temperature ≥ 40 °C, given paracetamol or aspirin.	Prospective cohort	Rectal temperature response of children with bacteraemia compared with children without bacteraemia at least 1 h following 10–15 mg/kg of oral paracetamol or aspirin.	Similar mean decrease in temperature in bacteraemic compared with non-bacteraemic children (1.61 °C vs 1.64 °C; $p=0.85$).	Small sample size. Two antipyretics used. Variable dose of paracetamol.
Baker, et al. ⁶	154 patients aged 3–24 months, with initial temperature ≥ 39.4 °C, given paracetamol.	Prospective cohort	Temperature response of children with bacteraemia or meningitis compared with children without bacteraemia 1–2 h following 15 mg/kg of oral or rectal paracetamol.	Similar mean decrease in temperature in children with bacteraemia compared with children without bacteraemia (1.7 °C vs 1.6 °C; $p>0.05$) and children with meningitis compared with children without bacteraemia (1.3 °C vs 1.6 °C; $p>0.05$).	Small sample size. Method of temperature measurement not specified. Children with prior use of antipyretic not excluded. Variable time period when temperature rechecked. Different preparations of paracetamol used (oral and rectal).
Mazur, et al. ⁷	34 children aged 2 months–6 years with occult bacteraemia and a temperature ≥ 38.9 °C, who had been given paracetamol, compared with 68 matched controls with a temperature ≥ 38.9 °C but no bacteraemia, who had been given	Case-control study	OR of having bacteraemia in children not responding to 10 mg/kg of oral paracetamol (defined as a drop of at least 0.8 °C within 2 h of paracetamol) compared with children responding to 10 mg/kg of oral	OR of having bacteraemia was 9.2 in children not responding to paracetamol (95% CI 2.7 to 32.0) compared with children responding to paracetamol.	Variable dose of paracetamol administered. Variable time when temperature rechecked. No record of blood cultures being obtained on all children with temperature ≥ 38.9 °C. Method of temperature assessment not

	paracetamol.		paracetamol.		specified.
Bonadio, et al. ⁸	59 children aged 2–24 months with a diagnosis of 'non-bacterial febrile illness' and a temperature ≥ 39 °C, who had been given paracetamol compared with: <ul style="list-style-type: none"> • 22 children with bacterial meningitis and a temperature ≥ 39 °C, who had been given paracetamol. • 59 children with a bacteraemia and a temperature ≥ 39 °C, who had been given paracetamol. 	Case-control study	Temperature response 60–90 min following 10–15 mg/kg of oral paracetamol in <ul style="list-style-type: none"> • children with non-bacterial febrile illness; • children with bacterial meningitis; • children with bacteraemia. 	Similar median temperature decrease in children with non-bacterial febrile illness, children with bacterial meningitis and children with bacteraemia (1.4 °C, 0.8 °C and 1.3 °C respectively; p=0.14).	Retrospective study. Variable time when temperature rechecked. Variable dose of paracetamol administered. No clear description of how controls selected and if any matching occurred.
Mazur, et al. ⁹	484 children aged 2 months–6 years with a temperature >38.9 °C, judged to be at risk of occult bacteraemia, who had been given paracetamol.	Retrospective cohort study	Mean temperature response to 10 mg/kg of oral paracetamol in children with bacteraemia compared with children without bacteraemia.	Significantly smaller reduction in mean temperature in children with bacteraemia compared with children without bacteraemia (1.0 °C vs 1.2 °C; p=0.01).	Same data used as in previous study (Mazur et al 9). Variable dose of paracetamol. Consecutive patients not enrolled. Variable time when temperature rechecked. Route of temperature assessment not controlled. No record of blood cultures being obtained on all children with temperature >38.9 °C.

Tabella I. Da voce bibliografica 1.

I risultati

I risultati della revisione suggeriscono che *la risposta agli antipiretici non può essere usata per predire con accuratezza la possibilità di una malattia batterica acuta.*

Tre studi prospettici di coorte hanno dimostrato che non c'è nessuna differenza di risposta agli antipiretici, considerando il calo della temperatura corporea, nei bambini con batteriemia confrontati con quelli senza batteriemia. Addirittura uno studio ha dimostrato una migliore risposta al paracetamolo in bambini affetti da batteriemia, polmonite o infezione da *streptococco beta emolitico gruppo A*. Stessi risultati sono stati osservati in uno studio caso-controllo che confrontava bambini febbrili con malattia non-batterica e bambini con meningite o batteriemia isolata.

Solo i risultati di due studi suggeriscono che una scarsa risposta agli antipiretici possa predire una malattia seria in bambini febbrili. Questi studi però sono stati scritti dallo stesso Autore, riguardano la stessa coorte di bambini e hanno significative limitazioni metodologiche, quali l'osservazione retrospettiva, l'uso di una dose non standard di paracetamolo e la variabilità del tempo di controllo della temperatura corporea dopo la somministrazione dell'antipiretico.

L'Autore fa osservare che tutti gli studi pubblicati su questo argomento hanno valutato la risposta all'aspirina o al paracetamolo come antipiretici, mentre non esistono studi riguardanti l'ibuprofene, ma non c'è motivo per pensare, a nostro avviso, che i risultati possano essere diversi, anche se vengono auspicati futuri studi che prevedano l'uso dell'ibuprofene per rispondere in modo convincente al quesito clinico.

Le conclusioni

Di fronte al quesito che spesso i genitori e i medici si pongono nella pratica clinica: "se ci sono evidenze che un bambino febbrile ha maggiori probabilità di avere una malattia severa (da eziologia magari batterica) se la febbre non scende in modo convincente con l'uso dell'antipiretico?" la risposta che si ricava dalle evidenze pubblicate in letteratura è che "la maggioranza degli studi indica che i medici (e i genitori) non devono far riferimento alla sola risposta agli antipiretici per predire una malattia grave nel bambino febbrile".

In pratica la valutazione clinica *in primis* (con l'adozione di un sistema di osservazione con il sistema a semaforo)¹⁰ e l'uso eventuale e giudizioso degli esami di laboratorio rimangono probabilmente le modalità migliori per decidere l'intervento da adottare nella gestione di un bambino febbrile. Rimanendo in un ambito di osservazione clinica inizialmente domiciliare, un cambio di temperatura isolato a 1-2 ore dall'antipiretico non aiuta a identificare i bambini con malattia più severa, mentre una rivalutazione clinica (fatta dagli stessi genitori) a un'ora dall'antipiretico può risultare di maggiore aiuto in quanto più specifico. In pratica quando un bambino sfebbra o quasi con l'antipiretico e passa dal semaforo "giallo" (pallore, scarso appetito, attività diminuita...) al verde (è più reattivo, gioca, non è più pallido), la possibilità di una malattia severa si allontana¹⁰. Pertanto, lo sfebbramento da solo non deve essere considerato un criterio sufficiente per considerare "innocente" la malattia se non accompagnato da un chiaro miglioramento clinico del bambino.

Bibliografia

1. King D. [Question 2: Does a failure to respond to antipyretics predict serious illness in children with a fever?](#) Arch Dis Child. 2013;98(8):644-6.
2. Torrey SB, Henretig F, Fleisher G, et al. [Temperature response to antipyretic therapy in children: relationship to occult bacteremia.](#) Am J Emerg Med 1985;3:190-2.
3. Baker MD, Fosarelli PD, Carpenter RO. [Childhood fever: correlation of diagnosis with temperature response to acetaminophen.](#) Pediatrics 1987;80:315-18.
4. Weisse ME, Miller G, Brien JH. [Fever response to acetaminophen in viral vs bacterial infections.](#) Pediatr Infect Dis J 1987;6:1091-4.
5. Yamamoto LT, Wigder HN, Fligner DJ, Rauen M, Dershewitz RA. [Relationship of bacteremia to antipyretic therapy in febrile children.](#) Pediatr Emerg Care 1987;3:223-7.
6. Baker RC, Tiller T, Bausher JC, et al. [Severity of disease correlated with fever reduction in febrile infants.](#) Pediatrics 1989;83:1016-19.
7. Mazur LJ, Jones TM, Kozinetz CA. [Temperature response to acetaminophen and risk of occult bacteremia: a case-control study.](#) J Pediatr 1989;115:888-91.
8. Bonadio WA, Bellomo T, Brady W, Smith D. [Correlating changes in body temperature with infectious outcome in febrile children who receive acetaminophen.](#) Clin Pediatr 1993;32:343-6.
9. Mazur LJ, Kozinetz CA. [Diagnostic tests for occult bacteremia: temperature response to acetaminophen versus WBC count.](#) Am J Emerg Med 1994;12:403-6.
10. Marchetti F, Torenese G, Panizon F. [Valutazione e gestione iniziale della malattia febbrile nei bambini di età inferiore ai 5 anni secondo un sistema a semaforo.](#) Medico e Bambino 2008;27(2):95-102.

Vuoi citare questo contributo?

V. Murgia, F. Marchetti. LA MANCATA RISPOSTA DELLA FEBBRE AGLI ANTIPIRETICI è INDICATIVA DI UNA MALATTIA SEVERA?. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2013; 16(7) http://www.medicoebambino.com/?id=AP1307_10.html