

Primavera 2023

zero* diciotto

Il magazine di Medico e Bambino

Segreteria scientifica

Francesco Baldo,
Prisca Da Lozzo,
Laura De Nardi,
Sara Lega

Coordinamento scientifico

Egidio Barbi,
Irene Berti,
Giorgio Longo,
Federico Marchetti,
Giorgio Tamburlini,
Alessandro Ventura

Progetto grafico e impaginazione

Alice Paviotti

www.medicoebambino.com

Buongiorno futuro

2 Buone notizie

Un secolo di progresso:
più diritti e minore mortalità.

4 CAR-T: il miracolo del XXI secolo

Succede ai bambini

6 Hikikomori

La solitudine degli adolescenti
che stanno in disparte.

Appunti di pediatria

7 Stick urine a tutto tondo

Pillole

8 Paracetamolo

Ancora un farmaco d'oro per tutti i pediatri?

Buone notizie

Un secolo di progresso: più diritti e minore mortalità.

La tendenza mediatica al catastrofismo e il risalto dato alle cattive notizie producono più rumore dei cambiamenti positivi, che spesso vengono dati per scontati o passano inosservati. La realtà è che nell'ultimo secolo il progresso sociale e tecnologico ha prodotto un impatto positivo sull'aspettativa e la qualità di vita dei bambini e dei ragazzi, in particolare per quanto riguarda il riconoscimento dei loro diritti e la riduzione della mortalità infantile a livello globale.

Un secolo di diritti

“L'indice di progresso di una società si misura dal modo in cui tutela i minori, nonché dalle risorse e dalle scelte che dedica loro”.

Con queste parole del presidente della Repubblica Sergio Mattarella nel 2019 l'Italia ha celebrato i 30 anni della Convenzione sui diritti dell'infanzia e dell'adolescenza.

Il documento, approvato dall'Assemblea generale delle Nazioni Unite nel 1989, rappresenta una delle tappe fondamentali per il riconoscimento dei diritti dei minori, un percorso iniziato all'indomani del primo conflitto mondiale con la Dichiarazione dei Diritti del Fanciullo adottata dalla Società delle Nazioni nel 1924.

La Convenzione poggia su quattro principi fondamentali: la non discriminazione, la salvaguardia dell'interesse superiore del bambino, il diritto alla vita, alla sopravvivenza e allo sviluppo e il rispetto dell'opinione del minore.

L'infanzia e l'adolescenza vengono per la prima volta riconosciuti giuridicamente come periodi della vita da proteggere e a cui dare dignità.

Dal 1989 ad oggi il documento è stato ratificato da ben 196 Stati, che si sono vincolati dal punto di vista normativo al rispetto dei diritti in essa riconosciuti e che spaziano da diritti generali, come il diritto alla vita, al nome, alla cittadinanza, ad essere allevato dai genitori, alla libertà di pensiero, alla salute, all'educazione, al gioco e al riposo, ma anche diritti che richiedono misure di protezione che devo-

no essere garantite dallo Stato, contro lo sfruttamento economico e sessuale o altre forme di negligenza ed abuso.

La Convenzione ha rappresentato dunque un passo fondamentale nell'assunzione di responsabilità dei governi a rispettare i diritti dei bambini e dei ragazzi, anche se la strada da compiere per rendere concreti gli impegni è ancora lunga.

Oggi, a 30 anni dall'adozione della Convenzione, si registrano dei progressi significativi sulla condizione dei bambini nel mondo. Il numero di bambini affetti da malnutrizione è sceso di 49 milioni (dai 198 milioni di casi registrati nel 2000 agli attuali 149 milioni); 115 milioni di bambini in più hanno avuto accesso all'istruzione e 94 milioni di bambini in meno sono coinvolti in lavori minorili (246 milioni nel 2000, 152 milioni nel 2016). Il numero di matrimoni forzati e spose bambine è sceso di 10 milioni (47 milioni nel 2000, 37 milioni nel 2017) e quello delle gravidanze precoci di 3 milioni (16 milioni registrate nel 2000, 13 milioni nel 2016). (Global Childhood Report 2019, Save the Children)

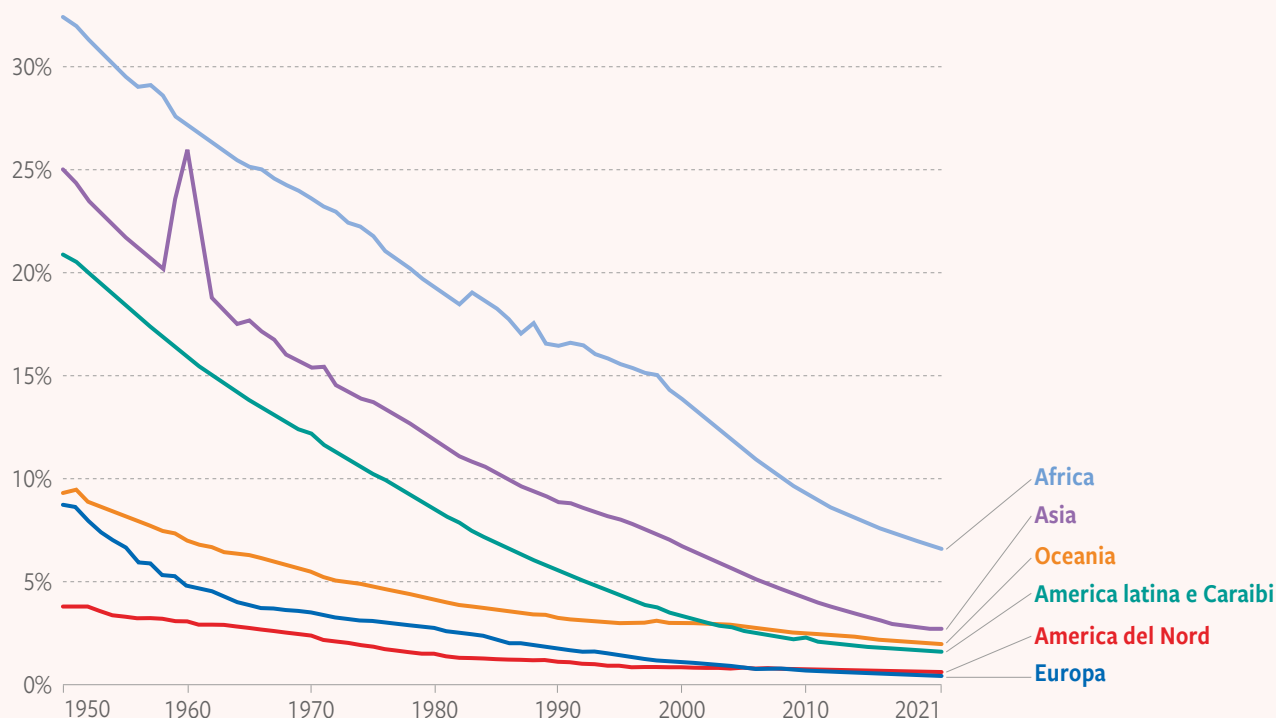


Figura 1. Percentuale di bambini nati vivi che muore entro i 5 anni di vita, dal 1950 al 2019, a seconda dell'area geografica. (Institute for Health Metrics and Evaluation, Global Burden of Disease 2019)

Come è cambiata la mortalità infantile nel mondo

Uno dei principali obiettivi perseguiti a tutela dell'infanzia è stato ed è quello di ridurre a livello globale la mortalità infantile, e anche qui ci sono buone notizie.

Il tasso di mortalità globale al di sotto dei cinque anni di vita è diminuito del 50% dall'inizio del secolo (5 milioni nel 2021, pari a un tasso di mortalità infantile di 38 per 1000 nati vivi), mentre i tassi di mortalità nei bambini più grandi e nei giovani sono scesi del 36% e il tasso di nati morti è diminuito del 35%. (Levels & Trends in Child Mortality Report 2022, Unicef) In Italia, secondo i dati forniti dall'ISTAT, il tasso di mortalità dei bambini sotto i 5 anni di vita è tra i più bassi al mondo ed è inferiore alla media europea, attestandosi su circa 3 per 1000 nati vivi secondo i dati del 2018; di questi, l'85% dei casi avviene nel primo anno di vita e nella metà di casi nei primi sette giorni di vita.

Il calo della mortalità infantile globale negli ultimi decenni ha riguardato in particolare i Paesi così detti a basso reddito, come si può osservare in **Figura 1**.

Nei Paesi a basso reddito i decessi attribuibili a patologie trasmissibili tra cui infezioni respiratorie, diarrea e malaria, hanno subito una netta riduzione negli ultimi 30 anni. Ciò è stato possibile grazie all'implementazione di strategie quali la promozione dell'allattamento al seno, l'accesso alle vaccinazioni, l'uso appropriato di antibiotici, l'accesso alla terapia reidratante orale, le misure per contrastare la malaria (zanzariere da letto impregnate di insetticida e farmaci antimalarici) e il potenziamento nell'educazione dei genitori.

Certamente ci sono diverse criticità: la mortalità neonatale si sta riducendo lentamente e in modo disomogeneo nelle diverse aree geografiche, i cambiamenti climatici e i conflitti militari sono ostacoli al raggiungimento degli Obiettivi di sviluppo sostenibile che mirano a ridurre la mortalità neonatale sotto il 12% dei nati vivi e, per i bambini sotto i 5 anni, a meno del 25%. Dobbiamo però essere consapevoli che siamo capaci di muoverci nella giusta direzione, quella del progresso, e possiamo (dobbiamo!) generare Buone Notizie.

I quattro principi fondamentali della Convenzione sui diritti dell'infanzia e dell'adolescenza:

Diritto alla non discriminazione
(art. 2)

Rispetto del superiore interesse del bambino
(art. 3)

Diritto alla vita, alla sopravvivenza e allo sviluppo (art. 6)

Rispetto dell'opinione del minore
(art. 12)

CAR-T: il miracolo del XXI secolo

I CAR-T sono una delle grandi speranze nella terapia delle malattie oncologiche e non solo. Grazie all'ingegneria genetica le cellule del nostro sistema immunitario possono essere manipolate per riconoscere le cellule tumorali ed attivarsi nei loro confronti per distruggerle. Emily Whitehead, una bambina di 7 anni affetta da Leucemia linfoblastica acuta (LLA), è stata nel 2012 la prima paziente a ricevere i CAR-T. Grazie a questa terapia è stata ottenuta la completa remissione del tumore che perdura ancora oggi.

Cosa sono i CAR-T?

I CAR-T sono linfociti T derivati dal paziente, o da un donatore, manipolati geneticamente in laboratorio per essere "armati" di un recettore di superficie, il CAR (Chimeric Antigen Receptor), in grado di riconoscere in modo specifico le cellule tumorali. Il recettore CAR è costituito da 4 regioni (vedi **Figura 1**). La regione extracellulare è quella che determina quale antigene il CAR-T sarà in grado di riconoscere, attivandosi e distruggendo la cellula target. È sufficiente,

ad esempio, creare un CAR specifico per il riconoscimento della molecola CD-19, espressa sui linfociti B, perché il CAR-T si attivi contro le cellule tumorali di leucemie e linfomi (Nat Rev Cancer. 2021 Mar;21(3):145-161).

Come si producono i CAR-T?

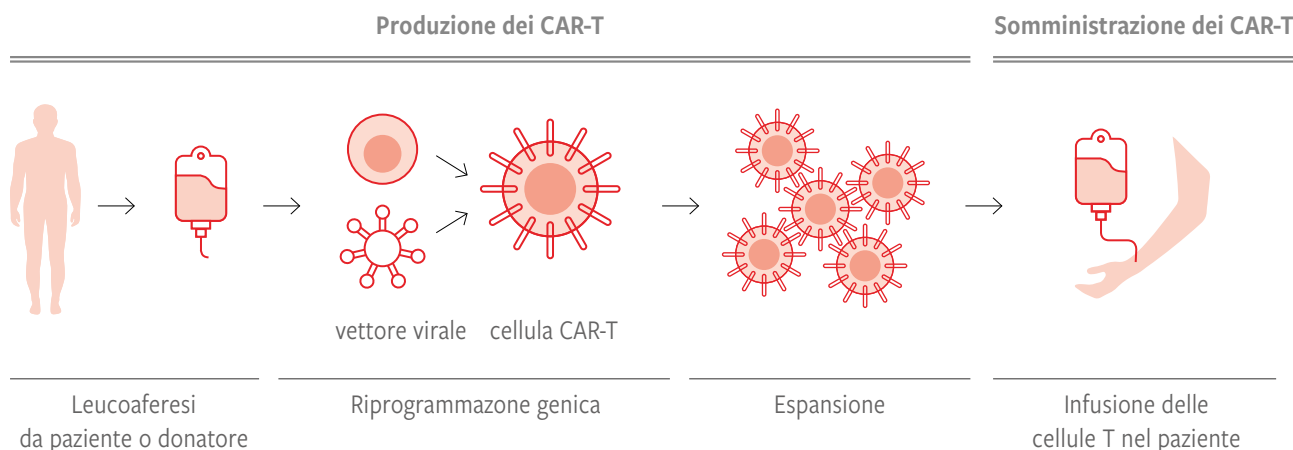
Il processo di produzione dei CAR-T può essere descritto in 3 passaggi (vedi schema sotto): 1) il prelievo: o leucoaferesi dei linfociti T del paziente o di un donatore (nel caso il paziente abbia una ripresa di malattia), che vengono isolati dal sangue, congelati e spediti alle 'cell factories', laboratori specializzati per la produzione di CAR-T. 2) riprogrammazione genica: grazie all'impiego di vettori (virali e non) i linfociti T vengono modificati geneticamente trasferendo i geni che permettono di esprimere sulla superficie del linfocita il CAR desiderato. 3) espansione: le cellule ottenute vengono moltiplicate, congelate ed inviate al Centro che dovrà somministrare il trattamento. L'intero processo di produzione richiede circa 2 settimane e rigorosi controlli di qualità.

Come si somministrano?

Prima di ricevere l'infusione di CAR-T il paziente viene sottoposto ad una chemioterapia che ha lo scopo di ridurre il numero di linfociti circolanti, permettendo l'espansione e la proliferazione dei linfociti T modificati. Dopo la chemioterapia i CAR-T vengono somministrati con una semplice infusione attraverso un processo simile ad una trasfusione di sangue (vedi schema sotto). Segue poi un monitoraggio di alcuni giorni/settimane presso il Centro che ha effettuato l'infusione.

Quali effetti collaterali?

Nella lotta tra il linfocita T ed il bersaglio vengono liberate numerose molecole infiammatorie (citochine) che se prodotte in grande quantità sono dannose per l'organismo. Alcuni pazienti possono sviluppare una sindrome da rilascio citochinico (CRS) caratterizzata da febbre, mialgie, ipotensione e disfunzione d'organo. In altri casi è stata riportata neurotossicità che si manifesta con cefalea, vertigini, convulsioni ed alterazioni dello stato mentale.



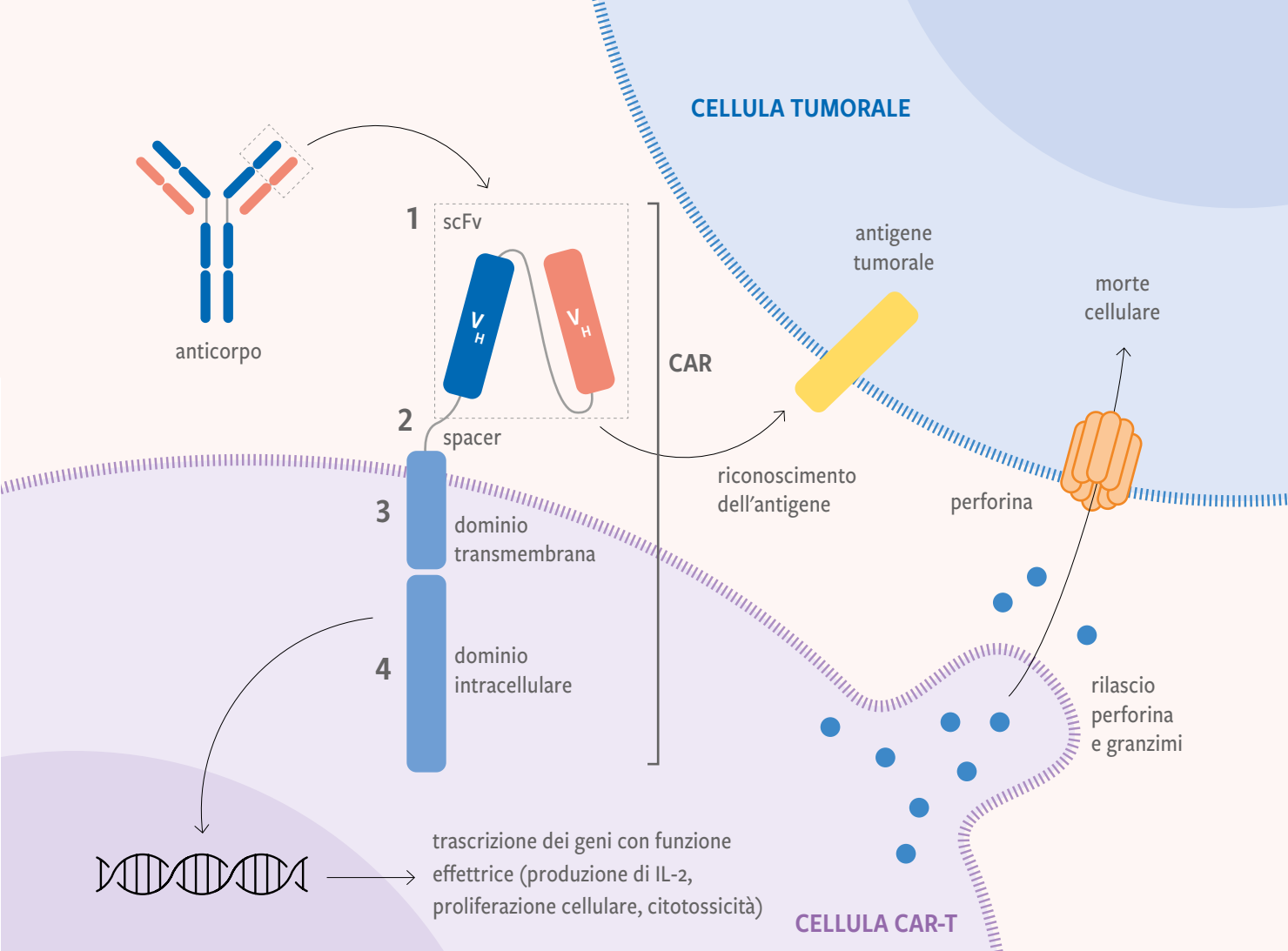


Figura 1. Struttura di un CAR: (1) Regione extracellulare: può essere scelta per riconoscere l'antigene; (2) Regione cerniera di collegamento; (3) Dominio transmembrana; (4) Dominio intracellulare di trasmissione del segnale.

L'aplasia completa delle cellule B è un effetto atteso della terapia con CAR-T anti CD-19, ma comporta anche la deplezione dei linfociti B sani con conseguente rischio infettivo. La ricerca è a lavoro per produrre CAR-T sempre più efficaci con minimi effetti collaterali. (Front. Immunol. 2022; 13:927153).

Per quali indicazioni i CAR-T sono oggi utilizzati?

Attualmente i CAR-T hanno mostrato risultati molto buoni in termini di remissione di malattia nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta (LLA) del bambino e del giovane adulto, in alcune forme di linfomi (diffuso a grandi cellule B e primitivo del mediastino) e nel mieloma multiplo, dopo fallimento di due o più linee di terapia sistemica. Il successo senza precedenti nelle neoplasie ematologiche a cellule B ha portato nel 2017 all'approvazione di tale terapia negli Stati Uniti e dal 2018 in Europa. Sulla

base dei dati disponibili, le risposte ottenute sembrano durature, dal momento che la maggior parte dei pazienti in remissione (con percentuali variabili dal 53 all'85% in funzione dei vari studi e del tipo di patologia) si mantiene libera da malattia ad oltre un anno dall'infusione (Blood Adv. 2020 Nov 10;4(21):5414-5424).

Per quali indicazioni i CAR-T sono in fase di sperimentazione?

La ricerca in questo ambito è molto attiva e tanti potrebbero essere gli ulteriori ambiti di applicazione. Sebbene la terapia con CAR-T sia stata inizialmente riservata alle forme resistenti e refrattarie di leucemia, sono in corso trial di efficacia e sicurezza per valutarne l'uso già in 1° linea in alcune forme di neoplasie ematologiche a più alto rischio di ricaduta (Nat Med. 2022 Apr;28(4):735-742). Risultati promettenti sono stati riportati da un recente lavoro del NEJM

nella terapia del neuroblastoma ricaduto o refrattario (N Engl J Med 2023;388:14). Sono in corso inoltre diversi studi clinici sull'uso dei CAR-T nei tumori solidi ed in combinazione ad altre terapie, sebbene il microambiente tumorale favorente la progressione cancerosa non sia ritenuto il terreno più adatto su cui i CAR-T possano agire. Infine, risposte incoraggianti sono state riportate in pazienti affetti da patologie immuno-reumatiche refrattarie alle comuni terapie (es. il lupus eritematoso sistemico o la sclerosi sistemica) (N Engl J Med 2021; 385:567-569). L'ampio campo di applicazione, che lascia alla ricerca scenari innumerevoli, è la diretta conseguenza della pressoché illimitata capacità delle immunoglobuline di riconoscere gli antigeni più disparati. Qualsiasi molecola può diventare il bersaglio dei CAR: è sufficiente scegliere l'antigene bersaglio per costruire un recettore CAR che lo legghi.

Hikikomori

La solitudine degli adolescenti che stanno in disparte.

Molti ragazzi sono sempre più soli. Nel rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità denominato "dipendenze comportamentali nella generazione Z", che ha riguardato 8700 studenti tra gli 11 e i 17 anni, il 2,5% del campione riportava una dipendenza dai social media, il 12% da videogiochi e il 9,3 % era a rischio grave di "binge eating". Ma i dati più preoccupanti sono emersi dal focus sull'isolamento sociale, conosciuto nella sua forma più estrema, quando l'isolamento è completo e continuativo per almeno sei mesi, con abbandono scolastico e perdita delle relazioni sociali, con il termine Hikikomori (Psychiatry Clin Neurosci. 2019 Aug;73(8):427-440). Nel campione analizzato, quasi il 2% dei ragazzi riferiva di essersi isolato tutti i giorni negli ultimi sei mesi.

Il termine Hikikomori deriva dal giapponese *hiku*, "tirare", e *komoru*, "ritirarsi" e può essere tradotto con "stare in disparte". Il fenomeno Hikikomori è stato descritto in Giappone negli anni Ottanta, dove riguarda oggi circa 1 milione di giovani, perlopiù maschi tra i 14 e i 30 anni. L'isolamento sociale è frequente nelle società moderne e non riguarda solo i giovani. Non è un caso, tuttavia, che il fenomeno sia stato descritto per la prima volta in Giappone, estrema rappresentazione di una società ricca, tecnologica, con elevate aspettative di prestazione in ambito scolastico e lavorativo, nuclei familiari sempre più piccoli ed elevata dipendenza dei giovani dai genitori.

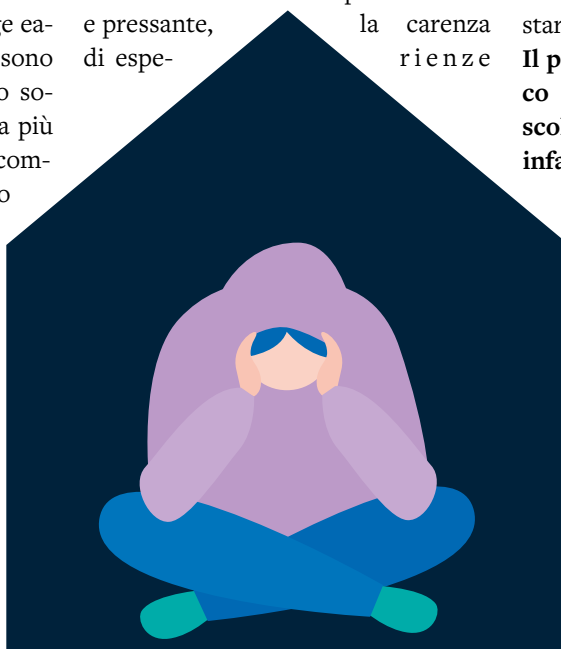
In Italia il fenomeno Hikikomori è stato descritto negli ultimi anni e in maniera sporadica, ma i giovani che manifestano una tendenza al ritiro sociale sono in aumento (Child Psychiatry Hum Dev. 2023 Mar 8). Tra i fattori favorenti ci sono un ambiente familiare pressante, la carenza di esperienze

sturbi d'ansia, depressione, disturbi del sonno e del comportamento alimentare.

Un aspetto grave del problema è che questi adolescenti spariscono dalla vita (dalla scuola, dai circoli sportivi, perfino dagli ambienti comuni in casa) senza fare rumore e senza destare l'attenzione dei coetanei.

Il primo segno di allarme è un banco vuoto in classe: l'assenteismo scolastico reiterato e prolungato è infatti spesso il primo passo per l'isolamento sociale completo che può segnare tutta la vita.

Ma cosa si può fare per contrastare il fenomeno? Coinvolgere la scuola è un passaggio fondamentale per individuare precocemente ed attivare un sistema di aiuto per chi si assenta spesso e per periodi prolungati, come riportano le linee di indirizzo per affrontare il ritiro sociale promosse dalla regione Emilia Romagna e recentemente condivise su *Medico e Bambino* (Medico e Bambino 2023;26(2):e25-e30)



di socializzazione coi coetanei nell'infanzia e l'aver vissuto esperienze relazionali eccessivamente mediate dai genitori (Clin Child Fam Psychol Rev. 2023 Jan 18:1-23).

Gli adolescenti, dunque, "scelgono" l'isolamento tra le mura domestiche per difesa, per sfuggire allo stress e all'ansia da prestazione scolastica o per difficoltà di integrazione coi pari. Le ripercussioni sul benessere fisico e psichico sono notevoli e includono obesità e disturbi psichiatrici (che sono sia causa che conseguenza dell'isolamento) in particolare di-

Caratteristiche degli adolescenti a rischio Hikikomori

- Inversione del ritmo sonno-veglia
- Assenteismo scolastico
- Sostituzione dei rapporti sociali diretti con quelli mediati via internet
- Perdita delle abilità comunicative necessarie per interagire con il mondo esterno
- Perdita delle funzioni sociali di base, tendenza a non curare l'igiene personale, a consumare in solitudine i pasti

Stick urine a tutto tondo

Il dipstick, o stick urine, è una striscia dotata di reagenti che cambiano colore a contatto con i componenti urinari. Ecco le poche semplici regole per la lettura:

Esterasi leucocitaria (LEU) e nitriti (NIT)

Vanno guardati insieme. L'esterasi quantifica i neutrofili e ha una sensibilità del 85% per infezione delle vie urinarie (IVU). I nitriti indicano la presenza di batteri ed hanno una specificità del 99% per IVU (Pediatric Nephrology (2019) 34:1283-1288). Quando LEU e NIT sono entrambi positivi la sensibilità per IVU raggiunge il 100% (Medico e Bambino 2009;28:359-370).

Proteine (PRO)

Lo stick rileva l'albumina (le proteine di basso peso molecolare, espressione di danno tubulare, non sono identificate). Una lieve positività (+, ++) è frequente, ma su urine con peso specifico (SG) elevato è un falso positivo. Se in corso di febbre, sforzo fisico o IVU il reperto è in genere transitorio. Se persistente ma isolato, e assente nelle prime urine del mattino, è una proteinuria ortostatica benigna che non richiede approfondimento. La proteinuria va sempre indagata se: 1) persistente e presente anche al mattino, 2) significativa (+++ o ++++ range nefrosico), 3) se coesiste ematuria, in questo caso va pensata una malattia glomerulare (Medico e Bambino 2019;38:577-588).

Sangue (BLO)

Il dipstick è molto sensibile all'emoglobina libera. Se le urine sono molto diluite, una lieve positività è normale ed è conseguenza della lisi di qualche emazia normalmente presente. Mentre la macroematuria (visibile a occhio nudo) va sempre indagata, la microematuria lieve (+) in un bambino sano va approfondita solo se persistente (su 3 campioni non consecutivi in 2-4 settimane) o se ci sono proteinuria o cilindri (in questo caso la probabilità di malattia glomerulare è del 60%). Sforzi fisici, mestruazioni, febbre, IVU, traumi, calcoli o calciuria sono le cause più comuni e benigne di microematuria (Medico e Bambino 2013;5; Medico e Bambino 2011;9). In una microematuria persistente in un maschio di età prescolare va esclusa la sindrome di Alport.

Chetoni (KET)

Sono normale riscontro in caso di digiuno, vomito, diarrea. Attenzione a due situazioni! 1) se oltre ai chetoni c'è glicosuria siete di fronte a una chetoadidosi diabetica, 2) in caso di ipoglicemia l'assenza di chetoni orienta nella diagnosi differenziale tra glicogenosi, iperinsulinismo o malattie metaboliche (es. difetto di β -ossidazione degli acidi grassi).

Glucosio (GLU)

Può essere positivo in 2 casi: 1) se la glicemia è $> 160-170$ mg/dl (superiore alla soglia renale di riassorbimento)

come nel diabete mellito 2) se c'è un danno del tubulo prossimale, in questo caso potremmo avere un aumento del PH urinario.

Peso Specifico (SG)

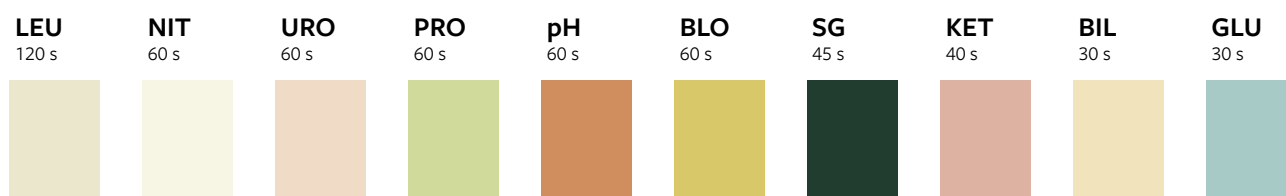
Misura la concentrazione delle urine e riflette il recente introito di liquidi. Un SG \uparrow è più spesso secondario a disidratazione. Un SG \downarrow in un bambino clinicamente 'asciutto' deve far pensare a difetti di concentrazione delle urine (tubulopatia, diabete insipido). Infine, per quanto detto, il SG va guardato in caso di lieve ematuria o proteinuria per escludere falsi positivi.

pH

Il pH urinario varia da 5 a 8 e riflette l'apporto proteico assunto con la dieta. Il pH è basico in caso di IVU da germi ureasi produttori o tubulopatia (es. acidosi tubulare renale). E' utile osservare il pH in caso di calcolosi delle vie urinarie: un pH acido (\downarrow) predispone alla formazione di calcoli di acido urico e cistina, un pH basico (\uparrow) si associa a calcoli di calcio-fosfato.

Bilirubina (BIL) e urobilinogeno (URO)

L'urobilinogeno è un prodotto del catabolismo della bilirubina indiretta e indica la presenza di emolisi. La bilirubina misurata nelle urine è bilirubina diretta e si rileva quando c'è colestasi. Anche in questo caso potremo trovare un po' di urobilinogeno.



Paracetamolo

Ancora un farmaco d'oro per tutti i pediatri?

Da quanto tempo è utilizzato il paracetamolo?

Il paracetamolo è stato sintetizzato nel 1873 ma fino agli anni '50 del 900 il suo utilizzo è stato limitato, poiché si preferivano acetanilide e fenacetina. Solo dopo la scoperta degli effetti tossici di questi farmaci il paracetamolo ha avuto una diffusione esponenziale, diventando il farmaco più venduto al mondo.

Come funziona e per quali indicazioni si usa?

Il meccanismo d'azione non è del tutto chiaro. Si ritiene che agisca su più vie: l'inibizione delle ciclossigenasi (COX-1 e COX2), l'attivazione del sistema degli endocannabinoidi endogeni e la stimolazione dei neuroni serotoninergici (vedi schema sotto). Si utilizza come antipiretico e analgesico, e più recentemente viene impiegato anche nel neonato per la chiusura del dotto di Botallo. Per questa indicazione la sua efficacia è paragonabile a quella dell'ibuprofene (Cochrane Database Syst Rev, 2022).

Parliamo di tempo e dosaggi. Quanto e ogni quanto?

Per non sbagliare si potrebbe riassumere: 15 mg/Kg al massimo 4 volte al giorno (ogni 6 ore), per un massimo di 60 mg/Kg/die. Questo è il dosaggio di riferimento per la maggior parte delle linee guida internazionali (Children (Basel), 2021).

C'è qualche eccezione alla regola?

Sì, la prima è quella dei neonati, in cui la dose va ridotta indicativamente a 10mg/kg/dose, tra le 32 e 44 settimane di età gestazionale, e a 6mg/kg/dose sotto le 32 settimane (Arch Dis Child, 2017).

Una seconda eccezione sono i bambini obesi (>97°pc). In questo caso, il sugge-

rimento è di non basarsi sul peso reale del bambino, ma sul 97° pc per età, per evitare il rischio di sovradosaggio (JAMA Pediatr, 2015). Infine, i bambini epatopatici: sarebbe più opportuno utilizzare un FANS, come prima opzione terapeutica.

Qual è la dose tossica del paracetamolo? E cosa fare se viene superata?

La dose tossica è 150 mg/kg/die. Se viene superata è necessario eseguire il dosaggio ematico del farmaco per valutare il rischio di tossicità epatica in base al nomogramma di Rumack-Matthew e intervenire tempestivamente con l'N-acetilcisteina e nei casi severi (segni di insufficienza epatica) inviare al centro trapianti.

Quale via di somministrazione preferire?

Quando utilizzato per la febbre via orale e via rettale si equivalgono. Va però detto che la via orale ha un profilo farmacocinetico più costante e prevedibile, e quindi andrebbe preferita. Quando utilizzato come analgesico, via orale ed endovenosa sono sovrapponibili, mentre la via rettale non va utilizzata perché non efficace (Hosp Pediatr, 2022 Jun).

Paracetamolo o FANS: cosa preferire nella terapia del

dolore lieve?

Entrambi i farmaci sono dotati di una buona efficacia e non esiste, in questo momento, un'evidenza scientifica per cui preferire uno all'altro. Condizioni come la cefalea e l'otite possono quindi essere trattate indifferentemente con paracetamolo o ibuprofene.

Qualche falso mito sul paracetamolo che è caduto e un trucco del mestiere?

La possibilità che abbia un effetto dannoso sullo sviluppo neurologico del bambino: non vi è alcun tipo di evidenza (Eur J Pediatr, 2022). Circa l'alternanza tra paracetamolo e FANS nella gestione della febbre, le linee guide suggeriscono di evitare l'alternanza di routine tra i due farmaci: c'è il rischio di creare confusione nella famiglia, aumentando il rischio di effetti collaterali e di errori di dosaggio (Medico e Bambino, 2022).

Che errori si possono commettere con il paracetamolo?

Il rischio più comune è di chiedere a questo farmaco qualcosa di troppo rispetto alle sue indicazioni. Per esempio, utilizzarlo in episodi di dolore severo (come una frattura scomposta), dove invece vanno utilizzati i FANS e gli oppioidi (ad esempio, la combinazione di ketorolac sublinguale e fentanyl intranasale).

