

AGGIORNAMENTI

Nafazolina e reazioni avverse neurologiche in pediatria

Riassunto

Introduzione. I farmaci decongestionanti sono largamente usati nella popolazione, malgrado la loro dubbia efficacia. Lo studio si prefiggeva di valutare il rischio di sviluppare problemi neurologici in bambini che avevano fatto uso di decongestionanti contenenti nafazolina.

Metodi. In uno studio multicentrico sulle reazioni avverse in pediatria, sono stati arruolati tutti i bambini ricoverati tramite Pronto Soccorso per le seguenti condizioni acute: problemi neurologici; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti; lesioni gastroduodenali; piastrinopenie. Nell'analisi qui presentata i bambini ricoverati per problemi neurologici sono stati confrontati, rispetto all'uso precedente di farmaci, con quelli ricoverati per le altre condizioni acute.

Risultati. Quattordici dei 772 casi con problemi neurologici e uno dei 1087 controlli avevano usato nafazolina (odds ratio = 19,6; intervallo di confidenza al 95%: 2,6-145,9). La maggior parte dei casi neurologici ha presentato una sintomatologia del sistema nervoso centrale caratterizzata da sonnolenza e torpore spesso associati a pallore e bradicardia.

Conclusione. I pediatri dovrebbero essere consapevoli che l'uso di farmaci decongestionanti nei bambini può aumentare in maniera consistente il rischio di sviluppare problemi neurologici.

Abstract

Introduction. Decongestant drugs are widely used in the population despite their questionable efficacy. The aim of the study was to investigate the risk of neurological disorders among children using decongestants containing naphazoline.

Methods. In a multicenter hospital-based surveillance, all children hospitalised through the Emergency Department for the following acute conditions were enrolled in the study: neurological disorders; non infectious muco-cutaneous diseases and vasculitis; gastroduodenal lesions; thrombocy-

topenia. Children hospitalised for neurological disorders were compared, with regard to previous use of drugs, with those admitted for the other acute conditions.

Results. Out of 772 cases with neurological disorders and 1087 controls, 14 cases and only one control had used naphazoline (odds ratio = 19.6; 95% confidence interval: 2.6-145.9). Most of the neurological cases were characterised by central nervous system depression (mainly somnolence and numbness) often associated with skin pallor and bradycardia.

Conclusion. Pediatricians should be aware that the use of decongestant drugs in children may greatly increase the risk of developing neurological problems.

Introduzione

La nafazolina è un agonista alfa-adrenergico della famiglia delle imidazoline, indicato come decongestionante sia nasale sia oculare e nel trattamento dei sintomi dell'otite. In Italia la nafazolina è contenuta, da sola o in associazione, in 39 confezioni, il cui consumo nel 2001 è stato di oltre 13 milioni di confezioni (compreso l'uso negli adulti). Si tratta quindi di un farmaco sintomatico largamente usato in medicina generale e in pediatria, sebbene per tutte le confezioni in commercio sia presente una controindicazione all'uso al di sotto dei 6 o dei 10 anni di età, in relazione al dosaggio di principio attivo. Anche se i benefici attesi sono temporanei, ci sono segnalazioni di un ampio spettro di reazioni avverse ai farmaci decongestionanti, dall'iperplasia delle mucose, ai sintomi cardiovascolari, a quelli neurologici¹.

Metodi

Un sistema di sorveglianza sulle reazioni avverse a farmaci in pediatria è attivo da novembre 1999 in 4 ospedali pediatrici: Dipartimento di Pediatria dell'Università di Padova; Ospedale Pediatrico Giannina Gaslini, Genova;

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; Ospedale Pediatrico Santobono-Pausilipon, Napoli. La sorveglianza, che è tuttora in corso, ha coinvolto tra il 2000 e il 2002 altri due centri: il Dipartimento di Pediatria dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma e il Dipartimento di Pediatria del Policlinico di Bari.

Sono stati inclusi nello studio tutti i bambini ricoverati tramite Pronto Soccorso per le seguenti condizioni:

- problemi neurologici (le convulsioni sono state incluse solo se non associate a febbre);
- malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti;
- lesioni gastroduodenali confermate endoscopicamente (e/o diagnosi clinica di ematemesi e melena);
- piastrinopenie (piastrine < 100.000).

Sono stati esclusi dallo studio diagnosi concomitanti di cancro o immunodeficienza e bambini di età inferiore a un mese.

Durante il ricovero ospedaliero dei bambini, un medico ha intervistato i genitori utilizzando un questionario standardizzato. Scopo principale dell'intervista era quello di ottenere informazioni sull'esposizione a farmaci nelle 3 settimane precedenti l'inizio dei sintomi che hanno portato al ricovero, e a vaccini nelle 6 settimane precedenti. Sono state anche raccolte informazioni sulla dose, indicazione, durata, tipo di prescrizione (pediatra o auto-prescrizione) e altri dati individuali (età, sesso, peso, altezza, malattie croniche, livello di istruzione dei genitori). Le informazioni sul motivo del ricovero sono state ricavate dal registro di Pronto Soccorso, mentre la diagnosi è stata estratta dalla cartella clinica. Ai genitori è stato chiesto il consenso informato all'uso dei dati per scopi di ricerca.

I rischi associati all'uso dei farmaci sono stati calcolati secondo un disegno di studio di tipo caso-controllo². L'uso di nafazolina dei bambini ricoverati per problemi neurologici è stato con-

frontato con quello dei bambini ricoverati per le altre condizioni in studio: malattie muco-cutanee, lesioni gastroduodenali, piastrinopenie.

Lo studio è stato coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Risultati

Da novembre 1999 a dicembre 2003 sono stati arruolati 1859 bambini con le diagnosi d'interesse: 772 con problemi neurologici (i casi), 701 con malattie muco-cutanee, 242 con piastrinopenia, 144 con lesioni gastroduodenali (i controlli). L'età mediana è stata di 5 anni per i bambini ricoverati per problemi neurologici e di 4 anni per le altre condizioni in studio; la percentuale di bambine è stata rispettivamente del 46% e del 44%. La proporzione di bambini che hanno utilizzato farmaci nelle 3 settimane precedenti il ricovero è stata del 55% per i problemi neurologici, ovvero nei casi, e del 70% per le altre patologie.

A 15 bambini erano stati somministrati prodotti contenenti nafazolina: in 14 di questi la causa del ricovero ha riguardato un problema neurologico (bambini identificati come casi) e in 1 una lesione gastroduodenale (gruppo dei controlli). L'odds ratio di ricovero per un problema neurologico in seguito all'uso di nafazolina è stato di 19,6 (IC 95%: 2,6-145,9) (tabella I).

L'età mediana dei bambini esposti a nafazolina era di 13 mesi (range: 1-166). L'indicazione più frequente per l'uso del farmaco è stata la rinite (un bambino ha ingerito accidentalmente alcune gocce).

Nella maggior parte dei bambini (11 su 14) il ricovero si è verificato durante l'assunzione della nafazolina. Inoltre, l'insorgenza dei sintomi è avvenuta immediatamente dopo l'inizio della terapia: la durata mediana d'uso della nafazolina è stata di 2 giorni.

I sintomi neurologici specifici che hanno motivato il ricorso al Pronto Soccorso, e il conseguente ricovero, sono stati simili in tutti i bambini,

Tabella I – Odds ratio di sviluppare problemi neurologici tra gli utilizzatori di nafazolina.

	Uso di nafazolina		OR (IC 95%)*
	Sì	No	
Casi (n=772)	14	758	19,6 (2,6-145,9)
Controlli (n=1087)	1	1086	

* OR: Odds ratio; IC: Intervallo di confidenza.

e riconducibili a depressione del sistema nervoso centrale (per esempio, torpore e sonnolenza) (tabella II). La durata mediana di ospedalizzazione è stata di 2 giorni (range 1-15) e tutti i bambini sono stati dimessi senza sequele.

Tutti i bambini tranne uno, che aveva ricevuto una prescrizione di Rinazina® (nafazolina), avevano ricevuto una prescrizione di Idroneomicil® (nafazolina 0,1%, idrocortisone 0,1% e neomicina 0,5%) che è utilizzato per uso topico sotto forma di gocce oftalmiche, nasali od otologiche, ed è controindicato nei bambini al di sotto di 10 anni di età.

Discussione

È altamente probabile che la relazione osservata fra assunzione della nafazolina e insorgenza dell'evento sia da considerarsi causale. Innanzitutto, si osserva un odds ratio elevato, anche se con un ampio intervallo di confidenza. La relazione temporale è molto consistente: la maggior parte dei casi si è verificata durante il primo o il secondo giorno di trattamento con nafazolina. Inoltre 6 dei 13 bambini esposti non avevano ricevuto altri farmaci nelle tre settimane precedenti l'inizio dei sintomi per i quali è avvenuto il ricorso al Pronto Soccorso.

Tabella II – Caratteristiche dei bambini esposti a nafazolina.

Sintomi [#]	Età (mesi)	Sesso	Durata d'uso (giorni)	Intervallo tra fine uso e ricovero (giorni)	Altri farmaci	Indicazioni*
Lipotimia	1	M	2	0	Clofotolo	Infezioni delle alte vie respiratorie
Ipotonia, pallore, torpore	5	F	1	0	/	Rinite
Ipotermia	6	F	1	3	Paracetamolo, amoxicillina, flunisolide, complesso vitaminico	Rinite, otite
Torpore	7	F	1	0	/	Raffreddore, gola arrossata
Sonnolenza	8	M	2	0	/	Rinite
Torpore	11	M	2	0	Betametasona, paracetamolo, flumetasone + gentamicina	Rinite, faringite, febbre, otite
Lipotimia	11	F	2	0	/	Lacrimazione
Ipotermia, pallore	13	M	1	0	Sulfametoxazolo + trimetoprim, cetirizina, paracetamolo, <i>lactobacillus acidophilus</i>	Dispnea, febbre, allergia a vaccino, diarrea
Sonnolenza	15	M	8	0	/	Rinite
Sonnolenza, bradicardia	17	F	1	0	/	Ingestione accidentale
Pallore, bradicardia	19	M	1	0	Codeina fosfato + caffeina + paracetamolo, carnitina cloruro + ciproptadina cloridrato + pantetina	Rinite, otite, stimolante dell'appetito
Sindrome cerebellare	40	F	3	4	Cefacloro, complesso vitaminico, eritromicina	Otite
Ematemesi	50	M	3	10	Betametasona, claritromicina, beclometasone	Rinite, broncospasmo, otite
Convulsioni	57	F	4	0	Acetilcisteina, betametasona, salbutamolo, fluticasone	Sinusite
Cefalea	166	M	10	9	Salbutamolo	Rinite, asma

[#] I sintomi sono riconducibili a depressione del sistema nervoso centrale.

* Quando è presente più di una indicazione, la prima si riferisce all'uso di nafazolina.

È anche altamente improbabile che il motivo del ricovero sia attribuibile alle condizioni cliniche preesistenti dei bambini. Le indicazioni che hanno motivato il trattamento con nafazolina, infatti, non possono essere considerate come sintomi precoci dell'evento che ha causato l'ospedalizzazione.

L'azione terapeutica dei decongestionanti è ottenuta attraverso la vasocostrizione. Fra gli effetti sistemici, la possibilità che si verifichi un'azione depressiva, piuttosto che di stimolo, a carico del sistema nervoso centrale è stata associata sia all'uso di imidazoline (per es. nafazolina, oximetazolina, tetraidrozolina, xilometazolina), sia a quello di derivati della fenilamina (per es. fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina)³. Nello studio non è stato possibile tuttavia discriminare fra i diversi decongestionanti, dato che solo un bambino ha utilizzato un decongestionante diverso dalla nafazolina.

Il fatto che la nafazolina sia stata assunta nella quasi totalità dei casi in un'associazione contenente anche un cortisonico e un antibiotico non modifica il giudizio di imputabilità relativo specificamente alla nafazolina. Infatti, il dosaggio di idrocortisone e neomicina è particolarmente limitato e, nello studio, non si è osservata alcuna associazione fra antibiotici o cortisonici e insorgenza di problemi neurologici.

La depressione del sistema nervoso centrale, associata all'uso di nafazolina, è descritta in diversi case report. I sintomi riportati come causa di ospedalizzazione in queste segnalazioni sono interamente sovrapponibili a quelli osservati nello studio (sonnolenza, ipotermia, pallore cutaneo, lipotimia, ecc.)⁴⁻⁶. È possibile che ci sia un effetto di sovradosaggio in quanto i bambini che hanno sviluppato l'evento avverso sono più piccoli di quelli

ricoverati per le altre condizioni. Tuttavia, occorre tenere presente che le condizioni per le quali è indicata la nafazolina, ad esempio congestione nasale, sono più frequenti tra i bambini più piccoli. Data la scarsa numerosità dell'esposizione nei controlli non è possibile effettuare un'analisi stratificata per approfondire questa ipotesi.

Tutti i bambini hanno ricevuto nafazolina, malgrado fosse presente una esplicita controindicazione per età.

I pediatri devono essere consapevoli che l'uso di questi farmaci nei bambini può aumentare di 20 volte il rischio di ospedalizzazione per problemi neurologici. Uno dei due prodotti contenenti nafazolina è un farmaco da banco. I genitori dovrebbero essere informati chiaramente sul fatto che farmaci indicati per il trattamento di problemi medici di lieve entità possono causare reazioni avverse anche gravi. [bif](#)

Bibliografia

1. Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, eds. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th Ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
2. Menniti-Ippolito F, Sagliocca L, Da Cas R, Saggiomo G, Di Nardo R, Traversa G, the Santobono Study Group for Adverse Drug Reactions in Children. Niflumic acid and cutaneous reactions in children. Arch Dis Child 2001; 84: 430-1.
3. Editorial Staff. Naphazoline. Adverse reactions. Micromedex® Drugdex 2004; Vol. 122.
4. Claudet I, Fries F. Danger of nasal vasoconstriction in infants. A propos of a case. Arch Pediatr 1997; 4: 538-41.
5. Mahieu LM, Rooman RP, Goossens E. Imidazoline intoxication in children. Eur J Pediatr 1993; 52: 944-6.
6. Vitezić D, Rozmanic V, Franulovic J, Ahel V, Matesic D. Naphazoline nasal drops intoxication in children. Arh Hig Rada Toksikol 1994; 45: 25-9.

a proposito di... Prontuario della distribuzione diretta

Il PH-T (prontuario della distribuzione diretta) nasce con l'obiettivo di assicurare ai pazienti una continuità assistenziale tra ospedale e territorio garantendo in tal senso una maggiore appropriatezza diagnostica e fornendo un monitoraggio sul profilo rischio/beneficio e una sorveglianza epidemiologica dei farmaci in esso contenuti. La lista dei farmaci inclusa nel PH-T è stata redatta in base a criteri riferiti alla diagnostica differenziale e alla criticità terapeutica. Nel PH-T sono elencati taluni principi attivi e le corrispettive indicazioni terapeutiche per le quali viene concessa l'erogazione diretta.

Il PH-T costituisce uno strumento impiegato per meglio identificare uno specifico canale di distribuzione dei farmaci e, pertanto, non apporta modifiche sulla prescrivibilità e sulla rimborsabilità dei farmaci in esso contenuti.

L'adozione del PH-T da parte delle singole Regioni, per entità e modalità dei farmaci elencati, dipende dall'assetto normativo, dalle scelte organizzative e dalle strategie assistenziali definite e assunte da ciascuna di esse.