



NUMERO 1 FEBBRAIO 2017

PERIODICO DI INFORMAZIONE A CURA DELL'U.O. FARMACIA OSPEDALIERA DELL'AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA DI FERRARA

NEWSLETTER

Centro Regionale Dotazione Antidoti

Il **Servizio di Farmacia** dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara è stato individuato come **Centro di Riferimento Regionale** (CRR) per la dotazione **antidoti** da giugno del 2011.

Attraverso questa **Newsletter**, che vuole essere uno strumento rapido e di facile lettura, ci proponiamo di fornire tutte le informazioni e le indicazioni relative alle **ultime evidenze** e **novità** riguardo le dotazioni antidotiche.

La **Newsletter** è strutturata nelle seguenti sezioni:

- **Convegni, corsi di formazione, congressi**
- **Selezione della Letteratura:** rappresenta un estratto delle più recenti evidenze scientifiche in materia antidotica.

La collaborazione alla Newsletter è aperta a tutto il personale sanitario interessato al tema.

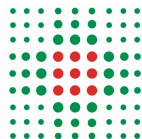
Pavia 21-23 settembre 2016
Congresso "Antidotes in Depth 2016 Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies"
Educazione continua in Tossicologia Clinica

Dal 21 al 23 settembre 2016 si è tenuto il congresso annuale "Antidotes in Depth 2016 Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies" presso l'Istituto Scientifico di Pavia IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri.

Si ricorda, come già introdotto nella precedente newsletter, che al Congresso sono state numerose le figure professionali che hanno presentato relazioni nelle quali sono state trattate tematiche molto rilevanti dal punto di vista tossicologico quali: intossicazioni da nuove sostanze psicoattive (NPS), intossicazioni da anticoagulanti (warfarinici, superwarfarinici, NAO), avvelenamenti da morso di vipera, ingestione di caustici, il ruolo della diagnosi analitica e strumentale in tossicologia, intossicazioni in età pediatrica e geriatrica, intossicazioni e suicidio, intossicazioni gravi da monossido di carbonio, cianuri, esteri organo fosforici, vegetali.

Sono stati trattati nello specifico diversi antidoti, e una sessione è stata dedicata alla tematica delle grandi emergenze, con discussioni in merito al fenomeno migratorio e nuovi problemi di salute, alla migrazione dei virus, all'esperienza dei Medici Senza Frontiere in Medio Oriente e infine alla Scorta Nazionale Antidoti.

Come anticipato nella precedente newsletter, in cui è riportata una sintesi della comunicazione orale tenuta dalla dott.ssa Angela Ricci Frabattista riguardante l'abstract sul monitoraggio delle intossicazioni in Pronto Soccorso presso l'AOU di Ferrara, si inserisce di seguito la relazione presentata al Congresso dal dott. Roberto Zoppellari, direttore del Dipartimento di Emergenza dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara, in collaborazione con la dott.ssa Ilaria Farinelli.



NEWSLETTER



Intossicazione da organofosforici*

Farinelli Ilaria, Roberto Zoppellari

UO di Anestesia e Rianimazione Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

*Relazione presentata al Congresso "Antidotes in Depth 2016 Clinical Toxicology, Substances of Abuse and Chemical Emergencies", Pavia 21-23.09.2016

Gli organofosforici (OP) costituiscono una classe estremamente vasta di composti con proprietà fisico-chimiche differenti tra loro e sono tra i pesticidi più utilizzati in agricoltura e in ambienti domestici. Come agenti nervini sono stati impiegati in ambito bellico e terroristico.

L'intossicazione conseguente ad esposizione intenzionale, accidentale e professionale è un importante problema di salute pubblica: l'Organizzazione Mondiale della Sanità considera la tossicità da pesticidi come un problema su scala globale, associato a più di 200.000 morti all'anno. Si tratta pertanto di un avvelenamento caratterizzato da un elevato tasso di mortalità a causa di un utilizzo non regolamentato di tali composti, facilmente rinvenibili come pesticidi agricoli. Gli OP inibiscono l'acetilcolinesterasi (AChE), enzima deputato alla scissione dell'acetilcolina (ACh) in colina e acido acetico, con conseguente accumulo di ACh a livello delle terminazioni periferiche colinergiche (effetto muscarinico), della placca neuromuscolare, dei gangli simpatici (effetto nicotinic) e del sistema nervoso centrale (SNC).

Possiedono una tossicità acuta elevata e le vie di esposizione sono molteplici: ingestione, inalazione e contaminazione di cute e mucose. Le variazioni di tossicità acuta degli OP sono il risultato delle loro diverse strutture chimiche e dei tassi di riattivazione spontanea per idrolisi endogena o d'invecchiamento dell'AChE. La riattivazione spontanea può essere accelerata dalla pralidossima (antidoto) oppure risultare impossibile, a seconda dell'OP. Il processo enzimatico si svolge in due tappe: nella prima si forma per fosforilazione un complesso con l'enzima (AChE) che lo rende indisponibile per la degradazione dell'ACh; nella seconda tappa la fosforilazione può diventare irreversibile secondo un meccanismo denominato "invecchiamento" dell'enzima, per dealchilazione parziale del gruppo di serina al sito attivo dell'AChE. Il ritorno dell'attività funzionale dell'enzima è allora possibile soltanto con la sintesi di nuova colinesterasi.

Le manifestazioni cliniche dell'avvelenamento da OP sono rappresentate dalla sindrome colinergica acuta, dalla polineuropatia ritardata e dalla sindrome intermedia.

La sindrome colinergica acuta è caratterizzata da segni e sintomi classificati in muscarinici (vomito, diarrea, crampi addominali, broncospasmo, broncorrea, miosi, salivazione, bradicardia), nicotinici (fascicolazioni muscolari, crampi, debolezza, paralisi respiratoria, midriasi, tachicardia, ipertensione) ed effetti sul SNC (letargia, agitazione, convulsioni, coma, morte). La più comune causa di morte è l'insufficienza respiratoria.

La polineuropatia ritardata deriva dalla fosforilazione e dall'invecchiamento di almeno il 70% di un enzima chiamato "neuropathy target esterase". Si tratta di una assonopatia prevalentemente motoria, distale e simmetrica, che insorge 2-5 settimane dopo l'esposizione ad alcuni OP.

La sindrome intermedia può insorgere nell'intervallo di tempo compreso fra la risoluzione della sindrome colinergica acuta e l'eventuale insorgenza della polineuropatia ritardata. Tale sindrome si caratterizza per l'insorgenza, 24-96 ore dopo l'esposizione agli OP, di paralisi muscolare che interessa particolarmente i muscoli degli arti superiori, i flessori del collo e i nervi cranici ed è spesso associata con lo sviluppo di insufficienza respiratoria. La sua patogenesi è stata imputata a elevati livelli di AChE inibita da persistenti livelli di OP presenti nell'organismo, a terapia sottodosata con l'antidoto pralidossima e/o a down-regulation dei recettori nicotinici.

La diagnosi di avvelenamento da OP si basa sulla storia del paziente, sulla presentazione clinica e su test di laboratorio. Il dosaggio ematico delle colinesterasi costituisce un'indagine importante nella diagnosi e nel monitoraggio dell'esposizione acuta agli OP. La riduzione delle colinesterasi è, infatti, strettamente correlata alla durata e all'intensità dell'esposizione: generalmente la sindrome colinergica compare quando la colinesterasi è ridotta almeno del 50%. La colinesterasi plasmatica è un sensibile indicatore del grado di esposizione, ma non è specifica quanto la colinesterasi eritrocitaria, che possiede gli stessi siti recettoriali di quelle coinvolte nelle intossicazioni da OP (SNC, nervi e muscoli).

Tutti i casi di avvelenamento da OP dovrebbero essere trattati come una situazione di emergenza ed anche i pazienti con sintomi minori dovrebbero essere osservati attentamente, per la possibile evoluzione, per almeno 24 ore nei casi lievi, se non in ambiente intensivo per quelli di gravità intermedia o maggiore.

La decontaminazione di cute, se esposta all'OP, deve essere praticata con abbondante acqua e sapone ed i soccorritori devono usare elementi protettivi per evitare la possibile intossicazione.

La lavanda gastrica può essere presa in considerazione in tutti i casi di ingestione di OP. La sua esecuzione deve avvenire in condizioni di sicurezza, dopo aver posizionato un tubo tracheale per la protezione delle vie aeree, dato il rischio di polmonite da aspirazione in quanto alcuni idrocarburi sono presenti nella formulazione di questi pesticidi. Potrebbe essere utile anche la somministrazione di carbone attivo.

La corretta terapia dell'intossicazione da OP richiede una pronta e adeguata somministrazione degli antidoti atropina e pralidossima.

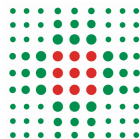
L'atropina è un inibitore competitivo dei recettori muscarinici a livello del sistema nervoso centrale e periferico; la dose start è di 1-2 mg ev, da ripetere se necessaria ogni 5-10 minuti. L'atropina a boli, o in infusione continua, deve essere titolata per controllare la broncorrea ed il broncospasmo. Tenere presente la possibilità di iperatropinizzazione (iperattività, agitazione e delirio).

La pralidossima, agendo a livello dei recettori muscarinici e nicotinici, riattiva le colinesterasi fosforilate dagli OP prima del loro invecchiamento. Se è mantenuta una sufficiente concentrazione di pralidossima, la bilancia fra "invecchiamento" e rigenerazione della AChE inattivata è a favore di quest'ultima. La pralidossima agisce fissandosi sul gruppo alchil-fosfato della colinesterasi alchil-fosforilata liberando l'acetilcolinesterasi che, così riattivata, permette la distruzione dell'acetilcolina accumulata a causa dell'inattivazione dell'enzima da parte dell'OP. La pralidossima deve essere somministrata finché persistono i sintomi colinergici o l'AChE rimane depressa. La dose raccomandata di pralidossima per l'adulto è di 1-2 g infusi in 30 minuti, ogni 6 ore in base alla risposta clinica. Tenere presente che nelle gravi intossicazioni sono necessari 8 mg/kg/ora per diversi giorni.

Dato che sono stati descritti casi di aggravamento dopo apparenti miglioramenti, nonché prolungate intossicazioni dovute a redistribuzione degli OP dal tessuto adiposo, in assenza della possibilità di determinare il livello di OP nell'organismo e/o della concentrazione ematica di pralidossima, è doverosa una attenta gestione clinica del paziente.

Dr. Roberto Zoppellari

*Direttore U.O. Anestesia e Rianimazione Ospedaliera
Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara*



NEWSLETTER



Selezione della Letteratura

Hospitalizations for Children, Teens Attributed to Opioid Poisoning Jump

Secondo questo studio pubblicato online da Jama Pediatrics, i ricoveri per avvelenamento da oppioidi pediatrico sono più che raddoppianti dal 1997 al 2012, con un aumento dell'incidenza di avvelenamenti attribuiti a suicidio o autolesionismo e a cause accidentali. Lo studio è stato condotto analizzando i referti di dimissione ospedaliera di bambini e adolescenti da 1 a 19 anni, raccogliendo i dati ogni 3 anni nel periodo compreso tra il 1 gennaio 1997 e il 31 dicembre 2012, periodo in cui sono stati utilizzati dei codici diagnostici (ICD-9-CM) che hanno portato all'identificazione di 13052 referti di dimissione di bambini e adolescenti ricoverati per avvelenamento da oppioidi.

I picchi maggiori si osservano negli adolescenti più grandi, ma considerando l'andamento nel tempo il maggior incremento nei ricoveri è stato osservato nei bambini di età compresa fra 1 e 4 anni. Si è visto inoltre che la maggior parte dei bambini ricoverati erano soprattutto bianchi (53,5%) e coperti da assicurazione sanitaria privata (48,8%)

I ricoveri sono aumentati in tutte le fasce d'età, sebbene si sia visto che i bambini più piccoli e gli adolescenti più grandi siano stati i più vulnerabili al rischio di esposizione agli oppioidi. Durante questo periodo, ci sono stati infatti 16 avvelenamenti attribuiti a suicidio o autolesionismo nei bambini al di sotto dei 10 anni, mentre in quelli di età compresa tra i 10 e i 14 l'incidenza di avvelenamento attribuito a suicidio o autolesionismo è aumentata del 37%. L'incidenza di avvelenamento accidentale è invece aumentata dell'82%. Per quanto riguarda gli adolescenti tra i 15 e i 19 anni, l'incidenza di avvelenamento da oppioidi attribuito a suicidio o autolesionismo è aumentata del 140%, mentre quella dovuta ad avvelenamento accidentale è aumentata del 303%. Per questa fascia di età è stato inoltre identificato l'avvelenamento causato da eroina e metadone.

Questi dati evidenziano i pericoli associati alla crescente disponibilità degli oppioidi prescrittibili, in particolare per gli adolescenti a rischio di depressione. A molti adolescenti viene inoltre insegnato di auto-medicarsi con tali farmaci.

Anche i dati sulla mortalità sono infatti preoccupanti: le prescrizioni e le vendite di oppioidi sono aumentate di quattro volte fra il 1999 ed il 2010 (comportando una maggiore disponibilità di tali farmaci in milioni di case negli Stati Uniti), ed i decessi attribuiti alle overdosi da oppioidi sono aumentati della stessa misura fra i 15 ed i 64 anni, ma sono invece aumentati di 6 volte fra i 15 ed i 24 anni. Solamente nel 2014 gli oppioidi sono stati responsabili della morte di 18893 persone negli Stati Uniti, mentre nei 6 anni analizzati tra il 1997 e il 2012 sono morti 176 bambini durante il ricovero in ospedale.

Secondo Julie Gaither della Yale School of Medicine di New Haven, autrice dell'indagine che ha portato a questi risultati, i dati sulla mortalità non evidenziano tutta la panoramica sulla situazione.

Con l'aumento della disponibilità di questi farmaci, l'incremento dei casi di dipendenza e di overdose non fatali è stato senza precedenti. Le visite in pronto soccorso per indicazioni correlate agli oppioidi sono aumentate in modo sostanziale in bambini ed adulti durante gli ultimi due decenni, e quelle per overdose, abuso ed uso scorretto di oppioidi oggi rivaleggiano con quelle per droghe illecite, fra cui eroina e cocaina.

Anche nei bambini al di sotto dei 6 anni, gli oppioidi sono oggi responsabili per la maggior parte dei casi di avvelenamento da farmaci, seguiti a breve dalle benzodiazepine. In quasi tutti questi casi, il bambino è risultato esposto ad una prescrizione intesa per un adulto del suo ambiente familiare.

Il metadone, utilizzato per trattare la dipendenza da oppioidi sia prescrittibili che illegali, oltre che per il trattamento del dolore severo, è uno dei farmaci prescrittibili di cui si fa uso maggiormente scorretto, e viene comunemente impiegato per scopi non medici, come potenziare l'effetto dell'alcool o di altre droghe. Recenti analisi hanno evidenziato che, nonostante la bassa frequenza con cui il metadone viene prescritto, esso è responsabile di un elevatissimo numero di avvelenamenti. La US Food and Drug Administration ha inoltre approvato l'utilizzo dell'ossicodone cloridrato (OxyContin) per bambini che rispondono a particolari criteri.

Dati più recenti dimostrano però che l'incidenza degli avvelenamenti da metadone potrebbe essere in fase calante. Dal 2009 al 2012 i ricoveri dovuti a un uso scorretto di metadone, così come di altri oppioidi prescrittibili, sono diminuiti significativamente tra i ragazzi tra i 15 e i 19 anni. Di contro, in questa fascia d'età i ricoveri causati da overdosi di eroina sono in continuo aumento.

I ricercatori suggeriscono infatti che l'abuso di oppioidi prescrittibili potrebbe essere un precursore all'utilizzo di eroina, e ciò potrebbe essere spiegato dal minor costo di tale droga rispetto ai farmaci analgesici oppioidi, come ad esempio l'ossicodone.

Secondo i ricercatori, andrebbero dedicate maggiori risorse nel combattere l'abuso di oppioidi nell'adolescenza, con particolare riguardo per i programmi preventivi che contrastano la sovrapposizione di abuso di oppioidi e depressione in questi soggetti. Mitigare gli effetti dell'esposizione ad oppioidi prescrittibili richiederebbe strategie complesse che contrastino realmente l'accumulo e l'abuso di questi farmaci, ed in particolare i ricercatori ripongono fiducia nelle iniziative sanitarie pubbliche come i programmi educativi per medici e pazienti.

*Julie R Gaither, Ph.D., M.P.H., R.N.
JAMA Pediatr. Published online October 31, 2016.*

Hanno collaborato:

Roberto Zoppellari, Angela Ricci Frabattista, Ilaria Farinelli, Giulia Pelli, Silvia Lapadula, Valentina Tomasi, Marco Malossi