



NUMERO 3 Settembre 2018

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.

Con la **Newsletter** ci proponiamo di fornire tutte le informazioni e le indicazioni relative alle **ultime evidenze** e **novità** riguardo le **dotazioni antidotiche** e le **intossicazioni** estratte dalle più **recenti evidenze scientifiche**, e di **pubblicare elaborati** dei Referenti Regionali Antidoti.

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

"Paracetamolo per dimenticare"

Un caso di intossicazione volontaria da paracetamolo in età evolutiva

Caso clinico presentato in occasione del Corso di Formazione "La Rete Regionale dell'Emilia-Romagna per la Gestione degli Antidoti E il Sistema di Allerta Precoce Droghe d'abuso e Nuove Sostanze psicoattive"

**M.R. Govoni — Responsabile Ambulatorio Accettazione Pediatrica d'Urgenza U.O. Pediatria
Damiana De Padova e Mariagiovanna Manfredi — Medici Specializzandi in Pediatria —
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara**

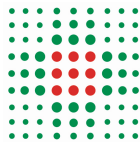
Vera è una ragazza di 15 anni valutata presso il nostro Pronto Soccorso Pediatrico per comparsa di vomito e sintomatologia gastro-intestinale. Al momento dell'anamnesi ammette di aver ingerito, circa 22 ore prima, a scopo autolesivo, 20 compresse di paracetamolo da 500 mg e 8 compresse da 1000 mg (totale 18 g, dose pro/kg: 320 mg/kg). La ragazza appare abbattuta e sofferente. L'obiettività distrettuale ed i parametri vitali risultano nella norma, così come l'esame neurologico. Si evidenziano lesioni lineari in fase crostosa sulla superficie flessoria del polso sinistro ed emerge in anamnesi importante disagio scolastico, familiare e difficoltà di adattamento per trasferimento dalla Moldavia, paese di origine.

Secondo il protocollo condiviso con il Centro Anti-Veleni di Milano si intraprende somministrazione di terapia con N-Acetil Cisteina, monitoraggio clinico-laboratoristico (funzionalità epatica e renale, coagulazione) ed esecuzione di ECG. Gli esami eseguiti all'ingresso documentano leucocitosi neutrofila, moderata alterazione dell'assetto coagulativo e lieve rialzo delle transaminasi; l'ecografia addominale segnala lieve aumento volumetrico del fegato

con ecostruttura finemente più ecogena, in assenza di versamenti peri-epatici.

Durante la degenza si assiste ad un progressivo deterioramento delle condizioni cliniche di Vera con insufficienza epatica ingravescente e culmine a 72 ore dell'intossicazione (ALT 5166 U/l, AST 6741 U/l, INR 1,93). Per questo motivo si prosegue la terapia antidotale per 9 giorni e si procede alla somministrazione di Vitamina K fino a graduale normalizzazione dei valori di funzionalità epatica.

L'ECG, che all'ingresso documentava lieve aumento del QTc, è risultato nella norma al controllo eseguito a circa 9 ore; invariato il quadro di epatomegalia al controllo ecografico pre-dimissione. L'esame neurologico e l'EEG sono risultati sempre nella norma. A distanza di circa 96 ore si assiste a progressivo miglioramento della sintomatologia con graduale riduzione degli indici di citolisi e miglioramento dei parametri della coagulazione. Tale evoluzione positiva si è mantenuta anche dopo sospensione della terapia con N-Acetilcisteina. L'iter diagnostico-terapeutico si è concluso con la presa in carico di Vera da parte del servizio di Neu-



NEWSLETTER



ropsichiatria territoriale.

INTOSSICAZIONE DA PARACETAMOLO

Il paracetamolo (o acetaminofene, N-acetil-p-amminofenolo) è uno dei farmaci analgesici e antipiretici più utilizzato in età pediatrica e adulta. A dosi terapeutiche (max 60 mg/kg di dose giornaliera totale) è considerato un farmaco sicuro, tuttavia il sovradosaggio può causare severa epatotossicità per la formazione di un metabolita intermedio reattivo (N-acetil-p-benzochinoneimina, NAPQI). L'uso diffuso di tale farmaco ha causato un aumento nella frequenza degli avvelenamenti, a volte con esito letale. I Centri Antiveneni (CAV) sono infatti sempre più coinvolti nella gestione dell'intossicazione da paracetamolo (1). In età adulta si evidenzia un' elevata percentuale di soggetti che assume il farmaco a scopo suicidario; è, infatti, il principale farmaco utilizzato nei tentativi di suicidio nei paesi anglosassoni (2,3) e negli Stati Uniti (4).

In un'indagine condotta dal Centro Anti-Veleni di Milano Niguarda relativa al periodo Gennaio Febbraio 2007, è emerso che le consulenze per esposizione a paracetamolo, da solo o in associazione, sono state 203. Il 63% della casistica era riferito a bambini di età inferiore ai 6 anni e circa l'89% era dovuto ad esposizione accidentale, mentre il 46% era causato da errore terapeutico per sovradosaggio (5). Nell'ambito della nostra casistica relativa al biennio 2016/2017 sul totale dei casi di intossicazione da farmaci, quelle legate all'assunzione di paracetamolo ammontano al 42,8%, di cui la metà sono di tipo volontario.

Se assunto in dosi terapeutiche, il paracetamolo gode di un buon profilo di sicurezza. Una volta assorbito dal piccolo intestino raggiunge un picco di concentrazione sierica (usualmente non superiore a 20 mg/l) in un tempo variabile in base al tipo di formulazione assunta (circa 1-2 ore per compresse o bustine) e la distribuzione avviene entro 4 ore dall'ingestione. Il metabolismo è prevalentemente epatico ed avviene nelle prime 1,5-3 ore tramite la coniugazione del 90% dell'acetaminofene con acido glucuronico, solfato e cisteina con produzione quindi di sulfati inattivi e coniugati glucuronidi successivamente eliminati nelle urine. Il rimanente 10% viene metabolizzato attraverso il citocromo P450 (subunità 2E1 e 3A4) ad un prodotto intermedio tossico chiamato N-acetilbenzoquinoneimina (NAPQI), che in condizioni normali viene detossificato tramite il legame con il glutatione ed eliminato nelle urine come mercaptopurati. Quando le dosi di paracetamolo sono elevate (dose tossica: 150 mg/kg), i depositi di glutatione vengono depleti con successiva inibizione della glutatione sintetasi; a quel punto, il NAPQI in eccesso si lega ad altre proteine causando disfunzione mitocondriale con stress ossidativo ed attivazione di vie di segnalazione cellulare, il tutto culminante con la necrosi dell'epatocita (6).

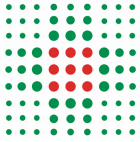
Tenendo conto della patogenesi del danno epatocitario va da sé che il rischio di andare incontro ad intossicazione da

paracetamolo è potenzialmente più alto in tutte le situazioni in cui aumenta la produzione del metabolita tossico NAPQI o diminuiscono i depositi di glutatione (in caso di digiuno prolungato, malnutrizione, disidratazione moderata/severa, abuso alcolico o diabete). Al contrario, valori falsamente elevati di paracetamolo possono essere riscontrati in presenza di alti livelli di salicilati e di altri fattori interferenti (ad esempio, cefalosporine, sulfonamidi, fenacetina, bilirubina, fenoli, insufficienza renale con creatinina >1 mg/dl).

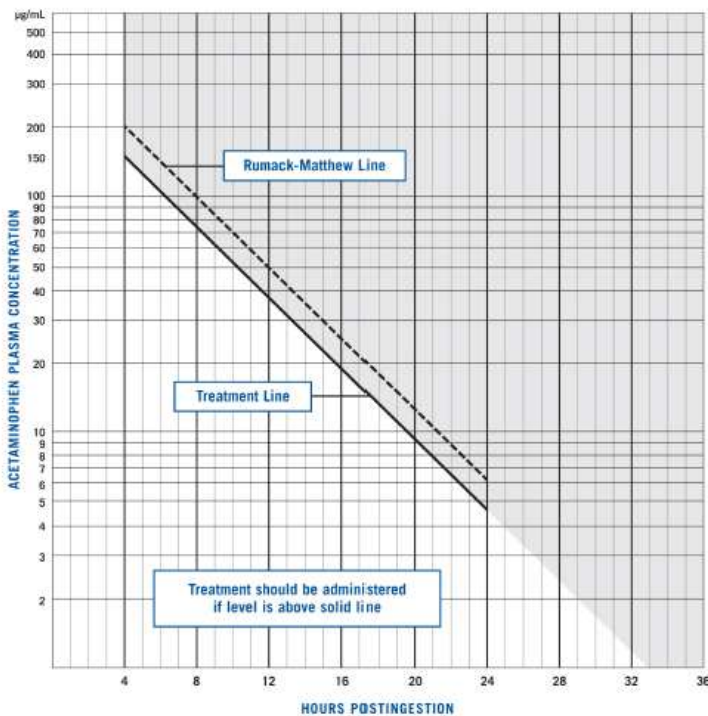
Le manifestazioni cliniche dipendono dal tempo intercorso dall'ingestione, dalla gravità dell'esposizione, dalla terapia decontaminante effettuata e dalla somministrazione precoce o meno della profilassi per il danno epatico. I sintomi principali dopo sovradosaggio acuto sono anoressia, nausea o vomito. Raramente un sovradosaggio può causare alterazioni dello stato mentale e acidosi metabolica. Segnalato, inoltre, nella prime 24 ore, un allungamento transitorio del tempo di protrombina (PT/INR) in assenza di epatite; solo alcuni di questi pazienti sviluppano poi un danno epatico. Dopo 24-48 ore con l'aumento delle transaminasi diventa evidente la necrosi epatica. Se si verifica insufficienza epatica fulminante si può arrivare alla morte. Fattori prognostici sfavorevoli sono la presenza di encefalopatia, un costante aumento del PT, l'acidosi metabolica e l'ipoglicemia. In questo caso può rendersi necessario il trapianto di fegato e quindi il paziente va indirizzato ad un centro trapianti. Talvolta si manifesta anche insufficienza renale acuta (da cui la necessità dell'emofiltrazione ad alto flusso).

Il rischio di epatotossicità può essere stimato dalla dose ingerita o, con più accuratezza, dalle concentrazioni plasmatiche del paracetamolo. L'interpretazione dei livelli di paracetamolemia viene eseguita tramite il normogramma di Rumack-Matthew; quest'ultimo fa riferimento ad una singola assunzione di paracetamolo e si basa sulla concentrazione plasmatica a partire dalla 4^a ora rispetto all'assunzione. Se l'ora di assunzione non è nota, si praticano due dosaggi a 4 ore di distanza l'uno dall'altro, al fine di determinare l'emivita del farmaco. Sulla base della paracetamolemia e del tempo trascorso dall'ingestione, si appronta un'area di tossicità possibile (Treatment Line) ed una probabile (Rumack-Matthew Line). Se la paracetamolemia misurata supera il livello di tossicità possibile, il paziente è meritevole del trattamento con terapia antidotale. Inoltre, il normogramma di Rumack-Matthew acquista anche un valore prognostico identificando, nei pazienti la cui paracetamolemia oltrepassa la linea di tossicità probabile, quelli a rischio di severa epatotossicità (definita come ALT > 1000 IU/L) (7,8).

Questo metodo presenta un limite: la determinazione del rischio di epatotossicità solo relativamente alle prime 24



Single Acute Acetaminophen Overdose Nomogram



Schema dosi di N-Acetilcisteina

Bambini con peso <20 kg

- 150 mg/kg di NAC in 3 ml/kg glucosata al 5% o SF in 15-60 minuti*
- poi 50 mg/kg in 7 ml/kg di glucosata al 5% o SF in 4 ore
- poi 50 mg/kg in 7 ml/kg di glucosata al 5% o SF in 8 ore
- poi 50 mg/kg in 7 ml/kg di glucosata al 5% o SF in 8 ore

Bambini con peso >20 kg

- 150 mg/kg di NAC in 100 ml di glucosata al 5% o SF in 15-60 minuti
- poi 50 mg/kg in 250 ml di glucosata al 5% o SF in 4 ore
- poi 50 mg/kg in 250 ml di glucosata al 5% o SF in 8 ore
- poi 50 mg/kg in 250 ml di glucosata al 5% o SF in 8 ore

Se dobbiamo continuare:

- 150 mg/kg/24 ore di NAC in 21 ml/kg (<20 kg) o 750 ml (>20 kg) di glucosata al 5% o SF

* durante le due prime infusioni esiste un rischio di reazione anafilattica che va dal 10 al 50%; quindi, l'opportunità di eseguire soprattutto la prima infusione lentamente (anche in un'ora) permette di ridurre tale rischio.

ore dall'intossicazione acuta e quindi è possibile che si possano escludere dal trattamento quei pazienti che hanno assunto dosi terapeutiche di paracetamolo per più giorni, perché il valore dosato potrebbe essere inferiore alla linea di rischio ma comunque potenzialmente tossico.

In genere, se esistono perplessità sull'ora di ingestione o sull'attendibilità dell'interpretazione dei livelli di paracetamolermia, il trattamento con N-Acetilcisteina è sicuro e indicato.

L'efficacia di tale terapia dipende dalla precocità del trattamento che impedisce che il metabolita si accumuli; il massimo beneficio, infatti, viene ottenuto se si inizia il trattamento entro 8 ore, mentre si riduce se la terapia viene avviata dopo 10-16 ore. Il trattamento tuttavia non dovrebbe essere mai omesso anche dopo un intervallo di 24 ore o più. Il protocollo convenzionale statunitense prevede la somministrazione orale di 17 dosi di NAC per circa 72 ore. Con l'utilizzo dei protocolli europei di NAC endovena, la durata minima è di 20 ore totali (vedi protocollo a lato).

Il più importante fattore prognostico per l'efficacia terapeutica è rappresentato dalla precocità e tempestività del trattamento; nel caso di Vera, il ritardo nell'instaurazione della terapia legato al tempo intercorso fra l'assunzione di Paracetamolo e l'arrivo della ragazza in Pronto Soccorso ha inevitabilmente inficiato il suo decorso clinico, allungandone i tempi di degenza. Rimane fondamentale il messaggio che, di fronte ad un paziente con sintomi aspecifici (nausea, vomito, dolore addominale, anoressia), bisogna ricordarsi di eseguire anche una corretta anamnesi tossicologica (farmacologica in prima istanza) per poter individua-

re i pazienti candidati alla terapia antidotale.

BIBLIOGRAFIA:

1. E. Malavas et al.(2012) Intossicazione da Paracetamolo: la casistica del Centro Antiveneni dell'Umberto I Policlinico di Roma 3
2. Prescott K et al (2009), Br.uClinPharmacol, 68:260 4
3. Hawton K et al (2011), BMC Public Health, 11:460 5
4. Ariella Nadler, Daniel M. Fein (2018), Acetaminophen Poisoning, Pediatrics in Review, 39 (6) 316-318
5. Massimo Maschio, Gianni Messi (2010) La gestione dell'intossicazione da paracetamolo, Dal caso alla pratica clinica, Periodico quadrimestrale di informazione e dibattito della Società Italiana di Emergenza e Urgenza Pediatrica (SIMEUP), anno 4 numero 2, 36-43
6. H Jaeschke (2015), Acetaminophen – Dose-dependent Drug Hepatotoxicity and Acute Liver Failure in Patients. Dig Dis 33(4): 464-471
7. Rumack BK, Matthew H (1975) Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975 Jun;55 (6):871-6
8. E. Yoon et al. (2016) Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. Journal of Clinical and Translational Hepatology vol 4: 131-142

Hanno collaborato:

Damiana De Padova, Mariagiovanna Manfredi, Maria Rita Govoni, Riccardo Fontana, Angela Ricci Frabattista, Davide Sighinofi