



21° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

**Pericolo, rischio
e rapporto
rischio-beneficio**

www.sitox.org

BOLOGNA

20-22 Febbraio 2023

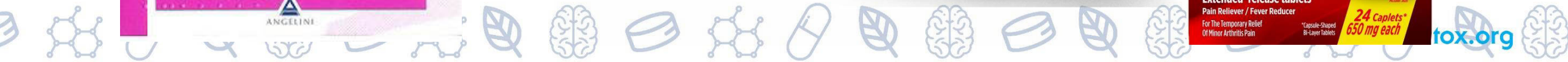


Intossicazione da paracetamolo nei bambini

”Intossicazioni acute in età pediatrica”

Dr. Marco Cirronis MD PhD
Centro Antiveleni di Bergamo
ASST Papa Giovanni XXIII
mcirronis@asst-pg23.it

Paracetamolo



Sovradosaggio di paracetamolo

- Terza causa di intossicazione pediatrica (dopo cosmetici e detergenti)
- Fino al 50% dei gesti autolesivi al di sotto dei 18 anni
- 28 % delle cause accertate di epatite acuta nei bambini

CLINICAL TOXICOLOGY
2022, VOL. 60, NO. 12, 1381–1643
<https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2132768>



NPDS REPORT 2021

2021 Annual Report of the National Poison Data System[®] (NPDS) from America's Poison Centers: 39th Annual Report

David D. Gummin^a, James B. Mowry^b, Michael C. Beuhler^c, Daniel A. Spyker^d, Laura J. Rivers^e, Ryan Feldman^f, Kaitlyn Brown^g, Nathaniel P. T. Pham^g, Alvin C. Bronstein^h and Julie A. Weberⁱ

^aWisconsin Poison Center, Department of Emergency Medicine, Division of Medical Toxicology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; ^bIndiana Poison Center, Indianapolis, IN, USA; ^cNorth Carolina Poison Control, Atrium Health, Charlotte, NC, USA; ^dDepartment of Emergency Medicine, Oregon Poison Center, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA; ^eHTC Global Services, Troy, MI, USA; ^fMedical College of Wisconsin School of Pharmacy, Milwaukee, WI, USA; ^gAmerica's Poison Centers, Arlington, VA, USA; ^hEmergency Medical Services & Injury Prevention System Branch, Hawaii State Department of Health, Honolulu, HI, USA; ⁱMissouri Poison Center, SSM Health, Cardinal Glennon Children's Hospital, St. Louis, MO, USA



NIH Public Access

Author Manuscript

J Pediatr. Author manuscript; available in PMC 2009 March 28.

Published in final edited form as:

J Pediatr. 2006 May ; 148(5): 652–658. doi:10.1016/j.jpeds.2005.12.051.

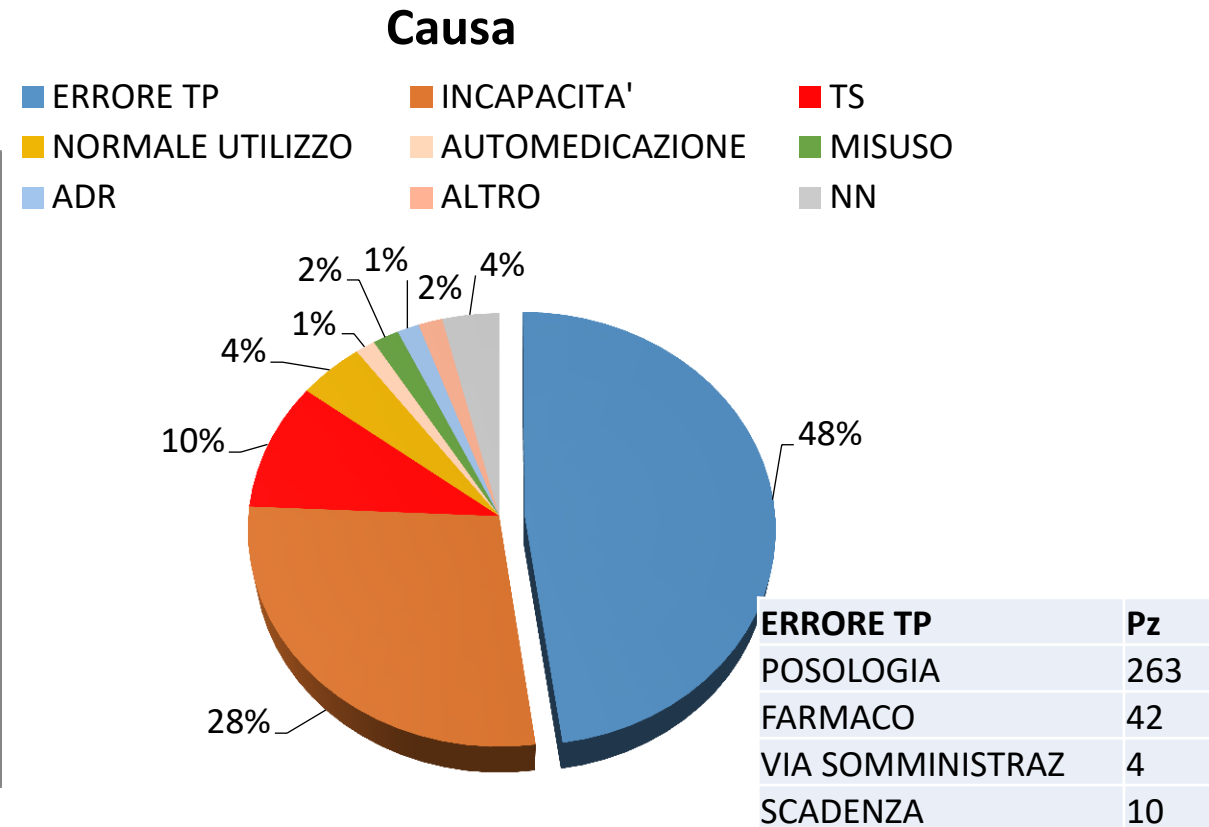
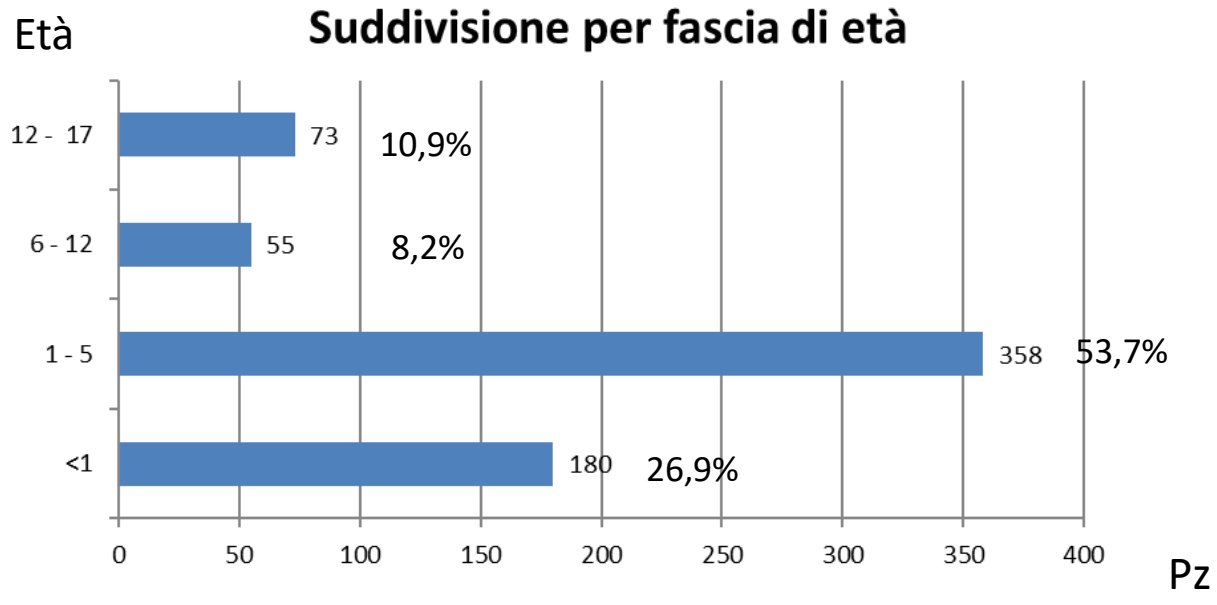
Acute Liver Failure in Children: The First 348 Patients in The Pediatric Acute Liver Failure Study Group

Robert H. Squires Jr, M.D.¹, Benjamin L. Shneider, M.D.², John Bucuvalas, M.D.³, Estella Alonso, M.D.⁴, Ronald J. Sokol, M.D.⁵, Michael R. Narkewicz, M.D.⁵, Anil Dhawan, M.D.⁶, Philip Rosenthal, M.D.⁷, Norberto Rodriguez-Baez, M.D.⁸, Karen F. Murray, M.D.⁹, Simon Horslen, M.D.^{10,9}, Martin G. Martin, M.D., PhD.¹¹, M. James Lopez, M.D., PhD¹², Humberto Soriano, M.D.¹³, Brendan M. McGuire, M.D.¹⁴, Maureen M. Jonas, M.D.¹⁵, Nada Yazigi, M.D.³, Ross W. Shepherd, M.D.¹⁶, Kathleen Schwarz, M.D.¹⁷, Steven Lobritto, M.D.¹⁸, Daniel W. Thomas, M.D.¹⁹, Joel E. Lavine, M.D., PhD.²⁰, Saul Karpen, M.D., PhD.²¹, Vicky Ng, M.D.²², Deirdre Kelly, M.D.²³, Nancy Simonds, R.N.⁸, and Linda S. Hynan, PhD.⁸

Epidemiologia (CAV Bergamo 2018-2022)

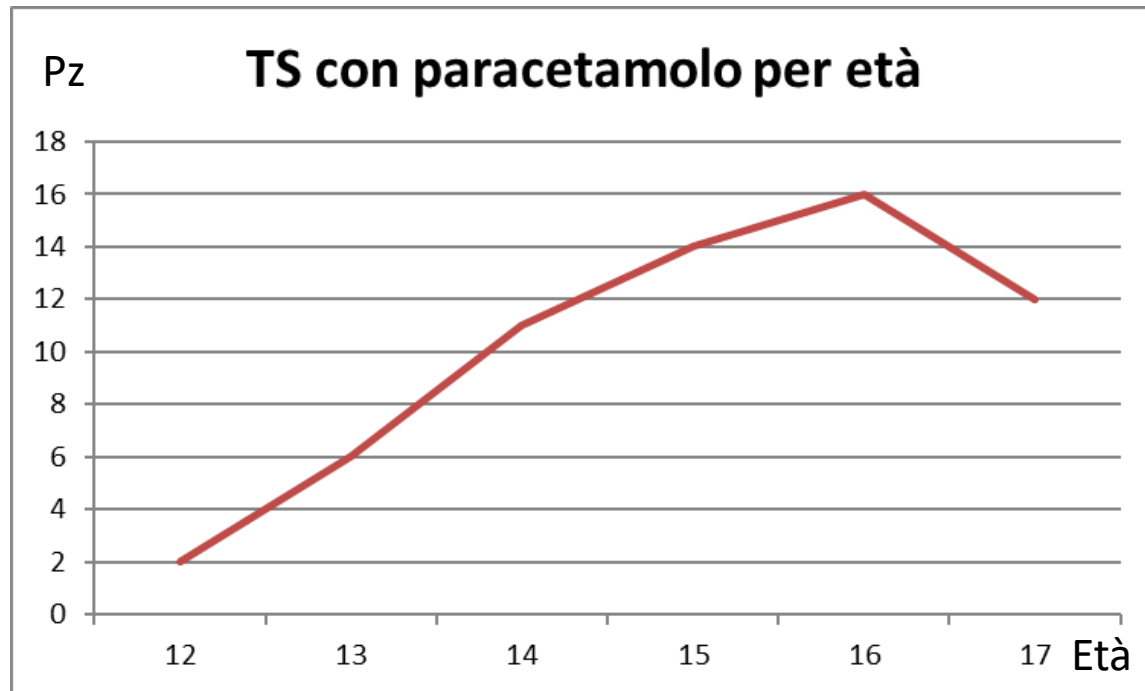
667 pazienti con sospetta intossicazione da **paracetamolo**

7,5 % delle intossicazioni pediatriche da farmaci (8.837, 39,1% di tutte le sostanze)



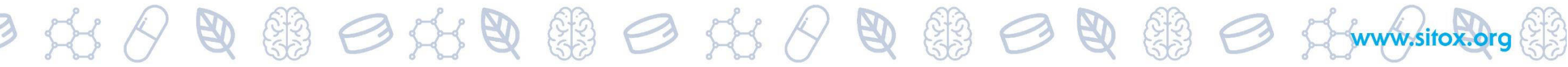
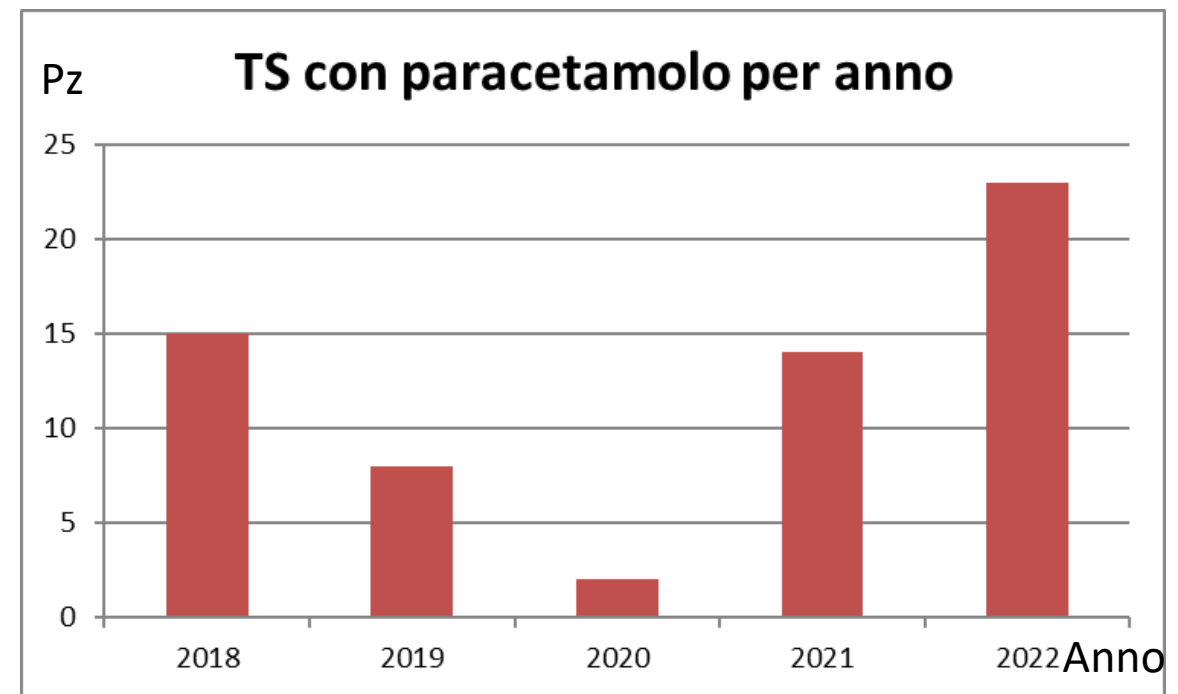
Epidemiologia (CAV Bergamo 2018-2022)

Nei tentati suicidi (TS) pediatrici (480), i FARMACI sono usati nel 77,9% dei casi
il **paracetamolo** (62 casi, 58 F) rappresenta il **16,6%** dei TS da farmaci

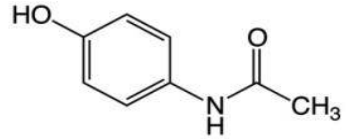


TS aumentano con l'età fino ai 16 anni

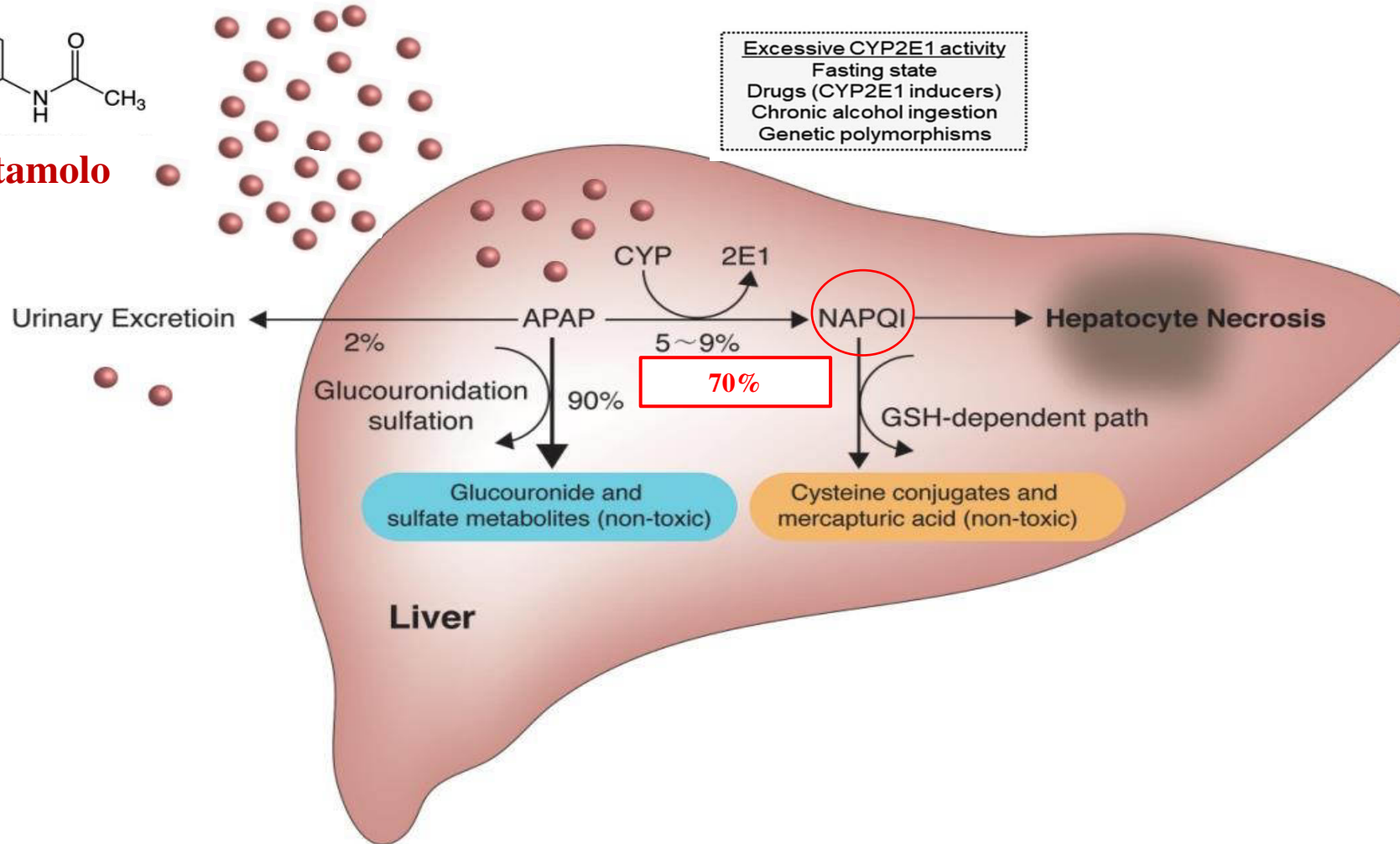
TS in incremento negli ultimi anni



Metabolismo



Paracetamolo



Early phase

- APAP-protein adducts
- Oxidative stress
- Activation of JNK
- Mitochondrial dysfunction
- DNA fragmentation

Hepatocyte necrosis



Late/recovery phase

- Release of DAMPs
- Sterile inflammation
- Inflammasome activation
- Removal of cell debris

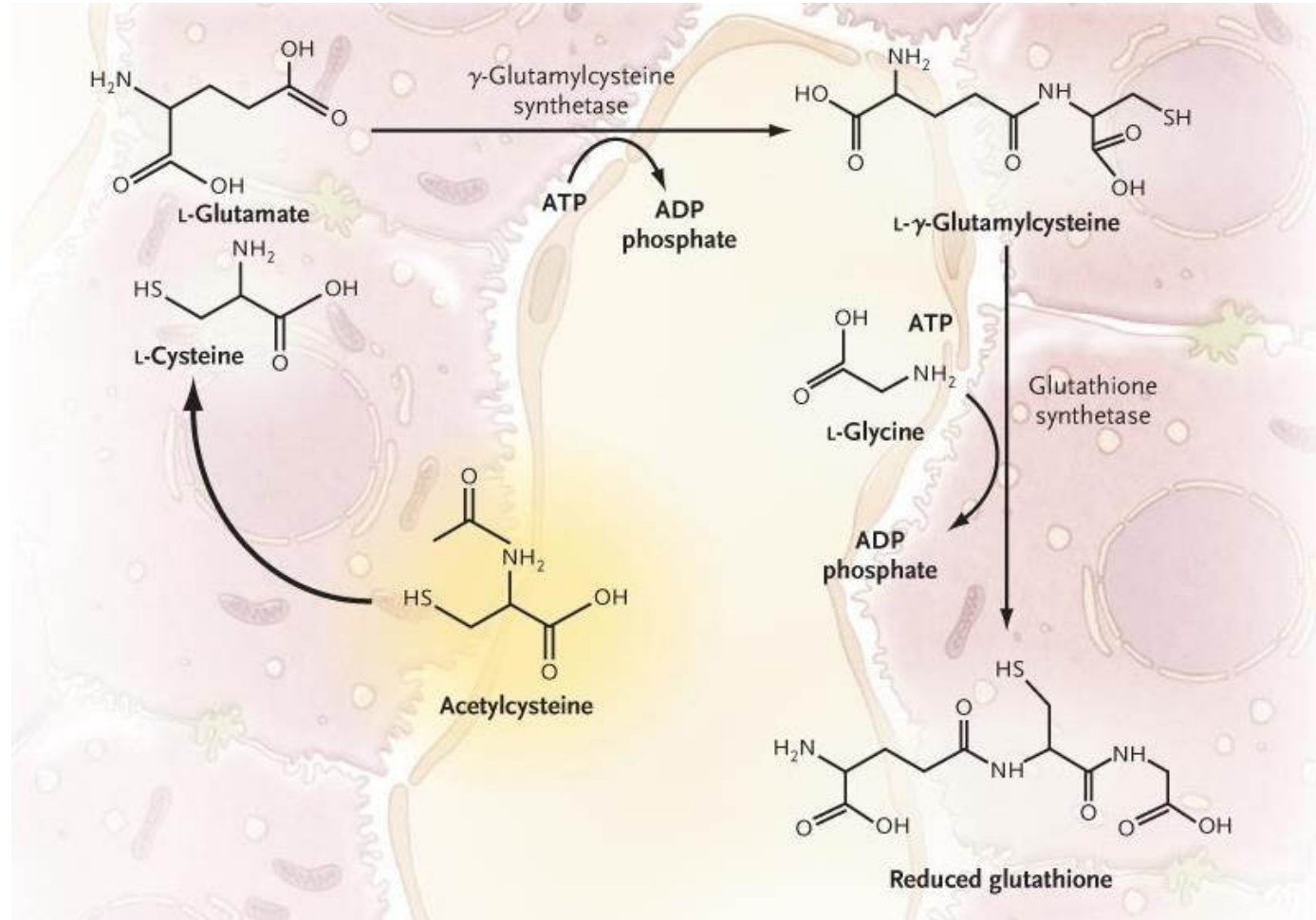
Liver regeneration

Modified from Yoon et al. 2016

Modified from Josh Farkas, 2016

N-acetilcisteina → GSH

- L'**N-acetilcisteina (NAC)** è l'antidoto consolidato per il sovradosaggio di paracetamolo ed è **altamente efficace nel ridurre al minimo il danno epatico, se somministrato tempestivamente.**



Decorso clinico

Fase 1 (0 - 24 ore)	Nausea, vomito, inappetenza, malessere generale, sudorazione. Nei casi eccezionali di overdose massiva possono essere già presenti coma e acidosi metabolica
Fase 2 (24 - 72 ore)	Dopo un apparente miglioramento della sintomatologia iniziale, compaiono i segni bio-umorali di danno epatico aumento delle transaminasi e del tempo di protrombina
Fase 3 (72 - 96 ore)	Necrosi epatica centrolobulare ittero, sanguinamento da deficit coagulativo, ipoglicemia, acidosi metabolica, encefalopatia epatica, letargia, coma. Può evidenziarsi il danno renale , con innalzamento di azotemia e creatininemia, comparsa di proteinuria, ematuria, oliguria, anuria.
Fase 4 (> 4 giorni)	Nei pazienti che superano la Fase 3 inizia il recupero funzionale del fegato, con risoluzione completa in qualche settimana.

Gestione clinica

- **Anamnesi: tipologia di farmaco, dosaggio assunto, modalità e tempistiche;**
- Decontaminazione (\pm Lavanda gastrica, CVA se < 1 ora dall'ingestione, catartico);
- Esami di laboratorio:
 - fx epatica con coagulazione e fx renale (ALT, INR, CREA) + pH e lattati
 - paracetamolemia
non prima delle 4 ore dall'assunzione (formulazioni liquide 2 ore?)
Utile solo per ingestioni limitate in un arco temporale ($< 1/4$ ore)
- NAC: protocollo di somministrazione, effetti avversi, tempistiche di inizio.

Dose tossica

OS: ≥ 150 mg/kg /die

EV: $\geq 60-150$ mg/kg/die

I bambini di età inferiore ai **5 anni** sembrano essere meno suscettibili all'epatotossicità rispetto ai bambini più grandi e agli adulti dopo sovradosaggio acuto:

- **200 mg/kg/die se per un giorno,**
- **150 mg/kg/die se per due giorni,**
- **90 mg/kg/die se per 3 o più giorni**

Clin Toxicol (Phila). 2006;44(1):1-18. doi: 10.1080/15563650500394571.

Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Richard C Dart 1, Andrew R Erdman, Kent R Olson, Gwenn Christianson, Anthony S Manoguerra, Peter A Chyka, E Martin Caravati, Paul M Wax, Daniel C Keyes, Alan D Woolf, Elizabeth J Scharman, Lisa L Booze, William G Troutman; American Association of Poison Control Centers

Modalità di sovradosaggio

Acuto singolo	< 1 ora (< 4-8 ore)
Acuto ripetuto	> 1 ora (> 4-8 ore)
Eccesso terapeutico	Dose totale nelle 24 ore
Cronico	Dose tossica giornaliera assunta per più giorni consecutivi

Diversi fattori di rischio possono influenzare il rischio di epatotossicità,

- età del paziente
- variabili genetiche
- stato nutrizionale
- tipo di ingestione
- co-ingestioni (alcol acuto Vs alcol cronico)

Gestione clinica

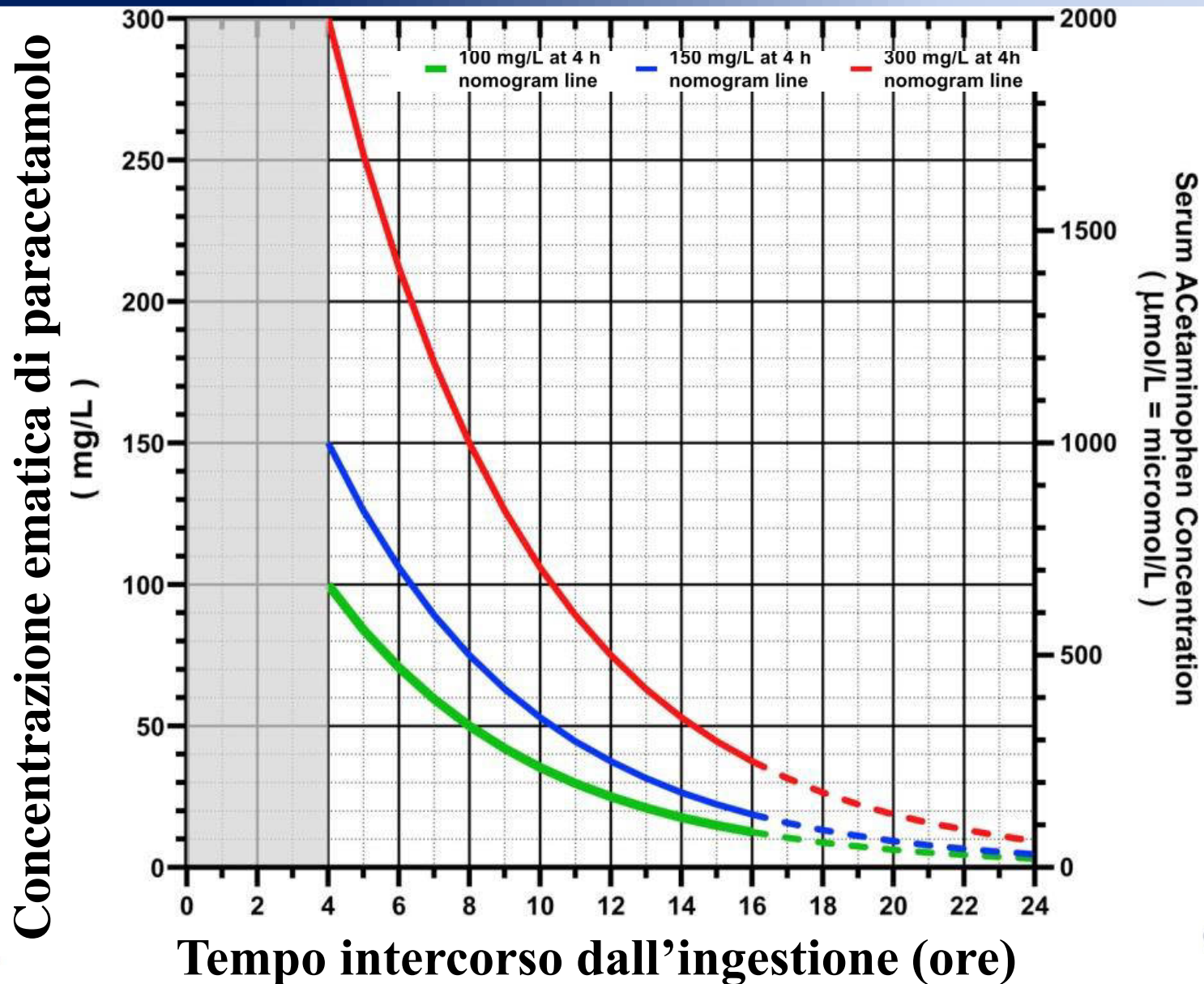
- Anamnesi: tipologia di farmaco, dosaggio assunto, modalità e tempistiche;
- **Decontaminazione (\pm Lavanda gastrica, CVA se < 1 ora dall'ingestione, catartico);**
- Esami di laboratorio:
 - fx epatica con coagulazione e fx renale (ALT, INR, CREA) + pH e lattati
 - **paracetamolemia**
non prima delle 4 ore dall'assunzione (formulazioni liquide 2 ore?)
Utile solo per ingestioni limitate in un arco temporale ($< 1/4$ ore)
- NAC: protocollo di somministrazione, effetti avversi, tempistiche di inizio.

Gestione clinica

- Anamnesi: tipologia di farmaco, dosaggio assunto, modalità e tempistiche;
- Decontaminazione (\pm Lavanda gastrica, CVA se < 1 ora dall'ingestione, catartico);
- Esami di laboratorio:
 - **fx epatica con coagulazione e fx renale (ALT, INR, CREA) + pH e lattati**
 - **paracetamolemia**
non prima delle 4 ore dall'assunzione (formulazioni liquide 2 ore*?
Ev?)
Utile solo per ingestioni «acute singole» ($< 1/4$ ore)
- NAC: protocollo di somministrazione, effetti avversi, tempistiche di inizio.

*Anderson BJ, Holford NH, Armishaw JC, et al: Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose. J Pediatr 1999;135:290-295

Nomogramma di Rumack-Mattew



Gestione clinica

- Anamnesi: tipologia di farmaco, dosaggio assunto, modalità e tempistiche;
- Decontaminazione (\pm Lavanda gastrica, CVA se < 1 ora dall'ingestione, catartico);
- Esami di laboratorio:
 - fx epatica con coagulazione e fx renale (ALT, INR, CREA) + pH e lattati
 - paracetamolemia
non prima delle 4 ore dall'assunzione (formulazioni liquide 2 ore?)
Utile solo per ingestioni limitate in un arco temporale ($< 1/4$ ore)
- **NAC: protocollo di somministrazione, effetti avversi, tempistiche di inizio.**

Trattamento: N-acetilcisteina (NAC)

NAC Dosing	60-Min Regimen
Loading dose	150 mg/kg IV NAC in 200 mL of 5% glucose over 60 min
4-h infusion	50 mg/kg IV NAC in 500 mL of 5% glucose
16-h infusion	100 mg/kg IV NAC in 100 mL of 5% glucose

N Engl J Med. 2008 July 17; 359(3): 285–292. doi:10.1056/NEJMct0708278.

Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning

Kenyon J. Heard, M.D.

Rocky Mountain Poison and Drug Center, Denver Health, and the University School of Medicine — both in Denver

Traditional and modified acetylcysteine regimens, dose, duration, and cumulative dose (standard course and “massive” ingestions)					
Acetylcysteine Regimen	Dose	Duration	Cumulative Dose (mg/kg), Standard Course	Cumulative Dose (mg/kg), “Massive” ^a Ingestion	
Intravenous regimens					
Traditional 3-step regimen	1/ 200 mg/kg over 15–60 min 2/ 50 mg/kg over 4 h 3/ 100 mg/kg over 16 h	20.25–21 h	300 mg/kg	400 mg/kg (dose of third infusion increased to 200 mg/kg)	
2-step regimen (2-bag infusion)	1/ 200 mg/kg over 4 h 2/ 100 mg/kg over 16 h	20 h	300 mg/kg	400 mg/kg (dose of second infusion increased to 200 mg/kg)	
SNAP 12-h regimen	1/ 100 mg/kg over 1 h 2/ 200 mg/kg over 10 h	12 h	300 mg/kg over 12 h	500 mg/kg (22 h) (second infusion repeated)	
2-step regimen: single bag infusion	1/ 150 mg/kg over 1 h 2/ 10–15 mg/kg/h for 20 h	20 h	350–450 mg/kg	350–450 mg/kg (no change in regimen)	
Oral regimen					
Oral acetylcysteine regimen	1/ 140 mg/kg over 1 h 2/ 70 mg/kg over 1 h every 4 h for 17 doses	72 h	490 mg/kg over 20 h 1330 mg/kg over 72 h	490 mg/kg over 20 h 1330 mg/kg over 72 h (no change in regimen)	

Effetti avversi N-acetilcisteina (NAC)

Table 4. Adverse events by MedDRA code in patients treated with intravenous acetylcysteine.

Treatment Group	15-Min	60-Min
No. of patients	109	71
Patients with ≥ 1 adverse events, No. (%)	82 (75)	43 (61)
No. of patients with adverse events by MedDRA system organ class, No. (%)		
Cardiac disorders	14 (13)	9 (13)
Ear and labyrinth disorders	1 (1)	0 (0)
Eye disorders	1 (1)	1 (1)
Gastrointestinal disorders	42 (39)	22 (31)
General disorders and administration site conditions	14 (13)	4 (6)
Hepatobiliary disorders	2 (2)	2 (3)
Immune system disorders	20 (18)	10 (14)
Infections and infestations	1 (1)	2 (3)
Injury, poisoning, and procedural complications	1 (1)	1 (1)
Investigations	3 (3)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (5)	1 (1)
Nervous system disorders	14 (13)	8 (11)
Psychiatric disorders	3 (3)	1 (1)
Renal and urinary disorders	2 (2)	0 (0)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	5 (5)	6 (8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (12)	8 (11)
Vascular disorders	7 (6)	6 (8)

2-6% reazioni anafilattoidi:

nausea, vomito, eritema cutaneo, angioedema, sintomi respiratori, ipotensione

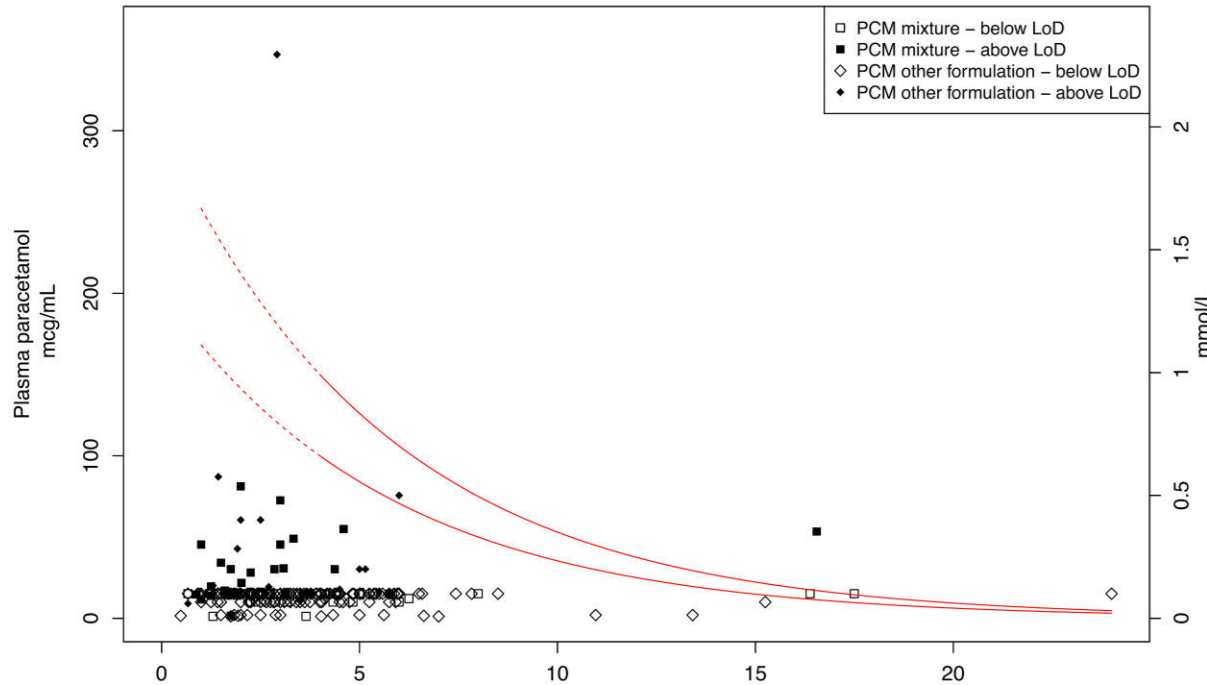
→ antistaminici, corticosteroidi, broncodilatatori, antiemetici, adrenalina

The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration
Randomized Trial of Different Loading Infusion
Rates of *N*-Acetylcysteine

Fergus Kerr, MBBS, FACEM
Andrew Dawson, FRACP, FRCP(Edin)
Ian M. Whyte, MBBS, FRACP
Nicholas Buckley, MD, FRACP
Lindsay Murray, MBBS, FACEM
Andis Gaudins, MBBS, FACEM
Betty Chan, MBBS, FACEM
Barbara Trudinger, BA, MA

From Austin Health, Studley Road, Heidelberg, Victoria, Australia (Kerr); the Department of Clinical Toxicology, Newcastle Mater Hospital, Newcastle, New South Wales, Australia (Dawson, Whyte); The Canberra Hospital, Canberra, Australian Capital Territory, Australia (Buckley); University of Western Australia, Sir Charles Gairdner Hospital, Perth, Western Australia, Australia (Murray); Westmead Hospital, Sydney, New South Wales, Australia (Gaudins); Emergency Medicine, Prince of Wales Hospital, Randwick, New South Wales, Australia (Chan); and CMAX, Institute of Drug Technology, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, South Australia, Australia (Trudinger).

Entro quando iniziare la NAC: 8 ore



Iniziare l'N-acetilcisteina in pazienti tra 0-6 anni con sospetto sovradosaggio singolo porta al trattamento di un numero eccessivo di pazienti e dunque è possibile attendere i risultati della paracetamolemia fino a 10 ore dall'ingestione.

Tuttavia, ad oggi è consigliabile mantenere l'approccio classico con terapia antidotale entro le **8 ore in base ai dati anamnestici, eventualmente da sospendere con dosaggi di laboratorio rassicuranti**

Has the time come to stop routine N-acetylcysteine treatment in young children in Denmark? A review of 300 suspected paracetamol overdoses in children aged 0-6 years

Christina Gade¹ | Søren Bøgevig¹ | Alaa Daoud^{1,2} | Pernille R. Mathiesen³ | Mikkel B. Christensen^{1,2,4} | Kim P. Dalhoff^{1,2} | Tonny S. Petersen^{1,2}

Trattamenti aggiuntivi: fomepizolo, emodialisi..

Quando considerarli?

- Ingestioni massive
- Paracetamolemia > 300 mg/L
- Transaminasi superiori a 5 volte il limite massimo

- Il **fomepizolo** (4-metilpirazolo), è un **inibitore del CYP2E1** lega sito legame dell'ATP di **JNK**, **prevenendone l'attivazione** riducendo lo stress ossidativo che causa la disfunzione mitocondriale
- I modelli animali suggeriscono che oltre a **proteggere dalla formazione di NAPQI**, il fomepizolo **riduce le vie apoptotiche e mitiga il danno epatico in corso**
- Il fomepizolo ha **ridotto la formazione di metaboliti ossidativi** nei volontari umani che ricevevano dosi sovrat terapeutiche di paracetamolo
- Tuttavia, **non ci sono studi umani sulla effettiva prevenzione del danno epatico con fomepizolo**

Received: 6 July 2021 | Revised: 27 July 2021 | Accepted: 3 August 2021

DOI: 10.1111/bcp.15596

SHORT COMMUNICATION



Fomepizole should not be used more liberally in paracetamol overdose

James W. Dear

Clin Toxicol (Phila) . 2022 Sep;60(9):1006-1011.

doi: 10.1080/15563650.2022.2070071. **Fomepizole as an adjunctive therapy for acetaminophen poisoning: cases reported to the toxicology investigators consortium (Toxic) database 2015-2020** Ari B Filip 1, Sarah E Berg 2, Michael E Mullins 1, Evan S Schwarz 1; Toxicology Investigators Consortium (Toxic)

15 mg/kg dose of fomepizole = \$643 - \$1,392

20-hour infusion of NAC= \$602–690

Liver transplant > \$200,000

Trapianto epatico

King's College criteria

ALF due to paracetamol

- Arterial pH <7.3 after resuscitation and >24 h since ingestion
- Lactate >3 mmol/L or
- The 3 following criteria:
 - Hepatic encephalopathy >grade 3
 - Serum creatinine >300 µmol/L
 - INR >6.5

ALF not due to paracetamol

- INR >6.5 or
- 3 out of 5 following criteria:
 - Aetiology: indeterminate aetiology hepatitis, drug-induced hepatitis
 - Age <10 years or >40 years
 - Interval jaundice-encephalopathy >7 days
 - Bilirubin >300 µmol/L
 - INR >3.5

Beaujon-Paul Brousse criteria (Clichy)

- Confusion or coma (hepatic encephalopathy stage 3 or 4)
- Factor V <20% of normal if age <30 year
or
- Factor V <30% if age >30 year

ALF = *Danno epatico acuto*

EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. Journal of Hepatology Vol. 66 Issue 5

Casi clinici CAV

Bambina 22 mesi, 12 kg

Paracetamolo gtt 100 mg/ml (dose tp 39 GTT = **156 MG** x 4 vv die)

- Ore 19,00 di ieri somministrate **6 gtt (24 MG)** (1 GTT =4 MG)
- ore 23.00 somministrati **6 ML (600 mg)**
- Oggi ore 10 somministrato 1 ML (**100 mg**)

Dose totale delle 24 ore = **724 MG /12 = 60 mg/kg = NON TOSSICO**

Bambino 3 anni, 14 kg

Paracetamolo sciroppo 120 mg/5 ml (dose Tp 8,5 ml x 4 vv die)

- ieri somministrati **16 ML (384 mg) X 3 VOLTE**

Dose totale delle 24 ore 1152 MG/15 KG MG =
82 MG/KG = NON TOSSICO

Bambino 4 anni, 17 kg

- Prima dose = **Paracetamolo sciroppo 120 mg/5ml = 8 ml = 192 mg (corretta)**
- Successive 3 dosi/24 ore **Paracetamolo gtt 100 mg/ml = 8 ml x 3 vv = 800 x 3 = 2400 mg (sovradosaggio)**

Dose totale delle 24 ore = 192+2400= 2592mg /17 = **152 mg/kg = TOSSICO → NAC**

Bambino 3 anni, 15 kg

Paracetamolo sciroppo 120 mg/5 ml → Bevuta quantità ignota 1 ora fa...

→ Paracetamolemia a 4 ore → Non eseguibile → **NAC**

→ Disponibile entro 8 ore → attendo.

→ Non disponibile entro 8 ore → **NAC** e poi eventualmente sospendo

Punti chiave da ricordare

- ➔ • In caso di sovradosaggio singolo è possibile utilizzare il nomogramma di Rumack-Matthew
- ➔ • In caso di sovradosaggio ripetuto si deve tener conto della dose totale assunta nelle ultime 24 ore
- ➔ • La dose tossica giornaliera di paracetamolo assunto per OS è pari a 150 mg/kg
- ➔ • L'antidoto da utilizzare in caso di sovradosaggio accertato o altamente sospetto è la N-acetilcisteina (NAC) (almeno 300 mg/kg nelle 21/24 ore).