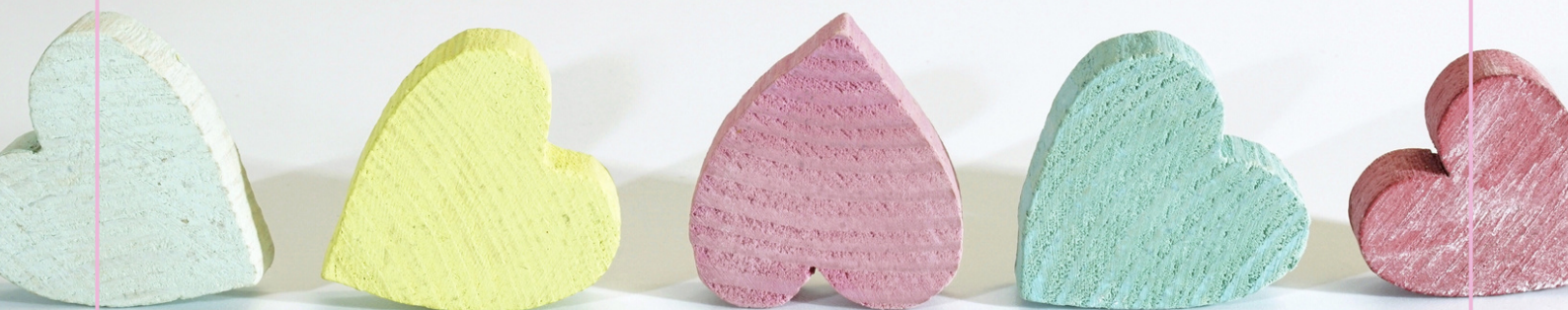


Intossicazione da farmaci cardioattivi

*Dott.ssa **Benedetta Pessina**, Specializzanda Università degli studi di Firenze
Dott.ssa **Patrizia Botarelli**, Pediatra Pronto Soccorso AOU Meyer*



Le intossicazioni acute in età pediatrica rappresentano circa il 7% dei ricoveri d'urgenza, con un tasso di mortalità che oscilla tra 0.1 e 0.3%. Le sostanze più frequentemente coinvolte nell'intossicazione acuta sono i **farmaci (30% dei casi circa)**, seguiti da prodotti per l'igiene domestica (27% dei casi) e in percentuali minori da altre sostanze come pesticidi, alimenti, prodotti industriali, piante, punture o morsi di animali, sostanze di abuso. Tra i farmaci più comunemente reperibili dal paziente pediatrico, troviamo i farmaci cardioattivi, perché spesso presenti a domicilio in quanto utilizzati in terapia di altri membri adulti del nucleo familiare. L'intossicazione acuta da farmaci avviene nella maggior parte dei casi per ingestione. Distinguiamo due fasce d'età con diverse modalità di intossicazione:

- **1-5 anni:** ingestione accidentale o, meno comunemente, errata somministrazione quali-quantitativa (accidentale o per maltrattamento);
- **>10 anni:** volontaria somministrazione a scopo suicidario.

Nella vasta gamma di farmaci attivi sull'apparato cardiovascolare, questa newsletter si concentra sulle seguenti classi di farmaci più comunemente usate: **ACE-inibitori**, **beta-bloccanti**, **calcio antagonisti**, attualmente impiegati nella terapia dell'ipertensione, e la **clonidina**, agonista alfa-2 adrenergico, sempre più impiegata nella gestione dei disturbi dell'attenzione/ipertattività.

ACE-INIBITORI E ARB (ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS)

Meccanismo di azione:

- Riduzione della produzione di angiotensina II;
- Riduzione dell'attività dei recettori dell'angiotensina I;
- Riduzione delle resistenze periferiche, della pressione arteriosa media, diastolica e sistolica.

Gli ACE inibitori (es. captopril, enalapril, lisinopril) vengono spesso prescritti ai pazienti pediatrici con malformazioni cardiache congenite. L'uso degli **ARB** (es. losartan, olmesartan) nei bambini non è stato oggetto di studi approfonditi per valutarne la tossicità in caso di sovradosaggio nell'età pediatrica.

Intossicazione acuta

Sulla base di un limitato numero di studi, in caso di ingestione di ACE inibitore o ARB, il bambino può essere tranquillamente gestito e monitorato a domicilio solo se la dose ingerita non supera i seguenti valori di cut-off:

- 4 mg/kg o i 100 mg per il captopril;
- 1 mg/kg o 30 mg per l'enalapril;
- 1 mg/kg per il lisinopril.

Nella maggior parte dei casi di intossicazione, il paziente è asintomatico o con **lieve ipotensione transitoria**.

ATTENZIONE ai pazienti con insufficienza renale e/o con monorene: considerare possibile abbassamento della dose tossica in tutti i casi di sovradosaggio con farmaci con metabolismo renale.

BETA-BLOCCANTI

Meccanismo di azione:

- Blocco dei recettori beta-adrenergici con conseguente effetto inotropo negativo;
- Effetto lusitropo;
- Effetto cronotropo negativo.

Si distinguono:

1. **Beta-bloccanti selettivi (blocco di beta-1>beta-2)**: effetti scarsi o nulli a livello della muscolatura liscia dell'albero bronchiale (*metoprololo, atenololo, nebivololo, bisoprololo, acebutolo, ecc.*).
2. **Beta-bloccanti non selettivi (uguale blocco beta-1 che beta-2)**: possono causare broncocostrizione e vasocostrizione (*propranololo, nadololo, sotalolo, ecc.*).

ATTENZIONE: la selettività recettoriale viene persa in overdose.

I beta-bloccanti possono essere impiegati anche per il trattamento di **emicranie, aritmie e tireotossicosi**.

Farmacocinetica:

- Picco dell'assorbimento in 1-4 ore (il periodo è più lungo nelle formulazioni a rilascio ritardato), emivita media di 2-8 ore.
- Il metabolismo dipende dalla solubilità:
 - a. Liposolubili (es propranololo): prevalentemente epatico;
 - b. Idrosolubili (es atenololo): prevalentemente renale.

Intossicazione acuta

Effetto cardiovascolare:

- Compromissione attività seno-atriale (SA): **bradicardia sinusale, arresto sinusale**;
- Compromissione attività nodale atrio-ventricolare (AV) (rara): **prolungamento PR, blocco AV**;
- Compromissione delle resistenze periferiche: **ipotensione**;
- Disritmie ventricolari (soprattutto sotalolo e acebutolo → prolungamento QT → torsione di punta);

ATTENZIONE: Acebutolo e pindololo hanno ISA (attività simpaticomimetica intrinseca) quindi in sovradosaggio hanno effetti lievemente minori sulla FC.

Effetto neurologico: delirio, confusione, coma, crisi epilettiche, incubi notturni (soprattutto quelli liposolubili);

ATTENZIONE: Propranololo ha attività di stabilizzazione delle membrane (blocco canali del sodio) a dosi francamente tossiche → aumento del QRS, convulsioni, coma.

Effetto respiratorio: depressione respiratoria, broncospasmo;

Effetto endocrinologico: ipoglicemia e/o iperkaliemia (minima).

NB: per i beta-bloccanti il dosaggio assunto, che richiede l'invio immediato al PS, è variabile a seconda del farmaco (vedi *figura 1*).

Dosi limite di riferimento

Acebutololo	Adulto >600 mg Bambino >12 mg/kg
Atenololo	Adulto >200 mg Bambino >2 mg/kg
Carvedilolo	Adulto >50 mg Bambino >0.5 mg/kg
Labetalolo	Adulto 400 mg Bambino >20 mg/kg
Metoprololo	Adulto >450 mg (rilascio immediato), 400 mg (a lento rilascio) Bambino >2.5 mg/kg (rilascio immediato), 5 mg/kg (a lento rilascio)
Nadololo	Adulto >320 mg Bambino >2.5 mg/kg
Propranololo	Adulto >240 mg Bambino >4 mg/kg (rilascio immediato), 5 mg/kg (a lento rilascio)
Sotalolo	Adulto >160 mg Bambino >4 mg/kg
Timololo	Adulto >30mg (comprese) Bambino: non è stata stabilita una dose di sicurezza

Figura 1. Riferimenti soglia per sovradosaggio da beta-bloccanti (Hickey et al., 2012)

CALCIO ANTAGONISTI

Meccanismo di azione: rallentamento dell'afflusso del calcio alle cellule del miocardio e del muscolo liscio vascolare attraverso specifici canali di voltaggio di tipo L del calcio.

Si distinguono:

1. **Non-diidropiridinici (ad azione centrale):** effetto inotropo negativo, cronotropo negativo, dromotropo negativo e vasodilatatore [*verapamil, diltiazem*].
2. **Diidropiridinici (ad azione periferica):** effetto vasodilatatore. Possono quindi produrre tachicardia riflessa [*amlodipina, felodipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina* (++) vasi cerebrali)].

Farmacocinetica: Elevata biodisponibilità, elevato legame proteico, ampio volume di distribuzione; metabolismo epatico (compete per gli stessi enzimi usati nel metabolismo di carbamazepina, chinidina, teofillina, inibitori della proteasi dell'HIV).

Intossicazione acuta

Effetto cardiovascolare:

- **Ipotensione:**
- Anomalie della conduzione (++) verapamil): **bradicardia, arresto sinusale, blocco AV di II o III grado;**

Effetto neurologico: vertigine, torpore, confusione, nausea/vomito, crisi epilettiche;

Effetto endocrinologico: riduzione del rilascio di insulina → **iperglicemia, acidosi metabolica.**

NB: i calcio antagonisti sono tra i primi 10 farmaci causa di morte per intossicazione nei bambini di età inferiore ai 6 anni. I dosaggi per cui si possono manifestare effetti tossici sono i seguenti:

- Per la formulazione a rilascio prolungato del verapamil variano da 12 a 120 mg/kg;
- Per il diltiazem la dose pediatrica media tossica è stata fissata a 5,7 mg/kg;
- Per la nifedipina è >6 mg/kg;
- Per l'amlodipina è >0,3 mg/kg.

CLONIDINA

Meccanismo di azione: agonista alfa-2 adrenergico → effetto simpaticolitico centrale.

Farmacocinetica:

- Metabolismo epatico e renale; penetra la barriera emato-encefalica.
- Assorbimento rapido con picco di concentrazione in 60-90 minuti.
- Emivita variabile dalle 6 alle 23 ore.

Intossicazione acuta

Effetto cardiovascolare: ipotensione e bradicardia;

Effetto neurologico: sonnolenza e letargia, coma, miosi;

Effetto respiratorio: depressione respiratoria.

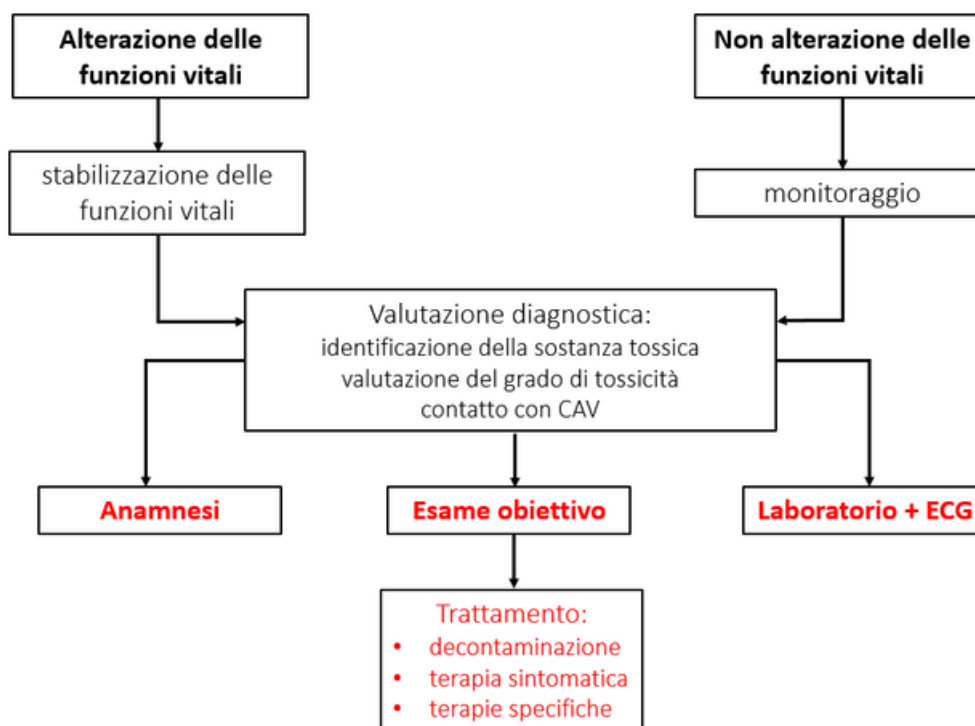
L'ingestione di clonidina in quantitativi maggiori di **5 mcg/kg** per bambini fino a **4 anni** richiede la valutazione medica diretta.

Si raccomanda attenzione clinica anche per:

- I bambini **dai 5 agli 8 anni** che abbiano ingerito **> 0,2 mg**;
- I bambini di età **superiore agli 8 anni** che abbiano ingerito **> 0,4 mg**.

Approccio generale al paziente con sospetta ingestione di farmaci

Flowchart



ANAMNESI

Importante indagare accuratamente al fine di identificare:

- **Tipo e quantità** di farmaco ingerito;
- **L'ora esatta** dell'ingestione e il **tempo intercorso** con la valutazione ed eventuali sintomi;

NOTA BENE: per la maggior parte dei farmaci (eccetto, ad esempio, quelli a rilascio modificato) la mancanza di sintomi entro 4-6 ore rende improbabile la tossicità!

- Eventuale comparsa dei seguenti sintomi dopo l'ingestione: **pianto, vomito spontaneo, aumento della salivazione**;
- Se possibile chiedere al genitore di mostrare il blister o il contenitore del farmaco ingerito;
- Indagare sempre sulla **terapia domiciliare in atto**.

In base al farmaco ingerito, chiarire (per la formulazione commerciale coinvolta):

- **Singola dose tossica**;

NOTA BENE: spesso è difficile quantificare la dose esatta assunta dal bambino e soprattutto nei casi di farmaci potenzialmente letali, è opportuno fare il calcolo come se avessero assunto la maggior quantità possibile!

- Quantità minima per produrre sintomi.

ATTENZIONE:

- Ingestione concomitante di altri farmaci cardioattivi (specialmente beta-bloccanti e calcio antagonisti ad azione centrale);
- Pazienti con anamnesi di problemi cardiaci;
- Pazienti con insufficienza renale.

ESAME OBIETTIVO

1. Seguire la sequenza ABCD per la valutazione clinica e AVPU per lo stato di coscienza.
2. Particolare attenzione all'esame neurologico e cardiologico con valutazione dei parametri vitali.

LABORATORIO + ECG

Da valutare caso per caso a seconda di anamnesi e valutazione clinica ed eventualmente su indicazione del Centro Antiveneni.

1. ECG con 12 derivazioni in caso di alta tossicità, specialmente se da calcio antagonisti o clonidina.
2. Laboratorio: glicemia (prima stick glicemico) soprattutto se da beta-bloccanti (ipoglicemia) o calcio antagonisti (iperglicemia); elettroliti, soprattutto K⁺ in caso di beta-bloccanti (iperkaliemia); emogasanalisi soprattutto se da calcio antagonisti (acidosi metabolica), soprattutto i lattati.

TRATTAMENTO

Qualunque indicazione terapeutica deve essere valutata e concordata con il Centro Antiveneni.

a) Decontaminazione:

- **GASTROLUSI**: raramente utilizzata; effettuata solo su indicazione del Centro Antiveneni;
- **CARBONE VEGETALE ATTIVATO (CVA)**: dovrebbe essere somministrato entro 2-3 ore dall'ingestione; dose iniziale di 0.5 g/kg nei neonati e di **1 g/kg nei bambini**, ripetibile con dose di 0.5 mg/kg ogni 4 ore. Effetti collaterali: stipsi, aspirazione se vomito.

NB: CVA a dosi ripetute solo se farmaco a metabolismo con circolo enteroepatico (es. clonidina) o farmaco a lento rilascio.

b) Terapia sintomatica

- **Bradycardia:** in genere risponde positivamente alla somministrazione di **atropina**.
 - **Ipotensione:** **avviare fluidoterapia con soluzioni isotoniche per aumentare la volemia.**
 - **Bradycardia e/o ipotensione resistenti:**
 - **GLUCAGONE:** la dose standard prevede bolo di 3-10 mg seguita da infusione e.v. di 1-5 mg/h. Solo per bambini con peso inferiore a 25 kg eseguire bolo da 0,15 mg/kg seguito da infusione di 0,05-0,1 mg/kg/h. Rappresenta la terapia standard in caso di intossicazione da beta-bloccanti (prima linea) e da calcioantagonisti (seconda linea).
 - **FARMACI VASOPRESSORI:** epinefrina, dopamina, dobutamina, norepinefrina (da valutare in base al quadro clinico e con la consulenza del centro antiveneni o dei rianimatori).
 - **CALCIO** (cloruro o gluconato): per la prescrizione e l'utilizzo di questi farmaci in caso di intossicazione da calcio-antagonisti, è necessaria sempre la consulenza di rianimatori e centro antiveneni.
 - **INSULINA AD ALTE DOSI E TERAPIA EUGLICEMICA** (terapia di prima linea nell'intossicazione da calcioantagonisti): 1 IU/kg insulina + 0.5 g/kg glucosio e.v. in bolo, poi 0.5-1 IU/kg/h insulina + 0.5 g/kg/h glucosio e.v. in infusione continua.
- NB - Razionale dell'utilizzo di insulina:** Il muscolo cardiaco, quando è in condizioni di stress, necessita di glucosio. L'ipoinsulinemia, causata dai calcioantagonisti che bloccano i canali di calcio di tipo L nelle cellule β -insulari, impedisce l'assorbimento di glucosio da parte del cuore, provocando una forte depressione del miocardio.

c) Terapia specifica

Nell'intossicazione da clonidina, che si presenta in modo simile a quella da oppioidi, il trattamento dei casi gravi di sovradosaggio può beneficiare del **naloxone, a dosaggio di 0,1 mg/kg per e.v. come dose unica**. Il meccanismo di neutralizzazione da parte del naloxone è probabilmente dovuto alla stretta correlazione del recettore alfa-adrenergico, obiettivo della clonidina, con i recettori oppioidi μ , con conseguente sovrapposizione funzionale dei recettori.

BIBLIOGRAFIA

- Olson KR et al., *Calcium channel blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management*. Clin Toxicol (Phila) 2005;43:797-822.
- Hickey CN et al., *Can a Poison Center Overdose Guideline Safely Reduce Pediatric Emergency Department Visits for Unintentional β -Blocker Ingestions?* Am J of Therapeutics. 2012; 19:346-350.
- Balit CR et al., *Unintentional paediatric ingestions of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists*. J Paediatr Child Health 2007;43:686-8.
- Hetterich N et al., *Toxicity Of Antihypertensives In Unintentional Poisoning Of Young Children*. J Emerg Med. 2014 Aug;47(2):155-62.
- Kerns W, *Management of β -Adrenergic Blocker and Calcium Channel Antagonist Toxicity*, Emerg Med Clin N Am 25, 2007; 309-331.
- Ponticello E. et al., *La gestione in emergenza del paziente pediatrico intossicato*, Rivista SIMEUP, Novembre 2017.
- Vitale A. et al., Corona G., Serpico M.P., Vega G.R. *Linea guida clinica per intossicazione ed avvelenamenti*, Rivista di Emergenza e Urgenza Pediatrica 2009;Anno 3, Vol 2.

Revisionata da Dott. **Andrea Missanelli**, Specialista in Tossicologia Medica AOU Careggi - **gennaio 2022**

QUESTA NEWSLETTER NON INTENDE SOSTITUIRE UN PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO, MA SEMPLICEMENTE ESSERE FONTE DI AGGIORNAMENTO E RIFLESSIONE SULL'ARGOMENTO

Vai all'archivio
newsletter
SIMYoung



www.meyer.it/simulazione