

# Intossicazione da paracetamolo

Dott.ssa **Federica Rossi**, Medico Specializzando Università di Firenze  
Dott.ssa **Patrizia Botarelli**, Pediatra Pronto soccorso AOU Meyer



## COSA È IL PARACETAMOLO?

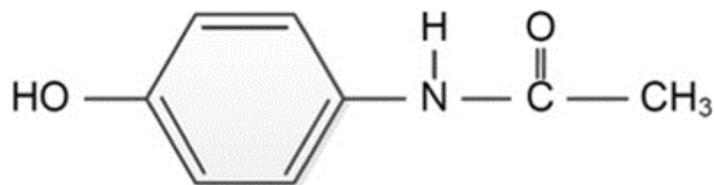
Il paracetamolo (N-acetil-para-amminofenolo o acetaminofene, *vedi figura 1*) è un farmaco largamente utilizzato in età pediatrica. Presenta effetti analgesici/antipiretici simili all'acido acetil-salicilico, ma esercita solo lievi effetti antinfiammatori. Agisce prevalentemente a livello centrale: il suo meccanismo d'azione è dovuto al rapido attraversamento della barriera emato-encefalica e successiva inibizione della sintesi delle prostaglandine a livello cerebrale andando a bloccare la via di COX.

Comunemente assunto per via orale, impiega dai 30 ai 60 minuti per agire a seconda delle diverse formulazioni (gocce/sciropo/comprese). La velocità di assorbimento può essere ridotta dal cibo, in particolar modo se ricco di carboidrati. Per quanto riguarda la via di somministrazione rettale, il tempo di assorbimento è poco prevedibile (può variare dai 108 ai 271 minuti). L'assorbimento del farmaco non sembra differire significativamente tra neonati, bambini più grandi o adulti.

Una volta raggiunto il circolo sistemico, si lega debolmente ed in modo variabile alle proteine plasmatiche (10-20%), presenta basso volume di distribuzione ed ha un'emivita plasmatica di 1-2 ore, prolungata nei neonati, in particolare nei prematuri.

Il metabolismo è prevalentemente epatico mediante processi di glucurono-coniugazione. Una piccola parte subisce una N-idrossilazione tramite la via del citocromo p450 con produzione di un metabolita tossico altamente reattivo, l'N-acetil-para-benzochinoneimina (NAPQI) il quale viene coniugato ed inattivato dal glutathione ridotto (GSH) ed infine eliminato con le urine sotto forma di acido mercapturico.

L'eliminazione renale è una via importante per l'eliminazione del farmaco: la secrezione e il riassorbimento tubulare raggiungono la maturità durante il primo anno di vita eguagliando le capacità adulte.



**Figura 1.** Struttura chimica dell'acetaminofene

<b>DOSAGGI TERAPEUTICI</b>		
<b>PESO</b>	<b>DOSE</b> <i>ripetibile ogni 4-6 ore, max 4 volte/die</i>	<b>DOSE MASSIMA</b> <b>in 24 ore</b>
< 10 Kg	7,5 mg/Kg	30 mg/Kg/die
10-50 Kg	15 mg/Kg	60 mg/Kg/die
> 50 Kg	1 g	4 g

**Tabella 1.** Dosaggi terapeutici del paracetamolo

### SOVRADOSAGGIO-INTOSSICAZIONE

Il paracetamolo in genere è ben tollerato e si associa ad una bassa incidenza di effetti collaterali. Tuttavia, non sono rari i casi di sovradosaggio/intossicazione da paracetamolo osservati presso i Dipartimenti di Emergenza pediatrica: in primo luogo, essendo un farmaco da banco, è di facile accesso alla popolazione senza necessità di prescrizione medica; è un farmaco percepito sicuro dai genitori; sono comuni inoltre gli errori di dosaggio, talvolta a causa della diversa concentrazione delle formulazioni [vedi **sciroppo (24 mg/ml)** vs. **gocce (100 mg/ml)**].

Le ingestioni accidentali sono più comuni nella fascia d'età compresa tra 1 e 5 anni. Nei bambini più grandi l'abuso di farmaci è più spesso associata a tentativi di suicidio.

La maggior parte delle ingestioni, tuttavia, è accidentale, avviene in ambiente domestico e non provoca tossicità o la causa in forma lieve. Solo in una minoranza dei casi è fatale.

In caso di assunzione di una quantità elevata di paracetamolo, si può creare una condizione per cui a livello epatico la quantità di glutazione è insufficiente per la detossificazione da NAPQI il quale può causare una necrosi epatica acuta potenzialmente fatale, necrosi tubulare renale e/o coma ipoglicemico. In particolare, i meccanismi di solfo-glucuronconiugazione epatici si saturano e maggiori quantità di farmaco subiscono la N-idrossilazione con produzione di NAPQI. NAPQI viene coniugato con il glutazione ridotto, metabolizzato ad acido mercaptico ed escreto con le urine. Quando i livelli di glutazione ridotto epatico si esauriscono rapidamente, NAPQI si lega covalentemente alle macromolecole cellulari causando disfunzioni strutturali/enzimatiche/metaboliche. Inoltre la deplezione di GSH intracellulare rende gli epatociti suscettibili allo stress ossidativo e all'apoptosi.

Si definiscono:

### ➔ INTOSSICAZIONE ACUTA

- o dose singola > 150 mg/kg
- o dose singola > 100 mg/kg in pazienti con fattori di rischio (per es. epatopatie, infezioni virali, diabete non controllato, anoressia, utilizzo di altri farmaci).

### ➔ INTOSSICAZIONE CRONICA O DA DOSI SOVRATERAPEUTICHE RIPETUTE

Si tratta di un'assunzione ripetuta nel tempo di dosi superiori a quelle terapeutiche.

- o Per bambini di età > 6 anni:
  - > 200 mg/kg o 10 g nelle precedenti 24 ore;
  - > 150 mg/kg/24 h o 6 g nelle precedenti 48 ore;
  - > 100 mg/kg o > 4 g/die in paziente a rischio (vedi sopra).
- o Per bambini di età < 6 anni:
  - > 200 mg/kg per singolo periodo di 24 ore;
  - > 150 mg/kg/24h nelle precedenti 48 ore;
  - > 100 mg/kg/24 h nelle precedenti 72 ore.

<b>FASE 1 (0,5-24 ore)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Asintomatica</li><li>• Malessere generale, anoressia, nausea, vomito</li><li>• Rialzo delle transaminasi &gt; 16 ore</li></ul>
<b>FASE 2 (24-72 ore)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dolore in ipocondrio destro</li><li>• Rialzo di transaminasi e bilirubina</li><li>• Allungamento PT</li><li>• Possibile alterazione della funzione renale e acidosi</li></ul>
<b>FASE 3 (72-96 ore)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Peggioramento insufficienza epatica, renale e compromissione cardiaca → ittero, ipotensione, tachicardia, aritmie</li><li>• Alterazioni della coagulazione</li><li>• Encefalopatia</li><li>• Exitus</li></ul>
<b>FASE 4 (4-14 giorni)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se il paziente sopravvive → progressiva risoluzione del quadro clinico</li></ul>

**Tabella 2.** Iter clinico evolutivo del paziente con intossicazione da paracetamolo

### DIAGNOSI

- Anamnesi (dose assunta, tipo di formulazione, tempo trascorso dall'assunzione, sintomi dopo l'assunzione, patologie di base, co-assunzione di induttori del citocromo p-450 come antiepilettici o alcool).
- Esame obiettivo.
- Esami di laboratorio: emocromo, ammoniemia, acido lattico, glicemia, elettroliti, funzionalità renale ed epatica, proteine totali, assetto coagulativo (PT, aPTT, INR, fibrinogeno), EGA.
- Dosaggio paracetamolo plasmatico: ci serve per valutare, nell'intossicazione acuta, in base al nomogramma di Rumack-Matthew (vedi figura 2), l'indicazione alla detossificazione con NAC (N-acetilcisteina).

## APPROCCIO AL PAZIENTE (vedi tabella 3)

1. **Valutazione ABCDE** e controllo esami ematici:
  - monitoraggio glicemia, funzionalità epatica e renale, bilancio idrico per eventuale oliguria.
2. **Terapia di supporto** delle funzioni vitali.
3. **Contattare il Centro Antiveneni (CAV) dopo aver raccolto tutte le informazioni** [Who, What, Where, When (Timer), Why].
4. **Decontaminazione gastrica con carbone vegetale attivo** (1 g/kg per os, max 50 gr) da eseguire entro 2 ore dall'ingestione, per diminuire l'assorbimento del 50-90%. **DA NON SOMMINISTRARE** se si pensa di utilizzare antidoti per via orale.
  - Lavanda gastrica entro 2 ore è indicata in caso di ingestione di grosse quantità (> adolescente con ideazione suicidaria) in accordo con il CAV.
5. **Antidoto N-acetil-cisteina** (NAC: Flumucil fiale 300 mg/3 ml; Hidonac flacone 5 gr/25 ml per via endovenosa o orale) → indicato in caso di rischio di danno epatico. Massima efficacia se somministrata entro 8 ore dall'ingestione del paracetamolo: agisce detossificando NAPQI convertendolo in mercapto-coniugati non tossici e cisteina.
6. **Contattare centro trapianti** → insufficienza epatica fulminante è un'indicazione al trapianto se il paziente sviluppa grave epatopatia acuta nonostante terapia con NAC.

## INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CON NAC

1. Ingestione acuta di dose tossica se non possibile dosaggio della paracetamolemia entro 8 ore (dose singola di 150 mg/kg oppure 100 mg/kg in paziente a rischio).
2. Evidenza di danno epatico con aumento di ALT (severa tossicità > 1000 UI/L) indipendentemente dalla paracetamolemia nel sospetto di intossicazione.
3. Livello di paracetamolemia predittivo di danno epatico (vedi nomogramma in caso di intossicazione acuta).
4. Paracetamolemia ai valori superiori di quella terapeutica (> 20 microgr/ml) se intossicazione cronica.

## SCHEMI DI TRATTAMENTO: DUE FASI o TWO BAGS

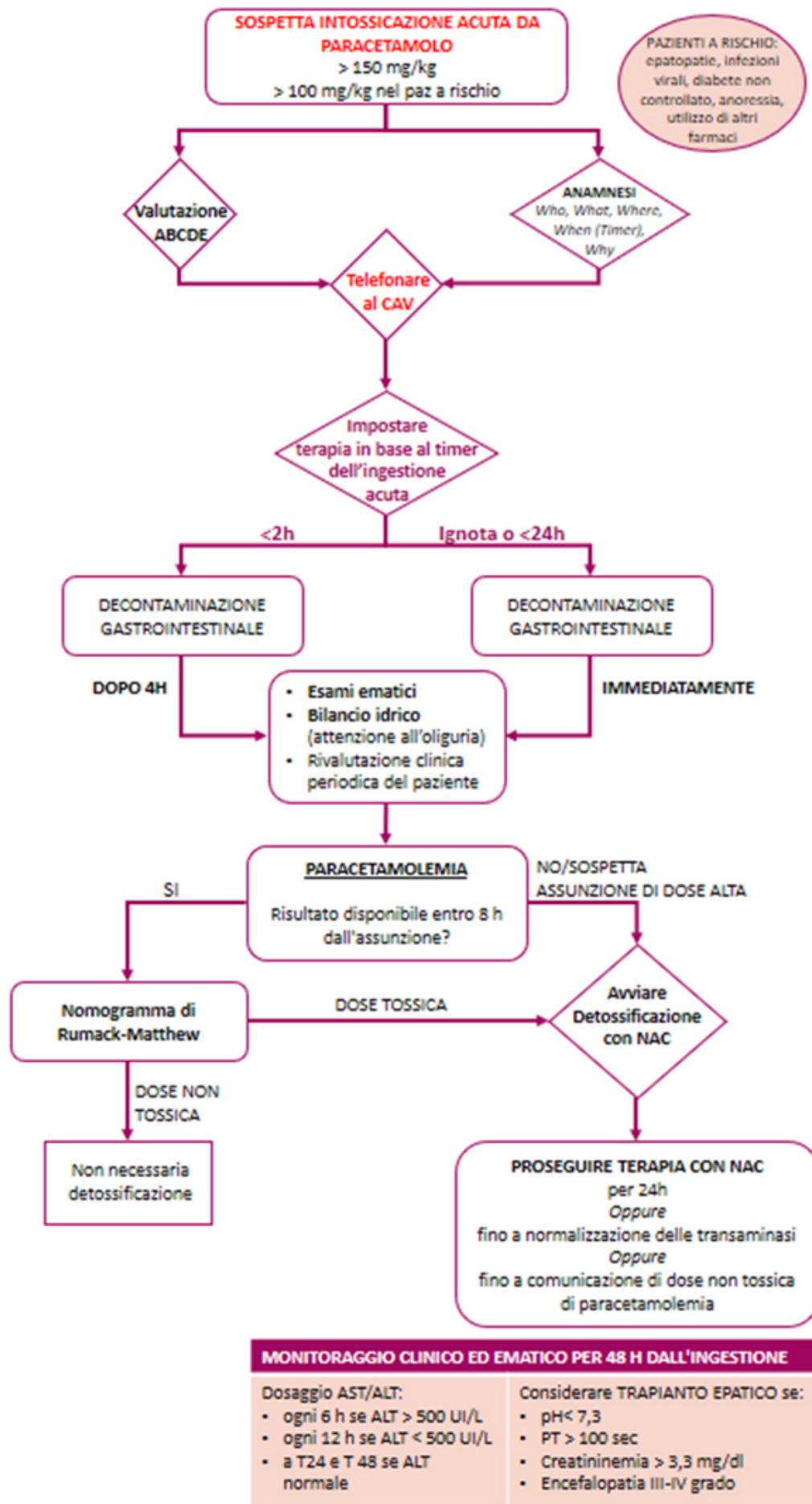
- **PRIMA SACCA:** NAC 200 mg/kg (max 22 g) in 7 ml/kg di SG 5% oppure NaCl 0,9% (max 500 ml) in 4 ore.
- **SECONDA SACCA:** NAC 100 mg/kg (max 11 g) in 14 ml/kg di SG 5% o NaCl 0,9% (max 1000 ml) in 16 ore.
- **INFUSIONI SUCCESSIVE** (fino a riduzione della paracetamolemia < 10 mg/l e ALT < 50 U/l): NAC 150 mg/kg, in 500 ml di SG 5% o NaCl 0,9% ogni 12 ore.

Eventuali variazioni sul dosaggio di NAC o sulla durata della terapia per casi particolari verranno gestiti in base alle indicazioni fornite dal CAV.

**NB** L'infusione deve essere eseguita lentamente per rischio di reazioni anafilattoidi!

## COME PREVENIRE?

1. Per la prevenzione degli avvelenamenti è necessaria l'educazione dei genitori in merito alla custodia sicura dei farmaci e delle sostanze tossiche in ambiente domestico. Consigliare due armadietti distinti per adulto e bambino.
2. Non farsi vedere assumere farmaci (i bambini agiscono per imitazione).
3. Comportamento in caso di bambino che abbia ingerito un veleno:
  - Chiamare subito il centro antiveneni di riferimento (consultabile su internet).
  - Non indurre vomito.
  - Portare la confezione del farmaco in pronto soccorso.



**Tabella 3.** Flowchart sulla gestione del paziente con intossicazione acuta da paracetamolo

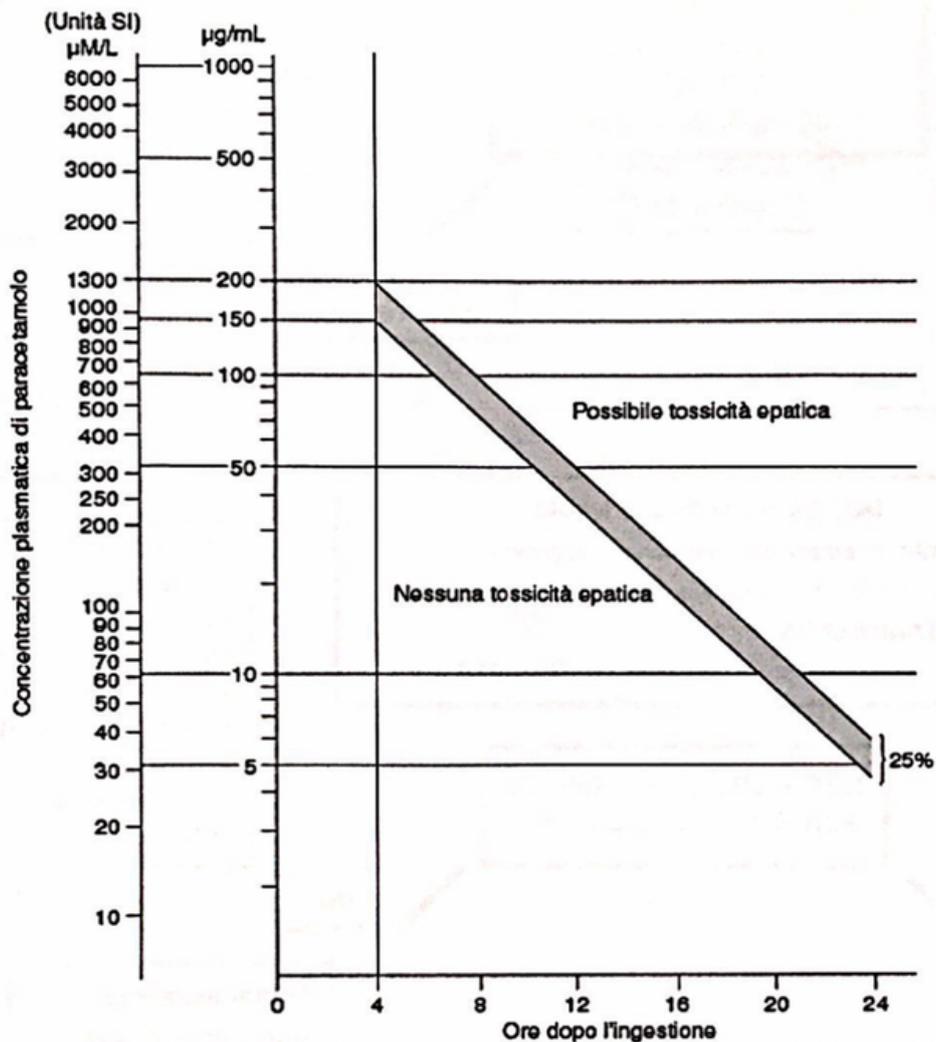


Figura 2. Nomogramma di Rumack-Matthew (Mund ME, 2015)

## BIBLIOGRAFIA

- Marcdante K.J. et al. *Nelson, Manuale di Pediatria, sesta edizione*. Editore: Elsevier. 2012.
- Godman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia. Il manuale*. Editore McGraw-Hill Education, 2012.
- Ponticiello E, et al. *Manuale di Tossicologia clinica per il pediatra*. Editore: Cuzzolin. 2018.
- Chiew AL et al. *Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand*. Med J Aust. 2020 Mar; 212(4):175-183.
- Mund ME, et al. *Paracetamol as a toxic substance for children: aspects of legislation in selected countries*. J Occup Med Toxicol. 2015;10:43.

Revisionata da Dott. **Andrea Missanelli**, Specialista in Tossicologia Medica AOU Careggi - **gennaio 2023**

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

Vai all'archivio  
newsletter  
SIMYoung

