

# Esposizioni a paracetamolo nei bambini: i dati del Centro Antiveleeni di Milano

## Introduzione

Il Centro Antiveleeni (CAV) di Milano fornisce consulenza tossicologica specialistica al pubblico e agli operatori sanitari per la diagnosi, la cura e la prevenzione delle intossicazioni acute, svolgendo la sua attività su tutto il territorio nazionale. Viene garantita assistenza in forma gratuita, tutti i giorni, per 24 ore al giorno. Il medico operatore del CAV, dopo aver richiesto i dati necessari per inquadrare il caso clinico, risponde al quesito clinico tossicologico posto dall'utente durante il contatto telefonico e fornisce le indicazioni terapeutiche adeguate. I dati raccolti nel corso del colloquio telefonico e le terapie consigliate sono registrati su una scheda e poi raccolti in un database dedicato.

Recentemente il CAV di Milano ha avviato un'attività di collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) volta ad una sistematica revisione ed analisi dell'insieme delle consulenze effettuate (circa 50.000 casi, di cui circa il 35% riferiti a farmaci). La principale finalità di questo lavoro è definire un sistema di sorveglianza delle esposizioni ad agenti pericolosi in grado di fornire una base informativa di interesse per approfondimenti e per la pianificazione di interventi in vari ambiti di sanità pubblica, tra cui quello relativo alla sicurezza dei farmaci ed alle reazioni avverse.

Il CAV di Milano riceve ogni anno circa 800 richieste di consulenza per esposizioni a paracetamolo. L'esperienza operativa ha portato i medici del Centro a segnalare che, per questo farmaco, si verifica una frequenza particolarmente elevata di errori terapeutici in età pediatrica, principalmente dovuti ad esposizioni in sovradosaggio.

In questa analisi vengono descritte le principali caratteristiche delle consulenze fornite dal CAV di Milano, nel periodo compreso tra il 1° gennaio e il 28 febbraio 2007, in seguito ad esposizioni a paracetamolo.

## Il paracetamolo

Il paracetamolo è un analgesico-antipiretico ampiamente utilizzato per la terapia del dolore da lieve a moderato e negli stati febbrili. In commercio sono attualmente disponibili numerosi prodotti in varie formulazioni e concentrazioni. Nel trattamento delle sindromi influenzali il paracetamolo può essere associato a simpaticomimetici, salicilati, antistaminici, barbiturici e caffeina. Il paracetamolo viene rapidamente e quasi totalmente assorbito dal tubo gastroenterico e raggiunge un picco di concentrazione plasmatica in 30-60 minuti dalla somministrazione. A dosi terapeutiche esso viene glucuronato nel fegato ed eliminato con le urine. Una piccola frazione del principio attivo viene ossidata dal citocromo P450 con formazione del metabolita n-acetil-p-benzoquinoneimina che viene inattivato tramite coniugazione con il glutatone epatico. A dosi elevate (superiori a 150 mg/kg in un'unica somministrazione, oppure, superiori ai 90 mg/kg nelle 24 ore, per somministrazioni ripetute), aumenta la produzione di questo ultimo metabolita ed il glutatone disponibile può risultare insufficiente a garantirne un'adeguata inattivazione. Il metabolita rimasto libero è in grado di formare legami covalenti con le macromolecole epatiche e causare necrosi. L'eventuale instaurarsi di insufficienza epatica acuta può comportare pericardite, emorragie sotto-endocardiche e necrosi miocardica. Possono instaurarsi anche danni renali con lo stesso meccanismo con cui si

instaura la lesione epatica. L'esposizione in sovradosaggio a paracetamolo può determinare epatite acuta fulminante. Per esposizioni acute, il dosaggio plasmatico del farmaco entro le 4 ore dall'assunzione, permette di prevedere l'evoluzione del quadro clinico. Per concentrazioni plasmatiche inferiori a 120 µg/ml viene escluso il rischio di tossicità. In caso di esposizioni a dosi elevate, la terapia prevede somministrazione di n-acetilcisteina che, attraverso la donazione di gruppi S-H, permette di reintegrare il glutatone a livello del fegato<sup>1-3</sup>.

**“Per questo farmaco, si verifica una frequenza particolarmente elevata di errori terapeutici in età pediatrica”**

## Materiali e metodi

Le informazioni raccolte nel corso della consulenza telefonica, e contestualmente inserite nel database, riguardano le caratteristiche del paziente (sesso, età, peso), le modalità di esposizione (data, motivo, via di esposizione, ambito, durata e frequenza), gli agenti causali (suddivisi nelle due categorie: "farmaci" ed "agenti non farmaceutici" e classificati per prodotto commerciale, principio attivo, tipologia), le manifestazioni di rilevanza clinica (segni, sintomi), gli interventi terapeutici per la gestione del caso.

Questa analisi è stata effettuata estrapolando i casi per i quali è stato consultato il CAV nei mesi di gennaio e febbraio 2007 per esposizioni a paracetamolo da solo o in associazione con altri farmaci (i farmaci nel database sono classificati secondo il codice ATC e pertanto sono stati estratti i casi con esposizioni a farmaci con ATC uguale a N02BE01, N02BE51, N02BE71). Per ogni caso è stata stimata la dose assunta ed è stata analizzata la circostanza di esposizione e gli effetti riportati. Su questa base, ogni caso è stato classificato in termini di esposizione volontaria, per assunzione a scopo auto-

lesivo o per automedicazione incongrua; accidentale, per assunzioni dovute a incapacità di intendere e volere, specificando se in dose terapeutica (inferiore a 15 mg/kg) o in sovradosaggio (15 o più mg/kg), errore terapeutico, specificando se dovuto a sovradosaggio, alla via di somministrazione o alla scadenza del farmaco; reazioni avverse manifestatisi a seguito di assunzione a dosi terapeutiche.

## Risultati

Sono stati rilevati 214 casi di esposizione a farmaci contenenti paracetamolo. Undici di questi casi sono stati esclusi perché riferiti ad assunzione di paracetamolo in dose terapeutica ma associata ad altro farmaco tossicologicamente rilevante (3 casi), oppure perché il motivo della consulenza consisteva nella verifica della correttezza della dose assunta (8 casi). Le richieste di consulenza relative ai 203 casi selezionati sono giunte da privati cittadini per il 33%, da figure sanitarie extraospedaliere per il 14% e da servizi ospedalieri per il 53%.

Le circostanze di esposizione sono risultate accidentali per il 70% dei casi (143), intenzionali per

**Tabella I** – Circostanza dell'esposizione, classi di età e formulazioni del paracetamolo relativi ai casi esaminati dal CAV di Milano nei mesi di gennaio e febbraio 2007.

Circostanza	Totale esposti	Classi di età (anni)					Formulazioni del paracetamolo					
		< 6	6-12	13-19	> 19	Non noto	Confetti Capsule	Gocce	Sciroppo	Supposte	Preparaz. miste	Non noto
<b>Accidentale</b>	<b>143</b>	<b>127</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>22</b>	<b>10</b>	<b>33</b>	<b>48</b>	<b>5</b>	<b>25</b>
Errore terapeutico per sovradosaggio	63	58	4	1	0	0	2	6	3	40	4	8
per scadenza	5	3	0	1	1	0	2	0	1	2	0	0
per via non specificato	4	3	1	0	0	0	0	0	0	2	0	2
<b>Totale categoria</b>	<b>73</b>	<b>64</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>45</b>	<b>4</b>	<b>10</b>
<b>Incapacità intendere</b>												
in sovradosaggio	45	43	1	0	1	0	12	2	21	1	1	8
in dose terapeutica	11	9	2	0	0	0	2	1	3	2	0	3
non specificato	14	11	1	0	1	1	4	1	5	0	0	4
<b>Totale categoria</b>	<b>70</b>	<b>63</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>18</b>	<b>4</b>	<b>29</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>15</b>
<b>Reazione avversa</b>	<b>56</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>42</b>	<b>2</b>	<b>38</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>10</b>
Intenzionale	3	0	1	0	2	0	1	0	0	1	0	1
Non noto	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
<b>Totale</b>	<b>203</b>	<b>127</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>48</b>	<b>3</b>	<b>62</b>	<b>12</b>	<b>33</b>	<b>53</b>	<b>7</b>	<b>36</b>

il 28% (56) e non note per un caso. Inoltre, sono stati identificati tre casi di reazione avversa in corso di terapia (tabella I). I soggetti con età inferiore ai 6 anni (127 casi) hanno rappresentato circa il 63% della casistica generale e circa l'89% dei casi era dovuto ad esposizione accidentale. Il principale motivo riportato per questa ultima modalità di esposizione è stato l'incapacità di intendere e volere (70 casi, pari a circa il 49% delle esposizioni accidentali) seguito dall'errore terapeutico per sovradosaggio (63 casi, pari al 44% delle esposizioni accidentali). Le formulazioni più frequentemente riportate sono state quelle in supposte, con 53 casi totali, di cui 48 dovuti ad esposizione accidentale e, in particolare, ad errore terapeutico per sovradosaggio (40 casi, di cui 38 con età inferiore ai 6 anni). La formulazione in sciroppo è stata riportata per 33 casi, tutti con esposizione ac-

cidentalmente, comprendenti 21 casi dovuti ad incapacità di intendere e volere. Le formulazioni in confetti/comprese/capsule sono state riportate per 62 casi, di cui 38 dovuti ad esposizioni intenzionali. Per la maggior parte dei casi esami-

nati, ovvero 170, non sono stati rilevati, al momento della richiesta di consulenza, segni o sintomi di intossicazione compatibili con l'esposizione. Tuttavia, l'intervento terapeutico è stato indicato per circa il 58% dei casi (117 casi), soprattutto per prevenire l'assorbimento del farmaco (85 casi).

In tabella II sono riportate le principali caratteristiche dei soggetti con esposizione accidentale e manifestazioni cliniche associabili a paracetamolo (7 casi) e reazioni avverse (3 casi). Gli effetti riportati nei casi che hanno interessato la popolazione pediatrica sono stati i seguenti: ipotono, iporeattività, danno epatico e renale nel caso di un bambino di 4 anni con somministrazione ripetuta in sovradosaggio per errore terapeutico di oltre 150 mg/kg in 24 ore della formulazione in sciroppo; ipotermia, per un caso di 3 anni di età, con somministrazione ripetuta di supposte in sovradosaggio, pari a 78 mg/kg in 24 ore di paracetamolo associato a ibuprofene; sopore, nel caso di un bambino di 2 anni, a seguito di assunzione per incapacità di intendere e volere, di clorfenamina e paracetamolo a dose non nota; vomito, per tre casi di 8, 5 e 2 anni di età, esposti a paracetamolo sciroppo, per incapacità di intendere e volere, in dosi rispettivamente non note, di 42 mg/kg e di 154 mg/kg; edema cutaneo localizzato in un caso di 8 anni di età in seguito a somministrazione di supposte da 500 mg di paracetamolo e antinfiammatorio non steroideo.

**“Gran parte delle esposizioni a paracetamolo esaminate è di tipo accidentale”**

**Tabella II** – Principali caratteristiche dei casi con effetti clinici riferibili ad esposizioni accidentali a paracetamolo e a reazioni avverse esaminati dal CAV di Milano nei mesi di gennaio e febbraio 2007.

N.	Età (anni)	Circostanza	Formulazione	Dose stimata (mg/kg/24 h)	Altri farmaci/esposizioni	Manifestazioni cliniche
1	4	Errore terapeutico per sovradosaggio	Sciroppo	165	–	Ipotono, iporeattività; danno epatico; danno renale
2	3	Errore terapeutico per sovradosaggio	Supposte	78	–	Ipotermia
3	30	Errore terapeutico per via di somministrazione	Supposte	Dose terapeutica	–	Pirosi gastrica
4	5	Incapacità con assunzione in sovradosaggio	Sciroppo	42	–	Vomito 1-2 episodi
5	2	Incapacità con assunzione in sovradosaggio	Non nota	154	–	Vomito 1-2 episodi
6	2	Incapacità	Confetti	Non nota	–	Sopore
7	8	Incapacità	Sciroppo	Non nota	Acido acetilsalicilico	Vomito 1-2 episodi
8	8	Reazione avversa	Supposte	Dose terapeutica	Morniflumato	Edema cutaneo localizzato
9	38	Reazione avversa	Confetti	Dose terapeutica	Succo di arancia	Edema cutaneo diffuso; altri sintomi orofaringei
10	39	Reazione avversa	non nota	Dose terapeutica	Levofloxacina	Allucinazioni

## Commenti

Indagini condotte in altri Paesi hanno evidenziato come l'uso ampiamente diffuso di paracetamolo possa comportare una elevata frequenza di esposizioni accidentali pericolose in soggetti età pediatrica<sup>2,4-6</sup>.

In accordo con quanto riportato in letteratura, questa analisi del CAV di Milano ha mostrato che gran parte delle esposizioni a paracetamolo esaminate sono di tipo accidentale e coinvolgono soggetti con età inferiore ai 6 anni. Inoltre, tra i casi con età inferiore ai 6 anni, circa il 46% delle esposizioni è dovuto ad errore terapeutico per sovradosaggio, verificatosi principalmente a seguito di somministrazione di formulazioni in supposte.

Al momento, non risulta possibile confrontare queste osservazioni con quanto rilevato per l'insieme della casistica da farmaci presa in esame nello stesso periodo (circa 3600 casi) perché in corso di revisione.

Tuttavia, un confronto orientativo è stato effettuato utilizzando i dati relativi al 2004 (circa 11.000 casi): risulta che circa il 36% delle esposizioni è di tipo accidentale, i soggetti con età inferiore ai 6 anni costituiscono il 26% delle esposizioni totali ed il 71% di quelle accidentali, e l'errore terapeutico per sovradosaggio è causa di esposizione per il 12% dei casi con età inferiore ai 6 anni<sup>7</sup>.

I dati presentati in questo rapporto, sebbene limitati, forniscono un esempio del tipo di informazione e delle opportunità di approfondimenti

## Box

### PARACETAMOLO E UTILIZZO WRONG LABEL


Se da una parte l'analisi del CAV di Milano evidenzia che gran parte delle esposizioni a paracetamolo inerenti soggetti in età pediatrica è dovuta ad errore terapeutico per sovradosaggio di tipo accidentale, dall'altra alcuni studi sottolineano che molto spesso l'utilizzo del paracetamolo è erraneo e viene somministrato, seguendo le indicazioni del foglietto illustrativo, ad un dosaggio inferiore a quello formalmente raccomandato. Uno studio realizzato presso l'Istituto per l'Infanzia Burlo Garofolo di Trieste<sup>12</sup> è stato svolto con l'obiettivo di valutare per tre principi attivi largamente utilizzati nella pratica ambulatoriale ed ospedaliera (paracetamolo, salbutamolo e amoxicillina) i dosaggi indicati nei foglietti illustrativi rispetto a quelli riportati nei prontuari pediatrici, italiano<sup>13</sup> ed inglese<sup>14</sup>, e alle evidenze che si ricavano dalle linee-guida, cercando di definire il loro uso razionale a fronte del profilo di rischio-beneficio.

L'utilizzo del paracetamolo viene definito dagli autori, in circostanze ricorrenti nella pratica clinica in pediatria, come "wrong label", ovvero "erraneo" in quanto somministrato, ad esempio, quando le indicazioni del foglietto illustrativo, ad un do-

saggio inferiore a quello formalmente raccomandato. Molti sono i casi in cui, ad esempio, la madre telefona al pediatra perché il figlio ha la febbre che non è scesa con l'uso del paracetamolo e alla richiesta del medico su quanto farmaco è stato somministrato e quanto pesa il bambino, risulta che spesso la dose utilizzata (secondo le indicazioni del foglietto illustrativo) è più bassa di quella efficace e comunemente consigliata (10-15 mg/kg/dose)<sup>15</sup>. Nel foglietto illustrativo si consiglia infatti in bambini al di sotto di un anno una dose di 2,5 ml corrispondente a 60 mg di prodotto: tale quantità è sicuramente adeguata per un bambino di peso compreso fra 4 e 6 kg, ma non lo è di certo per un bambino di 10 Kg. La tendenza ad utilizzare bassi dosaggi di paracetamolo è connessa al timore del suo ben noto effetto epatotossico dose-dipendente. Tuttavia in assenza di patologie epatiche la finestra terapeutica del farmaco è discretamente ampia. Gli autori valutano anche l'associazione paracetamolo e codeina, utilizzata nel trattamento del dolore da moderato a grave. Le dosi dimostrate come efficaci in età pediatrica sono di 10-20 mg/kg/dose per il paracetamolo e

0,5-1 mg/kg/dose per la codeina<sup>15</sup>. Le specialità disponibili in commercio differiscono in termini di formulazioni, posologia e composizione, oltre che per limiti di età. In particolare la dose riportata nel foglietto illustrativo dell'associazione rettale paracetamolo-codeina risulta significativamente sottodosata. Ne deriva che il rischio che si corre è quello di un dosaggio inappropriato in base al peso del bambino, spesso inferiore a quello raccomandato.

Gli autori concludono sottolineando la necessità di revisione delle licenze di utilizzo corrente dei farmaci ad oggi in commercio, non aggiornate rispetto a quelle che sono le evidenze prodotte in studi clinici e formali raccomandazioni per un uso razionale del farmaco in età pediatrica. Il nuovo Regolamento europeo sui farmaci pediatrici<sup>16</sup> potrà, secondo gli autori, portare a miglioramenti favorendo la commercializzazione dei farmaci destinati ai bambini e garantendone un corretto utilizzo. Sottolineano tuttavia l'esigenza di una definizione precisa dei reali bisogni clinici della pediatria, monitorabili attraverso sorveglianze e valutazioni prospettiche a partire da specifici quesiti.

che possono derivare da una sistematica analisi dei dati raccolti dai CAV. La rilevanza di questa fonte informativa è stata ampiamente considerata negli Stati Uniti, dove, già a partire dai primi anni '80, è stato avviato un sistema di sorveglianza delle esposizioni pericolose sia di tipo farmacologico che non farmacologico (Toxic Exposure Surveillance System - TESS) basato sui CAV<sup>8,9</sup>. I casi umani rilevati da questo sistema, pari a circa 2,5 milioni segnalati da 62 CAV nel 2005<sup>10</sup>, sono oggetto di un dettagliato rapporto annuale e costituiscono una base informativa di fondamentale importanza per chi si occupa di sanità pubblica e sistemi di sorveglianza dedicati a problematiche specifiche. In Italia, i CAV utilizzano attualmente modalità di rilevazione e gestione dei dati eterogenee tra loro e tale situazione rende problematica un'analisi integrata dei dati. In considerazione di questi aspetti, l'attività di collaborazione avviata tra l'ISS e il CAV di Milano, cui perviene circa il 60% dell'insieme delle richieste di consulenza sottoposte ai CAV<sup>11</sup>, si propone come modello di riferimento per procedere ad una standardizzazione delle modalità di raccolta dati e per l'avvio di un sistema di sorveglianza analogo a quello attivo negli Stati Uniti. 

#### Bibliografia

1. Bozza-Marrubini M, Ghezzi-Laurenzi R, Uccelli P. Intossicazioni acute: meccanismi, diagnosi e terapia. Organizzazione Editoriale Medico Farmaceutica. Edizioni Milano 1987; 593-8.
2. Rowden AK, Norvel J, Eldridge DL, Kirk MA. Acetaminophen poisoning. Clin Lab Med 2006; 26: 49-65.
3. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, et al. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol 2006; 44: 1-18.
4. Jonville AP, Autret E, Majzoub S, Furet Y, Ernouf D, Betreau M. Epidemiology of pediatric paracetamol poisoning. J toxicol Clin Exp 1990; 10: 21-5.
5. Mahadenevan SD, McKiernan PJ, Kelly DA. Paracetamol induced hepatotoxicity. Arch Dis Child 2006; 91: 598-603.
6. Angalakuti MV, Coley KC, Krenzelok EP. Children's acetaminophen exposures reported to a regional poison control center. Am J Health Syst Pharm 2006; 63: 323-6.
7. Davanzo F, Settimi L, Carbone P, et al. Esposizioni a farmaci ed a sostanze di abuso prese in esame dal Centro Antiveneni di Milano nel 2004. Rapporti ISTISAN 2007; (in stampa).
8. Litovitz TL. The TESS database. Use in product safety assessment. Drug Safety 1998; 18: 9-19.
9. Watson AW, Litovitz TL, Bedson MG, et al. The Toxic Exposure Surveillance System (TESS): risk assessment and real-time toxicovigilance across United States poison centers. Toxicol Appl Pharmacol 2005; 207: S604-S10.
10. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, et al. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Clin Toxicol 2006; 44: 803-932.
11. Mucci N, Alessi M, Binetti R, Magliocchi MG. Profilo delle intossicazioni acute in Italia. Analisi dei dati registrati dai Centri Antiveneni. Ann Ist Super Sanità 2006, 42: 268-76.
12. L'Erario I, Di Benedetto A, Norbedo S, Barbi E, Marchetti F. Farmaci e utilizzo "wrong-label" in pediatria. Medico e Bambino 2007; (in stampa).
13. Ministero della Salute. Guida all'uso dei farmaci per i bambini. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, 2003.
14. BNF for Children. London: BMJ Publishing Group, 2005.
15. Marchetti F, Bua J, Maschio M, Barbi E. Il trattamento sintomatico della febbre e del dolore nella pratica ambulatoriale. Medico e Bambino 2004; 24: 47-54.
16. Regolamento CE N.190/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006. [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/it/oj/2006/l\\_378/l\\_37820061227it00010019.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/it/oj/2006/l_378/l_37820061227it00010019.pdf) (accesso verificato l'8/5/07).

F. Davanzo<sup>1</sup>, L. Settimi<sup>2</sup>, F. Sesana<sup>1</sup>, P. Carbone<sup>2</sup>, M. Bissoli<sup>1</sup>, M. Ferruzzi<sup>1</sup>, R. Borghini<sup>1</sup>, T. Giarratana<sup>1</sup>, A. Travaglia<sup>1</sup>, F. Assisi<sup>1</sup>, P. Moro<sup>1</sup>, S. Manfrè<sup>1</sup>, P. Severgnini<sup>3</sup>, I. Rebutti<sup>1</sup>, A. Pirina<sup>1</sup>, T. Della Puppa<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centro Antiveneni di Milano, A.O. Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano

<sup>2</sup>Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione alla Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>3</sup>Università degli Studi dell'Insubria, Dipartimento Ambiente, Salute, Sicurezza. Varese