

INTOSSICAZIONI ACUTE

Intossicazioni acute da FANS

- Larga diffusione.
- Acquisto senza prescrizione.
- Veleni lesionali.
- Prodotti compositi
 - con oppioidi (codeina), anti-istaminici, simpaticomimetici (efedrina), caffeina, sedativi (bdz).
- Da esaminare: **paracetamolo**, **aspirina**, **ibuprofene**.

Intossicazione acuta da PARACETAMOLO

Eziologia

- Paracetamolo: analgesico-antipiretico con debole attività anti-infiammatoria.
- Preparazioni composite (cefalee).

Patogenesi: farmaco-cinetica

- Assorbimento
 - rapido e completo per os
 - picco plasmatico in 30-60 minuti
- Distribuzione
 - uniforme
 - legame alle proteine plasmatiche variabile (20-50% nelle intossicazioni)

Patogenesi: farmaco-cinetica

● **Metabolismo**

- epatico, principalmente glucuronato (40-60%) e solfato (30-50%)
- una piccola quantità viene metabolizzata dalle ossidasi a funzione mista (CYP 2E1, 1A2, fegato e rene) in N-acetil-p-benzochinoneimina (NABQI)
- il NABQI viene inattivato dal glutatione
- il composto inattivato viene coniugato con acido mercapturico e si ritrova in questa forma nelle urine

• **Eliminazione**

- urinaria
- 1-5% immodificato (10-15% immodificato nelle intossicazioni)

Metabolismo del paracetamolo

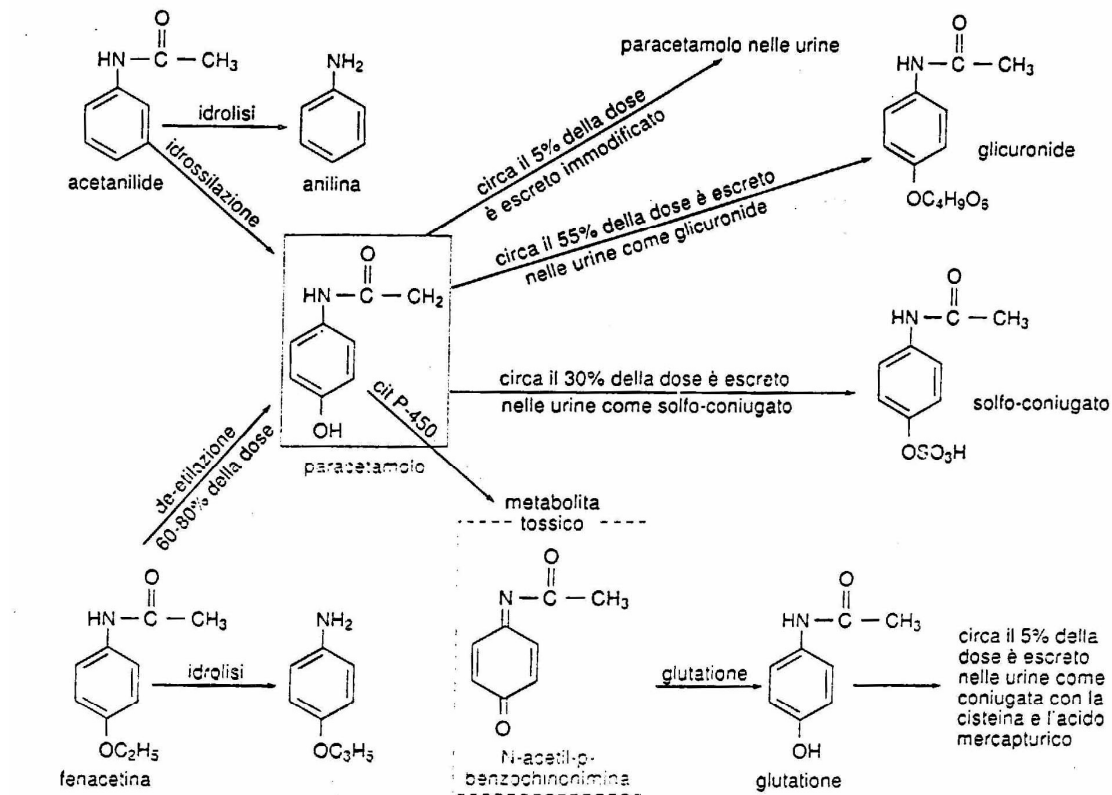


Fig. 31.4. Detossificazione del paracetamolo. L'azione epatotossica del paracetamolo (che può anche derivare da de-etilazione della fenacetina) è legata alla sua attivazione a radicale libero da parte delle monoossigenasi epatiche. Alle dosi terapeutiche, il paracetamolo è prevalentemente metabolizzato dagli enzimi della fase II in glicuronide o in solfato; solo una piccola parte è metabolizzata dagli enzimi della fase I in un composto intermedio (acetil-benzochinonimina) avente le caratteristiche di radicale libero e prontamente neutralizzato dal glutatone.

Patogenesi: meccanismo dell' azione tossica

- Esaurimento delle scorte di glutathione (<30%)
- Formazione di addotti tissutali
- Necrosi
 - centrolobulare epatica
 - tubulare renale

Sintomatologia

Per ingestione di dose <150 mg/kg (<20 cpr)

- astenia, nausea
- sensorio confuso, agitazione, sonnolenza (farmaci associati)

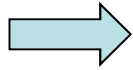
Sintomatologia

Per ingestione di dose >150 mg/kg

3 Fasi

- Fase 1 (1-24 ore)
 - nausea, vomito, anoressia, malessere generale
 - oliguria
- Fase 2
 - miglioramento
 - dolenzia epatica



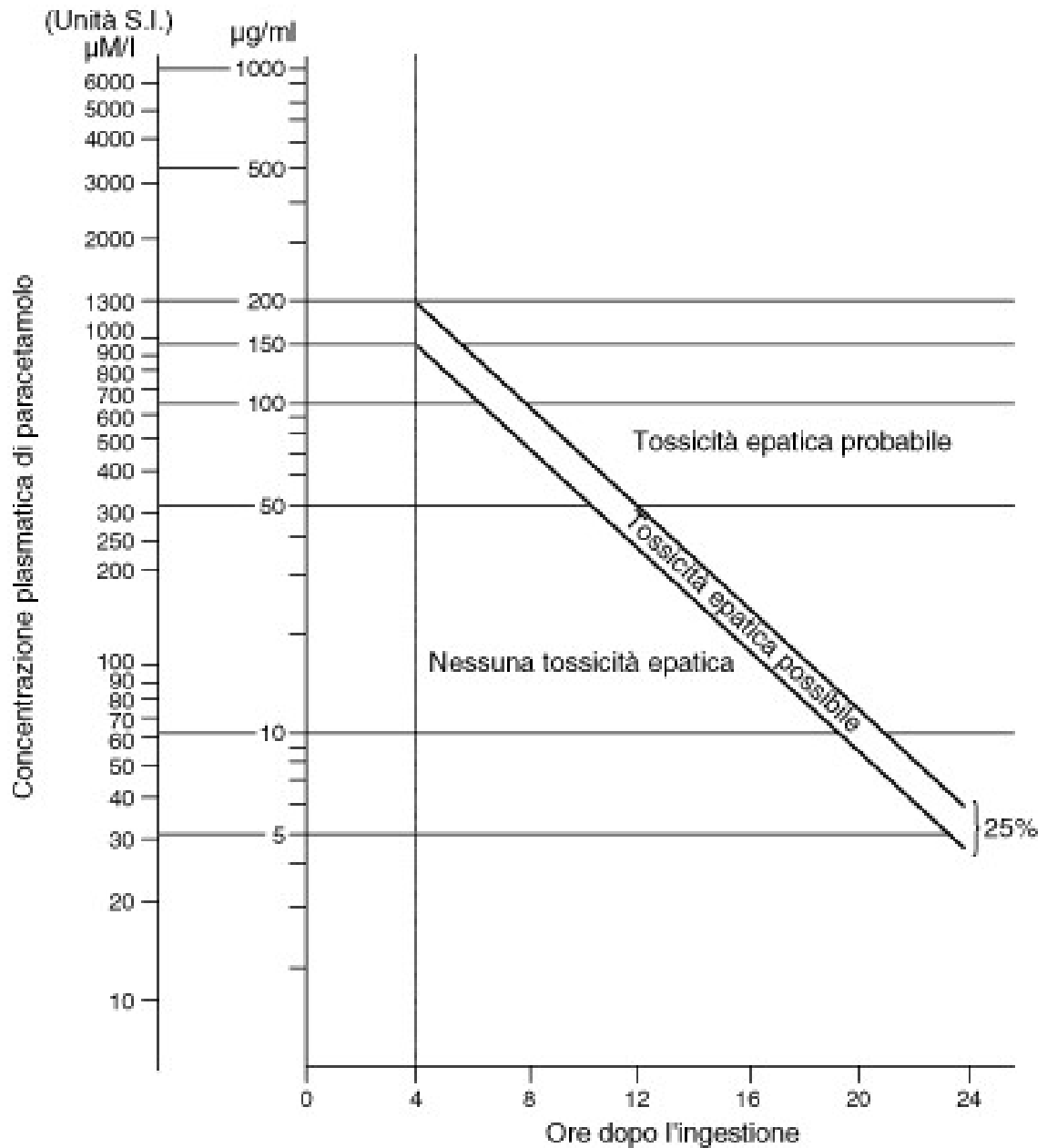


- Fase 3 (a partire da 2-3 giorni)
 - insufficienza epatica (picco transaminasi in 3-5 g):
 - coma epatico
 - coagulazione intravasale disseminata (CID)
 - ipoglicemia
 - Insufficienza renale:
 - anuria
 - acidosi metabolica
 - aritmie cardiache
 - possibile morte in 3-10 g

Laboratorio/Monitoraggio

- Misura dei livelli plasmatici di paracetamolo (**nomogramma di Rumack-Matthew**). Ripetere il dosaggio dopo 4 h se il primo ricade nella zona di possibile tossicità (e attenzione ai preparati a rilascio controllato).

Nomogramma di Rumack-Matthew



Laboratorio/Monitoraggio

- Misura dei livelli plasmatici di paracetamolo (**nomogramma di Rumack-Matthew**). Ripetere il dosaggio dopo 4 h se il primo ricade nella zona di possibile tossicità (e attenzione ai preparati a rilascio controllato).
- Seguire la funzione epatica (transaminasi, bilirubina).
- Se si osservano alterazioni epatiche, seguire la funzione renale (azotemia, creatininemia), coagulativa (tempo di protrombina), pancreaticata (amilasi) e cardiaca (ECG).

Terapia

Ingestione di meno di 150 mg/kg

- emesi provocata (apomorfina, sciroppo di ipecacuana nei bambini)
- gastrolusi con carbone attivo e catartici (nelle prime 2 ore)

Ingestione di più di 150 mg/kg

- emesi provocata e gastrolusi (nelle prime 4 ore)
- poco utile il carbone attivo (quantità di tossico troppo elevata)
- antidoto **N-acetil-cisteina** (sostituto/induttore del glutatione):
inizio entro 8 h; dose di attacco 140 mg/kg os (ev se c'è vomito),
poi 70 mg/kg ogni 4 h per 3 g
- trapianto di fegato se l'insufficienza epatica è massiva

Intossicazione acuta da SALICILATI

Eziologia

- Acido salicilico, acido acetilsalicilico, acetilsalicilato di lisina, metilsalicilato: analgesici, antipiretici e anti-infiammatori.
- Preparazioni composite (cefalee e raffreddori).
- Possibile l'intossicazione per via orale, rettale, e.v., percutanea.

Patogenesi: farmaco-cinetica

- Assorbimento
 - rapido e completo per os
 - picco plasmatico in 30-60 minuti (in 2 ore nelle intossicazioni)
 - scarsa solubilità (residui nello stomaco anche a 6-8 ore)
 - preparati ritardo
- Distribuzione
 - ampia
 - legame alle proteine plasmatiche elevato

Patogenesi: farmaco-cinetica

- **Metabolismo**
 - ad acido salicilico (poi coniugato con glicina o acido glicuronico)
 - saturabilità
- **Eliminazione**
 - urinaria
 - pH-dipendente (molto acido salicilico immodificato nelle intossicazioni)

Patogenesi: meccanismo dell'azione tossica

- Azione emetica
 - da irritazione gastrica ed effetto emetico centrale
→ **disidratazione**
- Alcalosi respiratoria
 - stimolazione dei centri respiratori diretta e indiretta (aumento della produzione di CO₂ e consumo di O₂ nei muscoli da **disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa**) → dissipazione dell'energia come calore → ipertermia e sudorazione
→ **disidratazione**

Patogenesi: meccanismo dell'azione tossica

- Compenso renale dell'alcalosi respiratoria
 - perdita di bicarbonati, Na⁺, K⁺ e acqua → **disidratazione**
- Acidosi metabolica
 - da perdita di bicarbonato, disidratazione, **inibizione del ciclo di Krebs** (con accumulo di acido lattico e piruvico) → **accumulo di acido salicilico nei tessuti**
- Alterazioni della glicemia
 - da disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa
- Complicazioni cardiocircolatorie
 - da acidosi metabolica, disidratazione, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico
 - possibile insufficienza renale

Sintomatologia

Dose letale nell'adulto: 0.4 g/kg (<50 cpr)

- bruciore gastrico, nausea, vomito
- iperpiressia, sudorazione, acufeni, tremori
- alcalosi respiratoria, poi acidosi metabolica (precoce nei bambini) → facilitazione dell'ingresso dei salicilati nei tessuti
- effetti sul SNC: agitazione, delirio, stupore, coma, convulsioni
- possibili emorragie
- arresto cardio-circolatorio o edema polmonare → morte

Laboratorio/Monitoraggio

- Misura dei livelli plasmatici di acido salicilico
(nomogramma di Done – poco predittivo)
- Seguire elettroliti e glucosio

Terapia

- Ospedalizzazione
- Emesi provocata (apomorfina, sciroppo di ipecapuana nei bambini)
- Gastrolusi con carbone attivo + catartici (nelle prime 24 ore)
- Diuresi forzata alcalina (se non c'è alcalosi respiratoria)
- Emodialisi (nei casi più gravi)
- Terapia sintomatica
 - reidratazione
 - correzione acidosi: bicarbonato e.v.
 - correzione ipoglicemia e alterazioni elettrolitiche
 - febbre: raffreddamento (NO FANS)
 - coma: rianimazione respiratoria
 - convulsioni: diazepam

Intossicazione acuta da IBUPROFENE

Eziologia

- Ibuprofene: analgesico, antipiretico e anti-infiammatorio.

Patogenesi: farmaco-cinetica

- Assorbimento
 - rapido e completo per os
 - picco plasmatico in 60-90 minuti
- Distribuzione
 - legame alle proteine plasmatiche elevato
- Metabolismo
 - epatico
- Eliminazione
 - urinaria (metaboliti e coniugati; 1% non modificato)
 - biliare (circolo enteroepatico)
 - emivita 2 ore

Sintomatologia

- dolore epigastrico
- nausea, vomito, diarrea
- vista offuscata, nistagmo, sordità transitoria
- letargia, vertigine, cefalea (30%)
- raramente: insufficienza renale, acidosi metabolica, convulsioni
- sonnolenza, atassia, coma (possibili insufficienza respiratoria)

NB: raro il coinvolgimento epatico

NB: la maggior parte delle intossicazioni sono asintomatiche o con sintomatologia blanda

Laboratorio/Monitoraggio

- Misura dei livelli plasmatici di ibuprofene
(nomogramma – poco utile, difficile da ottenere)
- Seguire la funzione renale e respiratoria

Terapia

- Emetici
- Gastrolusi con carbone attivo + catartici (nelle prime 4 ore)
- Carbone attivo per 24 ore (prevenzione del circolo enteroepatico)
- Sintomatici

NB: nella maggior parte dei casi basta tenere il paziente in osservazione per 4 ore!

Intossicazione acuta da BENZODIAZEPINE

Eziologia

- Benzodiazepine
 - alcune migliaia di sostanze sintetizzate
 - alcune centinaia testate per potenzialità terapeutiche
 - alcune decine nell'uso clinico
- Larga diffusione
- Una delle più frequenti cause di intossicazioni da farmaci
 - accidentale
 - a scopo suicida (pseudo-suicidio)
 - con intenti criminosi (furto)
- Scarsa pericolosità

Patogenesi: farmaco-cinetica

- Assorbimento
 - buono per os, e.v.; irregolare i.m.
- Distribuzione
 - legame alle proteine plasmatiche variabile (in genere elevato: 80-85%)
 - Vd elevato (liposolubilità)
- Metabolismo
 - sistema microsomiale epatico (induttori)
 - numerosi metaboliti attivi (con T/2 variabili)
- Eliminazione
 - biliare (circolo enteroepatico)
 - urinaria
 - emivita variabile (classificazione basata sulla durata d'azione!)

Patogenesi: farmaco-cinetica

- Implicazioni tossicologiche
 - persistenza degli effetti farmacologici dopo la risoluzione del quadro tossico da sovradosaggio
 - difficoltà a monitorare il sovradosaggio sulla base dei livelli plasmatici della sostanza assunta

Patogenesi: meccanismo dell'azione tossica

- Modulazione allosterica del recettore GABA_A (recettore-canale pentamerico permeabile al cloro)
- Potenziamento dell'effetto del GABA per facilitazione del legame con il recettore (aumento frequenza di apertura del canale)
- Effetto altamente selettivo
 - NON interazione con recettori GABA_B
 - NON altre azioni significative (es. inibizione del reuptake dell'adenosina, inibizione dei Ca²⁺ canali, inibizione dei Na⁺ canali)

Patogenesi: meccanismo dell'azione tossica

- A dosi tossiche, il profilo d'azione non cambia
- Implicazioni tossicologiche
 - alto indice terapeutico
 - intossicazioni non mortali anche a dosi 200-400 volte sopra la dose terapeutica (sono modulatori!)
 - letali solo le intossicazioni miste (es. con altri neurodepressivi)

Sintomatologia

- Coma (mai profondo)
 - paziente sonnolento ma risvegliabile con stimoli dolorosi o acustici intensi
- Funzioni vegetative ben conservate
 - respiro e circolo nella norma (riportati casi di arresto respiratorio con BDZ ad azione breve –triazolam, alprazolam, midazolam– e Z-compounds –zolpidem–)
 - riflessi vegetativi (es. pupillare, corneale) conservati
- Profondo ipotono muscolare
 - riflessi osteo-tendinei ridotti o assenti
 - movimenti spontanei rari

Terapia

NB: risoluzione spontanea entro 24-48 ore nella maggior parte dei casi

- Gastrolusi con carbone attivo + catartici
 - solo se la dose assunta è almeno 30 volte superiore a quella terapeutica
- Flumazenil 0.2 mg/kg ripetuti (fino a 3 mg)
 - un antagonista delle benzodiazepine
 - da usare solo nei casi gravi (rischio epilessia)
- Rianimazione respiratoria
 - quando (raramente) richiesta