

Intossicazione da paracetamolo acuta

Stato febbraio 2024

K. Faber, C. Reichert, Ch. Rauber-Lüthy, C. Degrandi

ATTENZIONE (dal 01.02.2024):**Protocollo a 2 sacche con NAC** (vedere la tabella posologica in appendice).*Paracetamolo (syn. acetaminofene, APAP)***Note introduttive:**

- Queste raccomandazioni non sono valide nel caso di esposizione ripetuta.
- Tox Info Suisse ha bisogno del rapporto medico di decorso clinico affine di potere costantemente migliorare la qualità delle proprie raccomandazioni.

Indice

- A Metabolismo e decorso clinico
- B Diagnostica
- C Terapia
 - C.1 Carbone attivo
 - C.2 N-acetilcisteina (NAC)
 - a) assunzione di paracetamolo <8h
 - b) assunzione di paracetamolo 8-24h fa
 - c) assunzione di paracetamolo 24-36h fa
 - d) assunzione di paracetamolo >36h
 - C.3 Procedere al termine del protocollo di trattamento
- D Protocollo di trattamento con NAC
- E Effetti e effetti collaterali di NAC
- F Fattori di rischio e prognosi

Bibliografia

Tabella dei dosaggi per Fluimucil® 20%*

Nomogramma di Rumack-Matthew

A. Metabolismo e decorso clinico

Metabolismo:

Il paracetamolo viene metabolizzato prevalentemente nel fegato tramite coniugazione con l'acido glucuronico e il solfato. Una via metabolica secondaria avviene tramite citocromo P450 (soprattutto CYP2E1) in cui viene formato un metabolita reattivo (N-acetil-p-benzochinonimine,



NAPQI) che è la causa principale della tossicità del paracetamolo. Quest'ultimo viene inattivato nel fegato per mezzo il glutatone come donatore di gruppo SH. Un danno epatico risorge nel caso in cui la concentrazione di glutatone disponibile è insufficiente oppure se le riserve di glutatone nel fegato sono esaurite.

Decorso clinico (3 fasi):

Dopo una fase iniziale tipicamente oligo sintomatica con malessere generale e sintomi gastrointestinali, circa 20 ore dopo l'esposizione i valori delle transaminasi e la bilirubina incominciano ad aumentare in concomitanza ad una sensazione soggettiva di miglioramento. Dopo 3-4 giorni si manifestano clinicamente un'insufficienza epatica acuta ed eventualmente un'insufficienza renale. In rari casi si osserva un'insufficienza renale isolata e reversibile. Vengono particolarmente temute un'insufficienza epatica fulminante con un aumento dei valori delle transaminasi (1000 - 10000 U/l), compromissione della sintesi epatica (aumento dell'INR), acidosi e encefalopatia epatica. In caso di sovradosaggio massiccio, possono risorgere primariamente uno stato di coma o un'acidosi.

B. Diagnostica

- 1) Determinazione del tasso del paracetamolo non prima di 4 ore dopo l'assunzione (in caso di determinazione precoce del tasso, i risultati non sono interpretabili poiché la fase di riassorbimento non è terminata).

Attenzione: Per interpretare correttamente il nomogramma, bisogna conoscere il momento esatto dell'assunzione. Nel caso di tassi vicini alla *treatment line*, un'incertezza di ± 1 ora può modificare la decisione terapeutica.

- 2) Le transaminasi, INR e creatinina come valori di partenza, controlli durante il decorso.
- 3) In caso tali valori siano fuori dalla norma, determinare inoltre: gasometria, controllo dei parametri di sintesi epatica (fattore V, VII).

C. Terapia

Le misure più importanti per evitare un'epatotossicità sono una terapia antidotale con N-acetilcisteina (NAC, protocollo a 2 sacche, 20h) e, se non vi sono controindicazioni, una decontaminazione gastrointestinale tramite carbone attivo. Nella maggior parte dei casi è utile determinare il tasso del paracetamolo per decidere di continuare o interrompere la terapia.

Eccezioni

Nei casi seguenti, si raccomanda in ogni caso una valutazione individuale dalla parte di Tox Info Suisse, può essere necessario adattare il procedere:

- Se la dose di paracetamolo riferita durante l'anamnesi contrasta con il tasso plasmatico misurato (ovvero si trova in modo inatteso al di sotto della *treatment line*).
- Dose importante di paracetamolo
- Sovradosaggio di paracetamolo a rilascio protratto
- Sovradosaggio simultaneo di sostanze che compromettono la motilità gastrointestinale (oppiacei, anticolinergici)
- Poli-intossicazione da farmaci che possono portare alla formazione di un bezoario (ad es. quetiapina)
- Poli-intossicazione dopo l'assunzione di un grosso quantitativo di compresse



C.1 Carbone attivo

Se il paziente si presenta entro 1-2 ore dopo l'assunzione bisogna somministrare una dose unica di carbone attivo (1-2 g/kg) per os (= per orale) se non vi sono controindicazioni.

C.2 N-acetilcisteina (NAC)

Nomogramma di Rumack-Matthew, vedi allegato.

a) Assunzione di paracetamolo <8h fa

Determinazione del tasso plasmatico del paracetamolo non prima di 4 ore dopo l'assunzione. Se il tasso è al di sotto della *treatment line* e il momento esatto della assunzione è conosciuto, non è necessaria la terapia. Se il tasso non può essere determinato rapidamente (ovvero <8h dopo l'assunzione), bisogna iniziare la terapia antidotale con NAC (protocollo a 2 sacche, 20h). La terapia può essere interrotta se il tasso non è oltre il limite di tossicità.

Attenzione: Per interpretare correttamente il nomogramma, bisogna conoscere il momento esatto dell'assunzione.

Altre misure di decontaminazione possibili:

- Nel caso di assunzione di una dose massiccia, valutare asportazione endoscopica di eventuali residui di compresse entro 4 ore dall'assunzione. Somministrare dosi ripetute di carbone attivo (se non sussiste un rischio di bronco-aspirazione) nel caso di assunzione di compresse a rilascio protratto oppure o somministrare una dose unica di carbone attivo fino a 4 ore dopo un sovradosaggio con dosi massicce.

b) Assunzione di paracetamolo 8-24h fa:

In ogni caso si consiglia comunque di iniziare la terapia antidotale con (protocollo a 2 sacche, 20h) e di determinare il tasso di paracetamolo e i valori delle transaminasi. Se il tasso del paracetamolo è al di sotto della *treatment line* e i valori delle transaminasi <2x il limite superiore della norma, la terapia può essere interrotta.

Attenzione: Per interpretare correttamente il nomogramma, bisogna conoscere il momento esatto dell'assunzione.

c) Assunzione di paracetamolo 24-36h fa:

In ogni caso si consiglia comunque di iniziare la terapia antidotale con NAC (protocollo a 2 sacche, 20h). Se il tasso del paracetamolo <10 mg/l (= 66 µmol/l) e i valori delle transaminasi <2x il limite superiore della norma e in assenza di segni clinici di epatotossicità, la terapia può essere interrotta.

d) Assunzione di paracetamolo >36h:

Nel caso di valori delle transaminasi <2x il limite superiore della norma, non è necessaria la terapia con NAC.



C.3 Procedere al termine del protocollo di trattamento

Prima di terminare il protocollo di trattamento (protocollo a 2 sacche, durata della terapia 20 ore, vedi sotto):

- Determinare i valori delle transaminasi. Se i valori sono $< 2x$ il limite superiore della norma, la terapia con NAC può essere interrotta. In caso contrario, continuare la terapia con NAC con l'ultima dose di mantenimento (6.25 mg/kg/h) finché i valori delle transaminasi sono chiaramente in regressione (controlli ogni 12 ore).
- In aggiunta, nel caso in cui vengano ingeriti quantitativi importanti
Determinare il tasso di paracetamolo e i valori delle transaminasi. Se i valori delle transaminasi sono $< 2x$ il limite superiore della norma e il tasso del paracetamolo è < 10 mg/l (= 66 μ mol/l), la terapia con NAC può essere interrotta. Se uno dei due valori è oltre la norma, continuare la terapia con NAC con l'ultima dose di mantenimento (6.25 mg/kg/h) finché il tasso del paracetamolo è < 10 mg/l (= 66 μ mol/l) e i valori delle transaminasi sono chiaramente in regressione (controlli ogni 12 ore).

D. Protocollo di trattamento con NAC

Il protocollo di trattamento a 2 sacche con una durata di terapia di 20 ore ha meno effetti collaterali con efficacia comparabile rispetto al Prescott schema precedentemente utilizzato (3 saccha).

Per indicazioni particolari esiste anche un protocollo di somministrazione per orale con NAC (terapia secondo Rumack).

Terapia endovenosa (protocollo a 2 sacche): dose totale 300 mg/kg; durata totale 20 ore.

- 200mg/kg in glucosio 5% o NaCl 0.9% su 4 ore (= 50mg/kg/h).
seguita da
- 100mg/kg in glucosio 5% o NaCl 0.9% su 16 ore (=6.25 mg/kg/h).

Tabella dei dosaggi per Fluimucil 20%® per adulti e bambini vedi allegato.

E. Effetti e effetti collaterali di NAC

Effetti:

Il NAC aumenta la sintesi e la disponibilità di glutathione. Inoltre il NAC sostituisce il glutathione come donatore di gruppo SH in quanto si lega direttamente al NAPQI rendendolo non tossico. Il NAC favorisce anche la formazione dei metaboliti solfati non tossici.

Il NAC possiede un ulteriore effetto epatoprotettivo date le sue azioni antinfiammatorie, antiossidanti e vasodilatanti. Perciò, il NAC è ancora efficace, anche se in modo meno importante (!), pure se è possibile iniziare la sua somministrazione solo 15 ore dopo l'assunzione del paracetamolo. In pazienti con insufficienza epatica acuta su intossicazione da paracetamolo è indicata una terapia prolungata con il NAC.

Effetti collaterali:

Attenzione: l'insorgenza di effetti collaterali non è un motivo valido per interrompere definitivamente la terapia.

- Terapia endovenosa: reazioni anafilattoidi (non è un'allergia!); misure: in caso di flush non sono necessarie misure particolari; in caso di orticaria somministrare un antistaminico e continuare con NAC; in caso di angioedema o broncospasmo diminuire la velocità dell'infusione, sospendere temporaneamente oppure passare alla terapia per orale. Possibili opzioni terapeutiche: antistaminico, broncodilatatore.



- Esistono prove che le reazioni anafilattoidi si verificano meno frequentemente con lo protocollo a 2 sacche rispetto allo schema Prescott (protocollo a 3 sacche).
- Terapia per orale: nausea, vomito (ha odore di uova marce).
- Il NAC stesso può portare a un leggero incremento dell'INR, segno che non deve essere interpretato come obbligatoriamente dovuto a un'insufficienza epatica.

F. Fattori di rischio e prognosi

La misura più importante per influenzare positivamente/migliorare la prognosi è iniziare una terapia con NAC entro 8-10 ore dal sovradosaggio acuto. Un'interruzione troppo precoce della terapia dopo ingestione di una dose importante di paracetamolo comporta il rischio di una persistenza di metaboliti tossici dopo la fine della terapia.

Sussiste un rischio potenzialmente aumentato di epatotossicità in stati clinici caratterizzati da una carenza di glutathione (grave malnutrizione, anoressia, ev. epatopatie) e/o formazione aumentata del metabolita tossico (etilismo cronico, medicinali induttori, come ad es. terapia cronica con isoniazide, rifampicina). Il significato di questi fattori di rischio viene però discusso in modo controverso nella letteratura e, negli ultimi anni, numerosi autori valutano come sempre minore l'influsso di questi fattori di rischio nell'ambito di un sovradosaggio acuto. La decisione di trattamento può essere presa secondo il nomogramma di Rumack-Matthew.



Allegato

Tabella dei dosaggi per Fluimucil 20%® (Zambon Schweiz AG):

5 g d'acetilcisteina per 25 ml (200 mg/ml).

Come soluzione per l'infusione endovenosa si può utilizzare glucosio 5% o NaCl 0.9%.

protocollo a 2 sacche (per bambini e adulti)

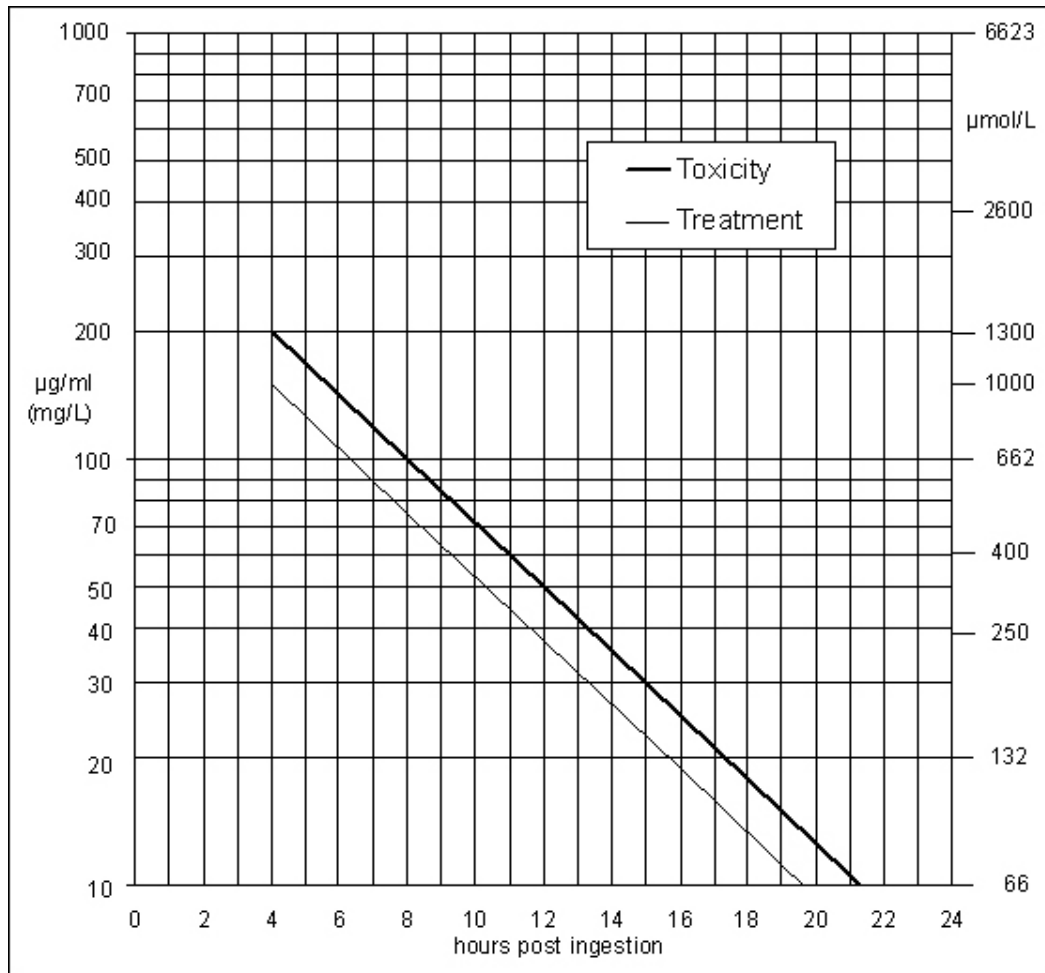
INTRAVENOSO

Peso	1 ^a sacca 200mg/kg su 4 ore		2 ^a sacca 100 mg/kg su 16 ore	
	Fluimucil®	Glucosio 5% NaCl 0.9%	Fluimucil®	Glucosio 5% NaCl 0.9%
<i>Pro 1 kg</i>	1 ml	7 ml	0.5 ml	14 ml
10 kg	10 ml	70 ml	5 ml	140 ml
15 kg	15 ml	105 ml	7.5 ml	210 ml
20 kg	20 ml	140 ml	10 ml	280 ml
25 kg	25 ml	250 ml	12.5 ml	500 ml
30 kg	30 ml	250 ml	15 ml	500 ml
40 kg	40 ml	250 ml	20 ml	500 ml
50 kg	50 ml	500 ml	25 ml	1000 ml
60 kg	60 ml	500 ml	30 ml	1000 ml
70 kg	70 ml	500 ml	35 ml	1000 ml
80 kg	80 ml	500 ml	40 ml	1000 ml
90 kg	90ml	500 ml	45 ml	1000 ml
100 kg	100ml	500 ml	50 ml	1000 ml
≥ 110 kg	110 ml	500 ml	55 ml	1000 ml



Nomogramma di Rumack-Matthew

nel caso di intossicazione da paracetamolo (acetaminofene) **acuta**



Questo nomogramma serve a valutare il rischio in caso di sovradosaggio acuto da paracetamolo. È applicabile solo nel caso di un'ingestione **acuta**, con momento di ingestione conosciuto, e per pazienti senza fattori di rischio (patologia epatica, etilismo cronico, induzione del metabolismo epatico, malnutrizione). Da Rumack BH, Matthew H: *Acetaminophen poisoning and toxicity*. *Pediatrics* 62 (suppl): 898-903, 1978.



Bibliografia

1. **Hoffman** RS, et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. McGraw-Hill Education, New York; 11th Ed., 2019.
2. **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.
3. **Rumack** BH: Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40: 3-20
4. **Rumack** BH: Acetaminophen misconceptions. Hepatology 2004; 40: 10-15.
5. **Prescott** LF, Illingworth RN, Critchley JA, et al.: Intravenous N-acetylcysteine – the treatment of choice for paracetamol poisoning. Br Med J 1979; ii: 1097-100.
6. **Rumack** BH, Peterson RG: Acetaminophen overdose - incidence, diagnosis, and management in 416 patients. Pediatrics 1978; 62 (5 Pt 2 Suppl): 898-903.
7. **Smilkstein** MJ, Knapp GL, Kulig KW, et al.: Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. New Engl J Med 1988; 319: 1557-62.
8. **Chiew** AL, Reith D, Pomerleau A, et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. Med J Aust. 2020;212(4):175-183.
9. **Wong** A, et al. Efficacy of a two bag acetylcysteine regimen to treat paracetamol overdose (2NAC study). EClinicalMedicine 2020;20:100288.
10. **Cole**, J. B, et al. Is Two Better Than Three? A Systematic Review of Two-bag Intravenous N-acetylcysteine Regimens for Acetaminophen Poisoning. West J Emerg Med. 2023; 24(6): 1131-45.
11. **Bateman** DN., Dear JW. Acetylcysteine in paracetamol poisoning: a perspective of 45 years of use. Toxicol Res (Camb). 2019; 29;8(4):489-98.
12. **Mullins** M, Froelke BR, Rivera MR: Effect of delayed activated charcoal on acetaminophen concentration after simulated overdose of oxycodone and acetaminophen. Clin Toxicol 2009; 47: 112-5.
13. **Keays** R, Harrison PM, Wendon JA, et al.: Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. Br Med J 1991; 303: 1026-9.
14. **Harrison** PM, Keays R, Bray GP, et al.: Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. Lancet 1990; 335: 1572-3.
15. **Walsh** TS, Hopton P, Philips BJ, et al.: The effect of N-acetylcysteine on oxygen transport and uptake in patients with fulminant hepatic failure. Hepatology 1998; 27: 1332-40.
16. **Harrison** PM, Wendon JA, Gimson AE, et al.: Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. New Engl J Med 1991; 324: 1852-7.
17. **Makin** AJ, Wendon J, Williams R: A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). Gastroenterology 1995; 109: 1907-16.
18. **Bailey** B, McGuigan MA: Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-Acetylcysteine. Ann Emerg Med 1998; 31: 710-5.
19. **Schmidt** LE, Knudsen TT, Dalhoff K, et al.: Effect of acetylcysteine on prothrombin index in paracetamol poisoning without hepatocellular injury. Lancet 2002; 360: 1151-2.

Bambini

1. **Olson** KR: Acetaminophen. In: Olsen KR (ed.). Poisoning & Drug Overdose. 5th ed. Lange-McGraw-Hill, New York 2007.p. 68-71.
2. **Rumack** BH, Peterson RG: Acetaminophen overdose - incidence, diagnosis, and management in 416 patients. Pediatrics 1978; 62 (5 pt 2 suppl.): 898-903.
3. **Dart** RC, Erdman AR, Olson KR, et al.: Acetaminophen poisoning: an evidence based consensus guideline for out-of-hospital management. Clinical Toxicology 2006; 44: 1-18.
4. **Rumack** BH: Acetaminophen overdose in young children. AJDC 1984; 138: 428-33.
5. **Mohler** CR, Nordt SP, Williams SR, et al.: Prospective evaluation of mild to moderate pediatric acetaminophen exposures. Ann Emerg Med 2000; 35: 239-44.
6. **Caravati** EM: Unintentional acetaminophen ingestion in children and the potential for hepatotoxicity. J Toxicol Clin Toxicol 2000; 38: 291-6.
7. **Sung** L, Simons JA & Dayneka NL: Dilution of intravenous N-acetylcysteine as a cause of hyponatremia. Pediatrics 1997; 100: 389-91.
8. **Bucuvalas** J, Yazigi N, Squires RH: Acute liver failure in children. Clin Liver Dis 2006; 10: 149-68.
9. **van der Marel**, CD, Anderson BJ, van Lingen RA, et al.: Paracetamol and metabolite pharmacokinetics in infants. Eur J Clin Pharmacol 2003; 59: 243-51.
10. **Rivera-Penera** T, Gugig R, Davis J, et al.: Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. J Pediatr 1997; 130: 300-4.
11. **Bond** MD: Reduced toxicity of acetaminophen in children: it's the liver. J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42: 149-52.
12. **Marzullo** L: An update of N-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. Curr Opin Pediatr. 2005; 17: 239-45.

Non tenete la versione stampata del foglio di istruzioni, poiché esso viene regolarmente aggiornato. Troverete la versione aggiornata sotto www.toxinfo.ch.

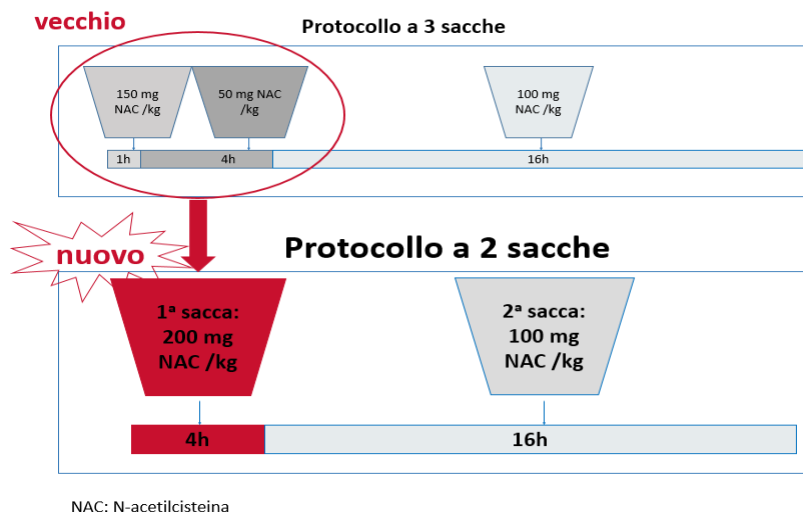
N-acetilcisteina (NAC) - protocollo a 2 sacche

Terapia del sovradosaggio di paracetamolo

Nuovo (dal 1.2.2024): protocollo a 2 sacche invece di protocollo a 3 sacche

Il protocollo a 2 sacche in breve:

- Stessa dose complessiva
- Stessa efficacia
- Meno effetti collaterali indesiderati



1^a sacca con 200 mg NAC / kg PC su 4 ore

La prima fase di 1 ora con 150mg NAC /kg PC e la seconda fase di 4 ore con 50mg /kg PC vengono riunite in una singola fase e una sola sacca.

2^a sacca con 100mg NAC /kg PC su 16 ore

Corrisponde a quella che prima era la terza fase.

Riferimenti bibliografici:

- Chiew AL, et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. Med J Aust. 2020;212(4):175–183.
- Wong A, et al. Efficacy of a two bag acetylcysteine regimen to treat paracetamol overdose (2NAC study). EClinicalMedicine. 2020;20 (100288).
- Cole, J. B, et al. Is Two Better Than Three? A Systematic Review of Two-bag Intravenous N-acetylcysteine Regimens for Acetaminophen Poisoning. West J Emerg Med. 2023; 24(6): 1131-45.