

## Intossicazioni ed eventi avversi nel bambino: esperienze del Centro Antiveneni di Pavia

Le intossicazioni acute nel bambino rappresentano un vasto insieme di patologie di diversa gravità, con quadri clinici spesso di difficile inquadramento e differenti a seconda dell'età. Una consulenza tossicologica specialistica è di fondamentale importanza per il corretto approccio diagnostico-terapeutico.

*Carlo Alessandro Locatelli, Valeria Margherita Petrolini, Azzurra Schicchi, Davide Lonati, Giulia Scaravaggi, Eleonora Buscaglia  
UO Tossicologia, Centro Antiveneni di Pavia-Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, Laboratorio di Tossicologia Clinica e Sperimentale, Ospedale IRCCS di Pavia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia*

### ABSTRACT

Poisonings (e.g. drugs, household products, foods, carbon monoxide, substances of abuse) and adverse events (e.g. medication errors, abstinence syndrome at birth) are frequent in children and impact significantly on the emergency system. Important differences are evident both in causative agents and in the severity of the clinical pictures at different ages: specialist toxicological advice is crucial for the correct diagnostic and therapeutic approach.

### ABSTRACT

Intossicazioni (es. farmaci, prodotti domestici, alimenti, monossido di carbonio, sostanze d'abuso) ed eventi avversi (es. errori terapeutici, sindromi d'astinenza alla nascita) sono frequenti in età pediatrica e impattano notevolmente sul sistema dell'urgenza. Sono evidenti importanti differenze negli agenti causali e nella gravità dei quadri clinici in relazione alle diverse età: la consulenza tossicologica specialistica è di fondamentale importanza per il corretto approccio diagnostico-terapeutico.

### INTRODUZIONE

Veleni e agenti tossici sono innumerevoli e facilmente disponibili ai bambini, specie in ambiente domestico. Non esiste altro settore della patologia con così tanti agenti causali (farmaci, sostanze chimiche, alimenti, veleni vegetali, ecc.), e quindi potenzialmente così diversificato negli effetti sul paziente.

L'intossicazione acuta nei bambini è una patologia che

- interessa tutto il settore dell'urgenza, dal soccorso territoriale ai servizi di pronto soccorso e per acuti (pediatria, OBI, medicine d'urgenza, rianimazioni, psichiatria e servizi diagnostici correlati);
- è negativamente influenzata da (a) scarsità di conoscenze precise sulla tossicità di molte sostanze/farmaci, e (b) insufficiente formazione in ambito tossicologico nei nostri ordinamenti universitari;
- determina spesso (sia nei parenti che nel personale sanitario) eccessiva preoccupazione, o per contro grave sottovalutazione dei rischi;
- necessita, nella maggior parte dei casi, di consulenze

za specialistica del tossicologo clinico che opera nei Centri Antiveneni (CAV), essenziale per minimizzare gli errori e impostare i percorsi diagnostico-terapeutici più idonei anche quando non sono ancora disponibili linee guida e percorsi diagnostico-terapeutici specifici (1).

Nel bambino, come nell'adulto, le intossicazioni acute rappresentano un vasto insieme di patologie di diversa gravità, con quadri clinici spesso di difficile inquadramento diagnostico e terapeutico. Fortunatamente, l'accidentalità che caratterizza le esposizioni a sostanze chimiche fino all'adolescenza porta (con le dovute eccezioni) ad assorbimento di piccole quantità di veleni, e quindi a problematiche clinico-tossicologiche minori e/o più facilmente controllabili: di fatto, gli avvelenamenti gravi nei bambini sono rari.

Nei ragazzi, invece, sempre più spesso si verificano intossicazioni gravi causate da agenti molto potenti (es. le nuove droghe) o da situazioni di sofferenza psi-

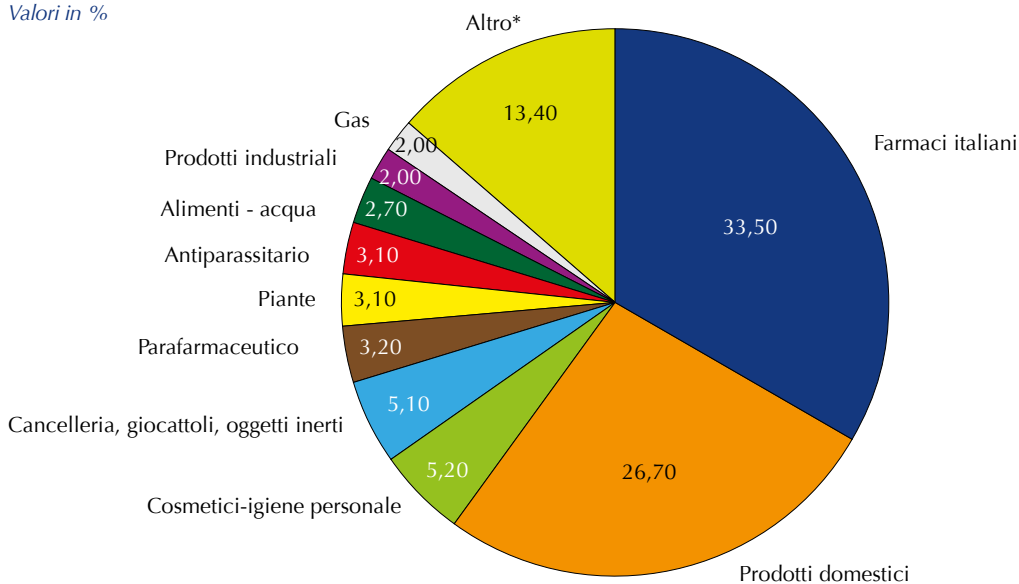
chica che portano ad atti autolesivi importanti, in aumento nell'era COVID/post-COVID.

## DATI EPIDEMIOLOGICI DEL CAV DI PAVIA

La letteratura scientifica dei paesi occidentali e del nostro Paese riporta una stima di incidenza annua delle esposizioni/intossicazioni (tutte le età) di 1 caso ogni 100 abitanti, e circa il 45-50% dei casi riguarda l'età pediatrica (0-18 anni). Ogni anno i CAV Statunitensi riportano circa 1,1 milioni di esposizioni nei bambini sotto i 6 anni di età, prevalentemente a prodotti domestici (es. prodotti per pulizia, cosmetici, piante, solventi, insetticidi, e farmaci), e 1,6 milioni se si considerano le esposizioni potenzialmente tossiche in bambini e adolescenti di età compresa tra 0 e 19 anni. Benché con differenze regionali, annuali e stagionali, la patologia acuta da tossici esogeni rappresenta in Italia circa il 4% degli accessi ai servizi di pronto soccorso (PS) (escludendo le reazioni avverse a farmaci).

### Distribuzione percentuale di gruppi di agenti causa di intossicazione/esposizione relativi a 115.000 casi pediatrici (anni 2011-2020)

Valori in %



\*Altro comprende:

Animali 1,60; Erboristeria-integratori 1,20; Funghi 1,20; Tabacco 1,20; Sostanze d'abuso 1,00; Pile 1,00; Metalli 1,00; Alcol 0,90; Carburante 0,50; Farmaci stranieri 0,50; Farmaci omeopatici 0,40; Farmaci veterinari 0,30; Preparazioni galeniche 0,10

Figura 1

Coerentemente con questi dati, il sistema informativo nazionale per il monitoraggio delle prestazioni erogate nell'ambito dell'urgenza (flussi EMUR) identifica la patologia "intossicazione" fra i 25 problemi principali che sono motivo di accesso ai PS.

È tuttavia difficile ottenere dati precisi di prevalenza delle intossicazioni acute nei bambini. Occorre osservare che i dati delle casistiche pubblicate si riferiscono nella maggior parte a casi di esposizione piuttosto che di reale intossicazione.

Nei bambini, infatti, molte esposizioni a xenobiotici (sostanze esogene) non esitano in intossicazione in relazione alle proprietà stesse delle sostanze coinvolte, alla quantità assorbita, all'incertezza dell'esposizione e/o all'efficacia dei primi trattamenti volti a limitare l'assorbimento dei veleni.

Per l'età 0-17 anni i dati del CAV di Pavia degli ultimi 10 anni (2011-2020, operatività su tutto il territorio nazionale, consulenze per l'85% richieste da servi-

zi d'urgenza ospedalieri) indicano una media di 15-16.000 consulenze clinico-tossicologiche/anno (range 13-18.000) riferite a una media di 11.500/pazienti anno (range 9.900-12.000).

Pertanto, la casistica di 115.000 casi di esposizioni/intossicazioni acute in età pediatrica (0-17 anni) in 10 anni indica che:

- i principali agenti causali sono i farmaci (34% in media), seguiti dai prodotti chimici che rientrano nelle composizioni dei prodotti domestici (circa 26%), dalle sostanze d'abuso compreso l'alcool (6-7%), da prodotti chimici utilizzati in ambiti professionali (industria, agricoltura, artigianato, ecc.) (5%), e in una minore percentuale da alimenti, pesticidi, monossido di carbonio, ecc. (figura 1);
- il 36% dei casi di intossicazione da farmaci riguarda il gruppo N-sistema nervoso della classificazione ATC (che comprende anche il paracetamolo: codice ATC N02BE01), seguito da farmaci dei gruppi

## Distribuzione percentuale delle classi di farmaci causa di intossicazione/esposizione relativi a 115.000 casi pediatrici (anni 2011-2020)

Valori in %

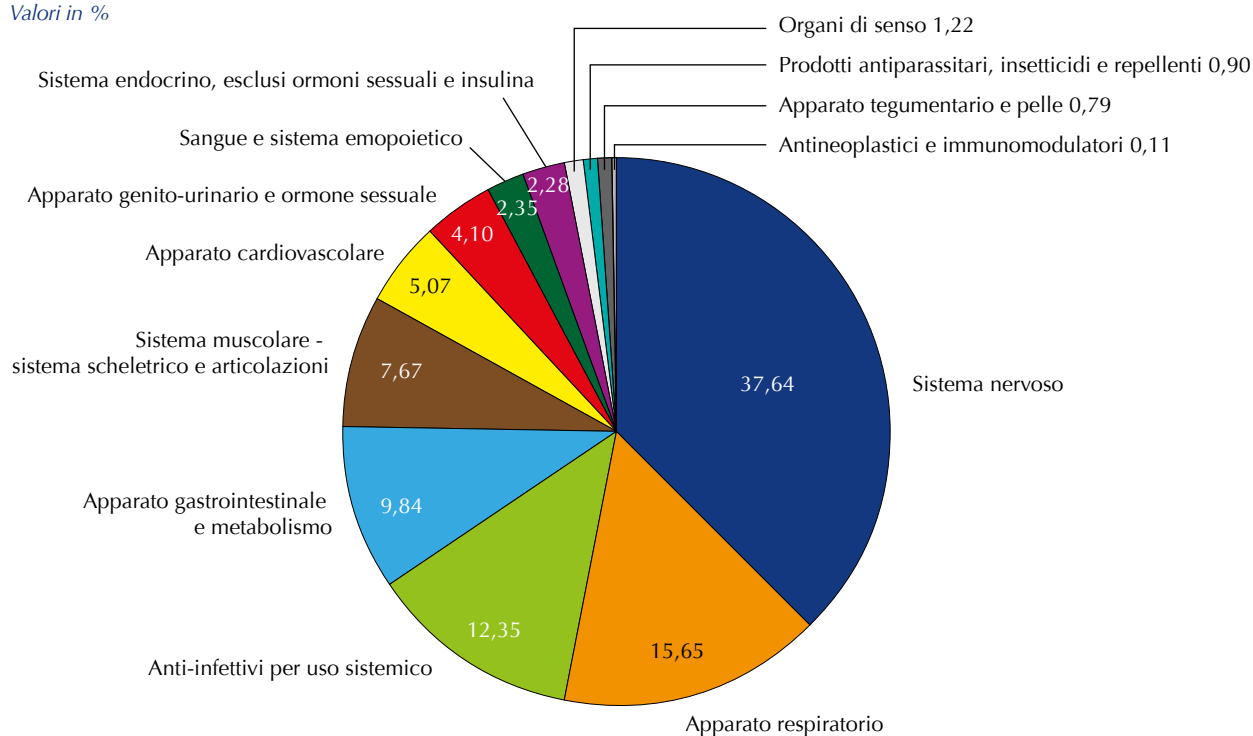


Figura 2

## Distribuzione percentuale delle sostanze causa di intossicazione/esposizione in relazione alle fasce di età (anni 2011-2020)

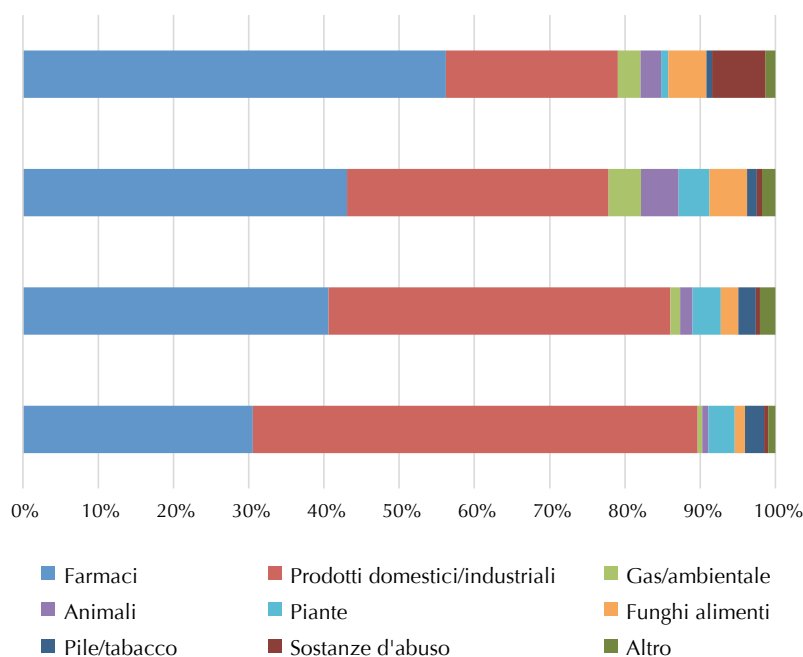


Figura 3

C-apparato cardiovascolare, M-sistema muscolare-sistema scheletrico e articolazioni, e A-apparato gastrointestinale e metabolismo (dal 7 al 15% circa per ogni gruppo) (figura 2).

L'età pediatrica 0-14 anni rappresenta il 34% dei casi totali del CAV di Pavia:

- 20% fra 0 e 2 anni
- 9% fra 3 e 5 anni
- 5% fra 6 e 14 anni.

La popolazione pediatria a maggior rischio di intossicazione è quindi quella 0-5 anni (29%), seguita da quella degli adolescenti.

Le esposizioni involontarie nei bambini di età inferiore ai 6 mesi o di età compresa tra 5 anni e l'adolescenza sono invece relativamente rare. Specie nell'età inferiore a 1 anno, inoltre, hanno rilevanza anche gli errori terapeutici, che avvengono sia in ambiente di vita (es. erronee interpretazioni delle prescrizioni, errori di preparazione) che in ambito sanitario (es. errori

di preparazione o di somministrazione): essi arrivano a rappresentare il 6% delle esposizioni nell'età inferiore ai 6 anni, il 21% nei bambini dai 6 ai 12 anni e il 9% negli adolescenti. Il confronto fra le diverse età (figura 3) mostra una differente prevalenza degli agenti causali: le esposizioni a farmaci, ad agenti ambientali, ad alimenti crescono con l'età e contestualmente diminuiscono quelle a prodotti domestici.

Le sostanze d'abuso impattano, come è ovvio, in adolescenza, ma casi di intossicazione accidentale (specie ad hashish e metadone) sono presenti anche nell'infanzia.

### CARATTERISTICHE DELLE ESPOSIZIONI, ERRORI TERAPEUTICI, SINDROMI D'ASTINENZA, MORBILITÀ E LETALITÀ

Le esposizioni per ingestione da parte di bambini piccoli (inferiori a 8-10 anni), diversamente da quelle degli adolescenti, avvengono per esplorazione orale e sono

caratterizzate da: (1) assenza di intenzione autolesiva, (2) frequente coinvolgimento di un solo prodotto/farmaco, (3) elevata frequenza di prodotti non o poco tossici, (4) quantità in genere modesta, e (5) rapido accesso alla valutazione medica. La percentuale di morbilità importante rimane quindi piccola fino a 10 anni di età, anche se intossicazioni di moderata gravità non sono infrequenti. Non è infrequente il consumo errato di prodotti da contenitori che non dovrebbero contenerlo o non correttamente etichettati. È inoltre dimostrato che circa il 30% dei bambini che ha ingerito prodotti/farmaci andrà molto probabilmente incontro a eventi simili ripetuti: anche gli adolescenti risultano essere particolarmente inclini alla recidiva (Gauvin et al, 2001). Occorre considerare che i neonati costituiscono un mondo a parte anche dal punto di vista tossicologico. I neonati (nascita-1 mese) e i bambini (1 mese-1 anno) sono caratterizzati da aspetti di farmacodinamica e tossico-cinetica che li differenziano notevolmente dai bambini di età maggiore. L'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo, il legame con le proteine e l'eliminazione di farmaci/veleni possono essere significativamente diversi da quelli dei bambini più grandi e degli adulti. Dosi errate, passaggio transplacentare vicino al momento della nascita, allattamento al seno, assorbimento cutaneo e, in rari casi, avvelenamento intenzionale, sono altre potenziali cause di esposizione pericolosa. Sia il maggiore assorbimento percutaneo (rapporto elevato tra superficie e peso corporeo), come nel caso di acido borico e alcoli (Fusco et al, 1991), sia la ridotta eliminazione di xenobiotici/farmaci (es. paracetamolo, caffeina, lidocaina, morfina) possono comportare tossicità significativa dopo esposizioni relativamente lievi (es. l'emivita della caffeina di circa 3 ore negli adulti può superare le 100 ore nei neonati).

Nella casistica del CAV di Pavia i neonati e i lattanti (età < 6 mesi) risultano una fascia di popolazione particolarmente vulnerabile, a rischio aumentato di errore terapeutico (ET). In particolare, i neonati risultano esposti a un rischio di ET tre volte superiore rispetto agli adulti, specie nell'età 0-30 giorni, principalmente per inesperienza dei genitori, errori (es. via di somministrazione, allestimento del farmaco), e prescrizioni mediche di difficile interpretazione. Lo scambio di farmaco (50%) e l'errore posologico (40%) sono i più

rappresentati: più frequentemente coinvolti sono gli integratori e le vitamine (gocce orali; 18%), il paracetamolo (gocce orali, sciroppo per uso orale; 15%) e gli antibiotici (sospensione per uso orale; 11%).

Segni/sintomi di tossicità si riscontrano nel 20% dei casi, prevalentemente a carico dell'apparato gastroenterico (es. vomito e diarrea 15-17%; coliche addominali 5%), cardiovascolare (es. tachicardia 16%), neurologico (es. rallentamento/sopore 14%; agitazione/irrequietezza/pianto inconsolabile 12%; tremori 7%) e cutaneo (es. eritema/rash cutanei 5%).

Un altro aspetto particolare riguarda il neonato che va incontro a sindrome d'astinenza dopo esposizione nel periodo prenatale a sostanze d'abuso (alcol, oppioidi, cocaina, amfetamine, altre sostanze d'abuso) o a farmaci (es. antidepressivi, fenotiazine, benzodiazepine, barbiturici, antipsicotici) assunti dalla madre. L'astinenza neonatale compare di solito entro 72 ore dalla nascita, ma sono segnalati casi in cui si è sviluppata fino a 14 giorni dopo la nascita. I sintomi iniziali possono essere sia lievi e aspecifici (es. lievi coliche, insufficiente alimentazione), sia rapidamente molto gravi (es. convulsioni, grave diarrea).

Nel caso degli oppiacei (il più frequente), le manifestazioni comprendono irritabilità e insonnia, tremori, inconsolabilità, pianto incessante, ipertonìa, iperreflessia, starnuti e sbadigli, lacrimazione, suzione disorganizzata, alimentazione scadente, vomito, diarrea, tachipnea o difficoltà respiratoria, tachicardia, disfunzione autonoma, sudorazione, febbre e convulsioni. Nei casi non trattati l'astinenza da oppiacei può risultare causa di perdita di peso, acidosi metabolica, alcalosi respiratoria, disidratazione, squilibrio elettrolitico e convulsioni. La diagnosi viene di solito fatta per esclusione di altre patologie, e il trattamento è essenzialmente sintomatico e (piccole poppate frequenti con formula ad alto contenuto calorico, fluidi per via endovenosa): in alcuni casi è utile l'impiego di benzodiazepine e fenobarbital a basse dosi.

Avvelenamenti in bambini di età inferiore a 1 anno devono essere attentamente valutati per possibili abusi o negligenza dei custodi, mentre negli adolescenti e nei giovani adulti l'intossicazione è più frequentemente dovuta a sottostanti problemi psichiatrici, a sperimentazione (es. abuso di alcool e droghe), ad autolesionismo (atti dimostrativi e/o tentativi di suicidi-

dio a causa, ad esempio, di conflitti, perdite, abusi). La mortalità per intossicazione è rara in età pediatrica: nella casistica presa in esame, 4 decessi sono risultati dovuti a pesticidi, monossido di carbonio, *Ananita phalloides*. Negli USA gli avvelenamenti risultano causa di decesso nel 2% dei bambini e nel 7% degli adolescenti (CDC, 2017). La maggior parte dei ricoveri e dei decessi in tutte le fasce di età è causata da prodotti farmaceutici.

Avvelenamenti gravi e letali sono riportati per esposizioni accidentali sotto i 6 anni di età ad agenti con elevata tossicità quali il monossido di carbonio (48%), farmaci (40%) quali oppiacei, ferro, antidepressivi, digitale, beta-bloccanti e calcio-antagonisti, prodotti domestici (es. batterie al litio, solventi), pesticidi, funghi contenenti  $\alpha$ -amanitina. Negli adolescenti, invece, la maggior causa di decesso è rappresentata da aumento delle esposizioni a "designer drugs", oppioidi e antidepressivi (Lowry et al. 2015).

Anche in Italia risultano in aumento in tutte le fasce di età le intossicazioni da sostanze d'abuso: i bambini piccoli risultano intossicati prevalentemente da marijuana o da metadone (trovati accidentalmente in casa o somministrati intenzionalmente da genitori/tutori), mentre i ragazzini hanno intossicazioni miste da etanolo ed energy-drinks, e gli adolescenti da abuso di vecchie e nuove sostanze d'abuso.

L'intossicazione ha anche un costo economico. Similmente a quanto stimato negli USA, si stima che una visita in pronto soccorso per un bambino intossicato abbia un costo di circa 1.000 euro, e il ricovero di 11.000 euro (con variazioni significative in base a durata, intensità di cura e outcome). Sulla base del numero stimato di bambini visitati in pronto soccorso

ogni anno per intossicazione, il costo totale dell'assistenza sanitaria per le cure di bambini con intossicazione acuta può essere stimato in 25-29 milioni di euro (162,3 milioni di dollari negli Stati Uniti; Nalliah et al, 2014).

## Bibliografia

1. OMS/WHO. Guidelines for establishing a poison centre. World Health Organization, 2021, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240009523>
2. Hines EQ, Fine JS. Pediatric principles. In Nelson LS, Howland Ma, Lewin Na, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Mc Graw Hill Education, 11th Ed, New York, 2019, pag 448-458
3. Gauvin F, Bailey B, Bratton SL. Hospitalizations for pediatric intoxication in Washington State, 1987-1997. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001;155:1105-1110
4. Fusco AM, Tambussi AM, Ziccardi R, Ferruzzi M, Locatelli C. Medicazione ombelicale con alcool denaturato: intossicazione acuta in neonata di venti giorni. Riv Ital Pediatr (IJP), 1991; 17: 730-732
5. CDC Centers for Disease Control and Prevention. Web-based injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS). <http://www.cdc.gov/ncipc/wisqars>. Published 2017, accessed May 29, 2017
6. Lowry JA, et al. Pediatric fatality review of the 2013 National Poison Database System (NPDS): focus on intent. Clin Toxicol 2015;53:79-81
7. Nalliah RP, et al. Children in the United States make close to 200,000 emergency department visits due to poisoning each year. Pediatr Emerg Care.2014;30:453-457