

Pancreatite acuta secondaria a somministrazione di paracetamolo e codeina dopo trattamento odontoiatrico. Analisi della letteratura e caso clinico

Acute pancreatitis induced by administration of acetaminophen plus codeine after a dental treatment: a case report with literature analysis

A. Rossi*, D. Palombo, V. Capilupi, M. Chiapasco

Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze della Salute, Clinica Odontostomatologica, Unità Clinica di Chirurgia Orale

Ricevuto il
20 gennaio 2015
Accettato il
20 marzo 2015

*Autore di riferimento
Alessandro Rossi
alessandroluigirossi@gmail.com

RIASSUNTO

OBIETTIVI. Viene condotta un'analisi della letteratura in merito alle possibili complicanze secondarie alla somministrazione di paracetamolo e codeina quali principi analgesici in ambito odontoiatrico. Viene inoltre presentato un caso di pancreatite acuta secondario a tale assunzione.

MATERIALI E METODI. Una paziente di 28 anni, senza alcuna patologia pancreatica o epatobiliare, ha riportato un quadro di pancreatite acuta a distanza di 3 ore dall'assunzione di una terapia antidolorifica a base di paracetamolo 500 mg e codeina 30 mg prescritta in seguito all'avulsione dell'elemento 4.8.

RISULTATI E DISCUSSIONE. Previo ricovero d'urgenza, il quadro è stato risolto senza alcuna complicanza permanente.

CONCLUSIONI. Nonostante paracetamolo e codeina costituiscano principi antidolorifici ad alto indice terapeutico, risulta fondamentale attuare un'adeguata valutazione anamnestica preliminare informando il paziente di possibili reazioni avverse, di natura allergica o idiosincrasica, in seguito all'utilizzo di farmaci assunti per la prima volta o sporadicamente.

PAROLE CHIAVE

- ▶ Pancreatite acuta
- ▶ Paracetamolo
- ▶ Acetaminofene
- ▶ Codeina
- ▶ Complicanza

ABSTRACT

OBJECTIVES. The aim of this study is to present a literature analysis regarding the possible side effects related to the administration of acetaminophen and

codeine as analgesic agents in the dental setting. In addition, a case of iatrogenic acute pancreatitis caused by such administration is described.

MATERIALS AND METHODS. A 28-year-old female patient with no medical history of pancreatic or hepatobiliary disease developed a case of acute pancreatitis 3 hours after taking acetaminophen and codeine as an analgesic therapy, that was prescribed after the extraction of tooth 4.8.

RESULTS. After immediate hospitalization, the acute pancreatitis was resolved without any permanent complication.

CONCLUSIONS. Even though acetaminophen and codeine have been described as safe analgesic drugs to be prescribed after oral surgery procedures, it is fundamental to accurately evaluate the patient's medical history before prescription. Patients should always be informed about the risk of developing adverse reac-

tions, related to allergies or idiosyncrasies, when taking drugs sporadically or for the first time.

KEY WORDS

- ▶ Acute pancreatitis
- ▶ Paracetamol
- ▶ Acetaminophen
- ▶ Codeine
- ▶ Complication

1. INTRODUZIONE

La pancreatite acuta è un'affezione infiammatoria acuta del pancreas esocrino, costituente una delle patologie più comuni del distretto gastrointestinale, con incidenza annuale variabile da 10 a 20 casi ogni 100.000 individui [1,2].

Si caratterizza per un processo di autodigestione del parenchima pancreatico conseguente alla prematura attivazione degli enzimi prodotti dalle cellule acinose dello stesso, normalmente attivati a livello dell'intestino tenue dal contatto con le enterochinasi e con i costituenti fondamentali della dieta (protidi, lipidi, glucidi) [2].

Clinicamente si manifesta con sintomatologia algica localizzata primariamente a livello dei quadranti addominali superiori. Sono inoltre frequenti ripercussioni locali e sistemiche a livello gastroenterico, biliare, respiratorio, cardiaco e renale [3]. Gravi complicanze sistemiche quali shock emorragico o vasoparalitico, oltre a gravi squilibri metabolici ed emocoagulativi sono stati ampiamente descritti in letteratura, con tasso di mortalità pari allo 0-1% in casi moderati e al 15-30%

nelle forme più severe (riscontrate nel 20% dei casi) [1,2,4].

Nonostante le principali cause di pancreatite acuta non idiopatica siano rappresentate da affezioni delle vie biliari, abuso di alcol, squilibri metabolici e affezioni endocrine, quadri di pancreatite acuta sono stati descritti in corso di trattamento con molteplici agenti farmacologici fra cui oppiacei, corticosteroidi ad alte dosi e paracetamolo [5-8].

Scopo del presente lavoro è esaminare il possibile sviluppo di un quadro di pancreatite acuta secondario all'assunzione di una comune terapia analgesica domiciliare a base di paracetamolo e codeina. In particolare viene presentato un caso clinico di pancreatite acuta sviluppato successivamente a una singola assunzione di paracetamolo 500 mg e codeina 30 mg prescritti in seguito all'avulsione di un elemento 4.8 in inclusione ossea.

Attraverso l'analisi del caso si descrivono le principali complicanze associate all'utilizzo di paracetamolo e codeina in ambito odontoiatrico oltre agli aspetti diagnostici, terapeutici e prognostici relativi alla pancreatite acuta.

2. CASO CLINICO

Una paziente di 28 anni, con anamnesi patologica prossima negativa per alcun disturbo sistemico, non riferente alcuna allergia, si è presentata presso l'Unità di Chirurgia Orale, Clinica Odontoiatrica dell'Azienda Ospedaliera San Paolo di Milano per l'avulsione di un elemento 4.8 in inclusione ossea, impattante sulla superficie distale dell'elemento 4.7.

Previo ottenimento di consenso informato è stata eseguita un'anestesia troncule e plessica con mepivacaina 2% + epinefrina 1:200.000, seguita da incisione intrasulculare in sede 4.7 con scarico distale, scheletrizzazione del mascellare inferiore, ostectomia, avulsione dell'elemento 4.8, curettaggio e lavaggio alveolare con soluzione fisiologica sterile, apposizione di punti di sutura in vycril 4/0 (figg. 1-11).

Al termine della seduta alla paziente è stata prescritta una terapia antidolorifica a base di paracetamolo 500 mg + codeina 30 mg, 1 bustina al bisogno, massimo 3 al giorno.

La paziente non aveva mai assunto paracetamolo né codeina in precedenza e



Fig. 1
Ortopantomografia
preoperatoria



Fig. 2
Quadro clinico
preoperatorio



Fig. 3
Incisione
intrasulculare
all'elemento 4.7
con scarico distale



Fig. 4
Scheletrizzazione
del lembo
mucoperiosteo
con identificazione
dell'elemento 4.8
incluso



Fig. 5
Ostectomia
pericoronale



Fig. 6 Lussazione dell'elemento 4.8



Fig. 7 Avulsione dell'elemento 4.8



Fig. 8 Toilette chirurgica dell'alveolo postestrattivo



Fig. 9 Alveolo postestrattivo



Fig. 10 Sutura del lembo di accesso



Fig. 11 Elemento 4.8 estratto

a seguito di un modesto dolore postoperatorio ha assunto una singola bustina dell'antidolorifico prescritto dopo cena (ore 21).

A distanza di 3 ore la paziente ha sviluppato fortissimi dolori addominali associati a senso di spossatezza e astenia e si è recata, accompagnata da un familiare, presso il Pronto Soccorso dell'Azienda Ospedaliera San Paolo di Milano.

All'esame obiettivo è stato evidenziato un quadro di addome piano, respirante, teso e dolente in epigastrio alla palpazione profonda, con segni di Blumberg e Murphy negativi e assenza di masse.

Sono stati pertanto eseguiti esami ematochimici mirati (fig. 12) che hanno evidenziato un importante aumento delle lipasi pancreatiche (10.573 U/L), oltre i normali valori di riferimento (23-300 U/L), con un quadro clinico e strumentale compa-

tibile con la diagnosi di pancreatite acuta iatrogena.

La paziente è stata pertanto ricoverata in urgenza al fine di eseguire ulteriori accertamenti diagnostici (radiografia dell'addome in bianco ed ecografia dell'addome superiore) che non hanno mostrato alcuna lesione focale epatica, né litiasi colecistica, né dilatazioni delle vie biliari.

A distanza di 7 ore dal ricovero una nuova valutazione ecografica addominale ha

avuto esito negativo e all'esame obiettivo l'addome è risultato trattabile e non dolente: la paziente è stata pertanto dimessa con diagnosi di insulto pancreatico su

verosimile base farmacologica e relative istruzioni postricovero.

A distanza di 12 giorni un ulteriore esame ematochimico ha mostrato un rientro dei

valori delle lipasi pancreatiche pressoché nella norma (fig. 13).

Dal punto di vista endorale la paziente non ha riportato alcuna complicanza o

ESAME OBIETTIVO
Addome piano, resistente, teso e dolente in epigastrio all' palpazione profonda. Blumberg e Murphy e negativi. Non masse.

Q.15 PRESTAZIONE
+ VISITA MEDICA DI PS

+ PRELIEVO VENOSO

+ PRELIEVO VENOSO

ESAMI DI LABORATORIO

	Valori	Rif.
LIPASI	P-LIPASI (.....) 13573 U/L (23-260)	
BILIRUBINA TOTALE	P-BILIRUBINA TOTALE (urgente) (.....) 0.4 mg/dl (0.2-1.3)	

Data/ore risp. 08/10/2014 09:42

08/10/2014 09:42

Referto fornito digitalmente al servizio di cure urgenti: D.P.R. n. 512 del 01/10/1997, D.C.P.M. del 08/03/2000, D.P.R. n. 446 del 05/12/2010, L.R. n. 28 del 28/02/2002 del medico di PS

MILANO, il 08/10/2014

Il Medico di PS

Fig. 12

Referto di accettazione al Pronto Soccorso dell'Ospedale San Paolo, Milano

ESAME OBIETTIVO
VISITA: ADDOME TRATTABILE GENITALI DA NULLIPARA APPARATO GENITALE NELLA NORMA NON PERSEITE PATOLOGICHE

Q.15 PRESTAZIONE
+ VISITA MEDICA DI PS

+ PRELIEVO VENOSO

ESAMI DI LABORATORIO

	Valori	Rif.
BILIRUBINA DIRETTA	P-BILIRUBINA DIRETTA (urgente) (.....) 0.1 mg/dl (0-0.4)	
LIPASI	P-LIPASI (.....) 272 U/L (23-260)	
BILIRUBINA TOTALE	P-BILIRUBINA TOTALE (urgente) (.....) 0.3 mg/dl (0.2-1.3)	
GLICO	P-GLICO (urgente) (.....) 105 mg/dl (95-110)	
CREATININA	P-CREATININA (urgente) (.....) 0.8 mg/dl (0.58-1.04)	

Data/ore risp. 20/10/2014 18:20

20/10/2014 18:20

20/10/2014 18:20

20/10/2014 18:20

Referto fornito digitalmente al servizio di cure urgenti: D.P.R. n. 512 del 01/10/1997, D.C.P.M. del 08/03/2000, D.P.R. n. 446 del 05/12/2010, L.R. n. 28 del 28/02/2002 del medico di PS

MILANO, il 20/10/2014

Il Medico di PS

Fig. 13

Esami ematochimici di controllo eseguiti a distanza di 12 giorni

disagio postoperatorio e alla rimozione dei punti di sutura la guarigione è risultata compatibile con un decorso postoperatorio nella norma.

3. DISCUSSIONE

3.1 QUADRO CLINICO

La pancreatite acuta è un'affezione infiammatoria acuta del pancreas esocrino caratterizzata da un modello patogenetico definito "teoria dell'autodigestione pancreatica", ormai convalidato da circa un secolo [4].

Tale processo ha come evento primitivo la prematura attivazione del tripsinogeno a tripsina, con conseguente attivazione di ulteriori enzimi pancreatici (zimogeni), rottura dei canalicoli pancreatici, invasione dell'interstizio da parte dei secreti enzimatici e innesco di un processo infiammatorio continuo che danneggia il pancreas e/o le strutture a esso circostanti [2,4].

Raccolte di secreto pancreatico e/o di suoi componenti possono riversarsi nella cavità peritoneale e nel sangue, comportando gravi conseguenze locali e sistemiche. Fra queste si distinguono: processi apoptotici secondari ad alterazioni delle membrane cellulari (a opera delle fosfolipasi pancreatiche), alterazioni delle pareti vascolari responsabili di eventi emorragici (a opera delle elastasi pancreatiche) e quadri di steatonecrosi del tessuto intra e peripancreatico (a opera delle lipasi pancreatiche contenute in sali biliari refluiti al pancreas per via duttale) [9,10].

Inoltre l'azione della tripsina può innescare il sistema dei peptidi vasoattivi (con conseguenti vasodilatazione, aumento della permeabilità vasale e ipovolemia) e determinare notevoli alterazioni del sistema emocoagulativo, in senso

fibrinolitico o procoagulante. In tale ultima evenienza è possibile riscontrare un quadro di coagulopatia intravascolare disseminata (CID o DIC, Disseminated Intravascular Coagulation) con possibilità di gravi emorragie [4].

La variabile combinazione di tali processi patologici rende la pancreatite acuta un evento caratterizzato da un decorso imprevedibile, che nella sua forma conclamata costituisce una franca emergenza medica [2].

Il sintomo fondamentale è rappresentato da un dolore addominale "a barra" localizzato in sede epigastrica e periombelica, esteso verso l'ipocondrio di destra e più raramente verso l'ipocondrio di sinistra, generalmente irradiato al dorso e al torace. Si manifesta con intensità variabile da lieve/tollerabile a violento, trafittivo e continuo [2]. Il dolore risulta solitamente più intenso in posizione supina e alleviato in posizione seduta con tronco flesso in avanti e ginocchia piegate [11].

Si riscontrano inoltre emesi importanti, nausea e distensione addominale associate a ipomobilità gastrointestinale e peritonite chimica [2,11]. Il vomito da pancreatite acuta si distingue inoltre da quello di origine gastrica in quanto non apporta alcun sollievo alla sintomatologia algica addominale e talvolta la aggrava [3].

Nonostante la severità della sintomatologia algica addominale, solo il 30% dei pazienti sviluppa una reazione di difesa e contrattura muscolare alla palpazione dell'addome [3].

È inoltre frequente il riscontro di meteorismo, in particolar modo in epigastrio e agli ipocondri; pressoché costante è il verificarsi di ileo paralitico [3,11].

3.2 DIAGNOSI

Nonostante non esistano dati di laboratorio o segni clinici patognomonici per la

pancreatite acuta, la diagnosi di certezza si fonda sulla valutazione di molteplici marcatori biologici e mediatori infiammatori, indicativi dello stato di pancreatite e della sua gravità [12].

Gli esami strumentali di primo livello dovrebbero includere: i valori di amilasi e lipasi; emocromo con formula leucocitaria; pannello metabolico comprensivo di livelli ematici di nitrourea, creatinina, glucosio e calcio; livelli di trigliceridi; analisi delle urine ed emogasanalisi arteriosa [12].

Fra i parametri maggiormente evocativi di pancreatite acuta si distinguono:

- ▶ un marcato innalzamento dei livelli di amilasemia entro 24 ore dall'esordio, con ripristino entro 3-4 giorni del valore fisiologico di 70-300 UI/L (valutato con metodo uromogenico);
- ▶ un significativo innalzamento dei livelli di transaminasi e lattico-deidrogenasi, in proporzione all'estensione della necrosi cellulare pancreatica;
- ▶ un significativo innalzamento della concentrazione delle lipasi pancreatiche. Tale alterazione permane generalmente per un periodo più duraturo rispetto all'innalzamento dell'amilasemia [3].

L'ematocrito può aumentare in seguito a fenomeni essudativi peritoneali oppure ridursi a seguito di emorragia [3].

Fra le indagini strumentali, viene eseguita in primo luogo una radiografia a vuoto dell'addome in clino e in ortostatismo al fine di escludere altre cause di addome acuto quali perforazione di un viscere o occlusione intestinale acuta [3].

3.3 TERAPIA

Nella maggior parte dei pazienti affetti da pancreatite acuta il quadro regredisce spontaneamente, generalmente nell'arco di 3-7 giorni dall'inizio di un trattamento farmacologico a base di:

- ▶ analgesici (generalmente antinfiammatori non steroidei o FANS);
- ▶ somministrazione endovenosa di fluidi e soluzioni colloidali, finalizzata a mantenere un volume intravascolare nella norma;
- ▶ nutrizione parenterale o enterale [11].

Nonostante in passato fosse comune la somministrazione profilattica di una terapia antibiotica volta a limitare lo sviluppo di complicanze settiche associate alla persistenza di tessuto necrotico, responsabili di circa l'80% dei decessi per pancreatite acuta [3], non è stata dimostrata alcuna riduzione del tasso di infezioni pancreatiche durante l'adozione di una profilassi antibiotica [11]. Si ritiene pertanto indicata la somministrazione di una terapia antibiotica qualora si presentino segni clinici o strumentali (emocultura) indicativi di sepsi [11].

In caso di insuccesso della terapia medica sistemica, il trattamento indicato è chirurgico e consiste nell'asportazione del tessuto pancreatico necrotico abbinate alla rimozione dell'essudato retroperitoneale, eseguita previa scheletrizzazione del pancreas nella cavità addominale, isolamento del circostante tessuto adiposo e drenaggio del fluido peripancreatico [1].

3.4 PARACETAMOLO

Il paracetamolo è una molecola analgesica e antipiretica caratterizzata da una modesta attività sulle ciclossigenasi-1 e 2 (COX-1, COX-2) inibitrice a livello dei tessuti periferici e conseguentemente priva di azione antinfiammatoria rilevante. La somministrazione di prima scelta è orale, con farmacocinetica caratterizzata da buon assorbimento gastrico, raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica nell'arco di 30-60 minuti ed emivita di circa 2-3 ore [13].

La somministrazione di un normodosaggio (non superiore a 4-6 g/die nell'adulto) comporta un metabolismo epatico microsomiale distribuito al 95% nella via di glucuronazione e solfatazione (con produzione dei metaboliti non tossici acetaminofene-solfato e glucuronide) e al 5% nella via di coniugazione con la cisteina, attraverso un percorso indipendente mediato dal citocromo P450 [13].

Qualora venga somministrato un sovradosaggio si assiste tuttavia alla saturazione della via di glucuronazione e solfatazione, con conseguente incremento della quota di paracetamolo metabolizzata attraverso il citocromo P450 mediante coniugazione con la cisteina [13].

Tuttavia, qualora venga saturato anche questo pathway alternativo, in seguito all'esaurimento delle scorte di cisteina a livello epatico, si determina il rilascio del metabolita intermedio N-acetil-p-benzochinone, caratterizzato da documentata attività epatotossica con possibile sviluppo di insufficienza epatica fulminante. Tale evenienza è potenzialmente letale per somministrazioni pari o superiori a 15 g di paracetamolo [13,14].

In caso di intossicazione da sovradosaggio la somministrazione d'urgenza (idealmente entro 8-10 ore) di N-acetilcisteina consente di ripristinare rapidamente le riserve epatiche di cisteina rifornendo il citocromo P450 del substrato necessario al metabolismo del paracetamolo [13].

Molteplici autori riportano come, nonostante le reazioni avverse al paracetamolo siano primariamente rappresentate da fenomeni di tossicità epatica secondari a sovradosaggio, tale condizione possa più raramente correlarsi anche a quadri di:

- ▶ cardiotoxicità associata ad alterazioni elettrocardiografiche non spe-

cifiche (primariamente a carico del tratto ST e dell'onda T) evocative di pericardite;

- ▶ danno polmonare associato a lesioni parenchimali o alterazioni del circolo polmonare;
- ▶ ematotossicità associata a trombocitopenia (reperto comune in ogni forma di insufficienza epatica), responsabile di porpora e sanguinamento gastrointestinale in casi estremamente severi;
- ▶ varici esofagee e ascite associate a insufficienza epatica;
- ▶ alterazioni metaboliche associate a insufficienza epatica quali acidosi, ipoglicemia o iperglicemia;
- ▶ insufficienza renale secondaria a necrosi tubulare acuta, nefrite interstiziale o danno a carico del tubulo distale. Può verificarsi contestualmente a insufficienza epatica o più raramente in assenza di danno epatico;
- ▶ sviluppo di iperamilasemia che, con bassa frequenza, può condurre a una franca pancreatite acuta [7,8,13-16].

L'analisi condotta da Schmidt et al. [14] su 814 pazienti affetti da avvelenamento da paracetamolo evidenzia lo sviluppo di un quadro di pancreatite acuta in soli 33 casi (4% dei casi totali, 14% dei casi con iperamilasemia associata a sovradosaggio da paracetamolo). In 18 dei 33 casi considerati la pancreatite acuta era complicata da un quadro di insufficienza epatica fulminante. I valori di sovradosaggio risultavano compresi tra 18 g e 50 g.

Ala et al. [16] riportano il caso di un paziente che ha manifestato per tre volte, in seguito ad assunzione di sovradosaggio di paracetamolo, dolori addominali e iperamilasemia contestualmente a un quadro di pancreatite acuta confermato da una valutazione con tomografia computerizzata.

A conoscenza degli autori del presente lavoro non sono tuttavia riportati quadri di pancreatite acuta associati a somministrazione di un normodosaggio di paracetamolo.

3.5 CODEINA

La codeina è un derivato oppiaceo a bassa-media efficacia appartenente alla famiglia dei fenantreni.

Agisce quale agonista parziale dei recettori oppiacei μ , δ e K fornendo un'efficacia analgesica largamente inferiore a quella della morfina [13].

La somministrazione di 30-60 mg (fino a un massimo di 240 mg/die suddivisi in 4 somministrazioni a intervalli di 4 ore) risulta generalmente adeguata nel controllo del dolore postoperatorio associato a interventi chirurgici poco invasivi [17] quali gli interventi di chirurgia orale.

L'efficacia analgesica è soggetta a variabilità interindividuale, in relazione all'efficienza geneticamente predeterminata del pathway microsomiale CYP2D6, adibito alla conversione della codeina nel suo metabolita attivo: la morfina [17,18]. In particolare l'analisi dei genotipi codificanti per CYP2D6 ha consentito di distinguere quattro fenotipi differenti in relazione all'efficacia di conversione:

- ▶ poor metabolizer (PM);
- ▶ intermediate metabolizer (IM);
- ▶ extensive metabolizer (EM);
- ▶ ultra-rapid metabolizer (UM).

I soggetti PM risultano poco sensibili all'efficacia analgesica dei derivati oppiacei, mentre quelli UM sviluppano una risposta estremamente efficace.

Parimenti, in caso di sovradosaggio, i soggetti PM sono meno suscettibili agli effetti collaterali associati a un'intossicazione da morfina, mentre i soggetti UM hanno un rischio significativamente più elevato di sviluppare effetti avversi quali:

depressione respiratoria; sanguinamento gastrointestinale; dipendenza; pancreatite acuta [18,19].

La somministrazione può essere singola o abbinata a paracetamolo o FANS. Molteplici autori hanno confermato come l'abbinamento di differenti principi analgesici faciliti il controllo del dolore acuto postoperatorio e come l'associazione di paracetamolo e codeina risulti particolarmente efficace [13,17]. Tuttavia non vi è evidenza che l'abbinamento di più principi analgesici favorisca il controllo di un dolore cronico [17].

Lo sviluppo di pancreatite acuta è stato riscontrato da vari autori anche in seguito alla somministrazione di dosi terapeutiche di codeina, abbinata o no a paracetamolo [19,20].

Hastier et al. [19] descrivono i casi clinici di quattro pazienti, tre donne e un uomo (età media 50,2 anni), riportanti evidenza clinica, biochimica e radiologica di pancreatite acuta in seguito all'assunzione di codeina in dosi terapeutiche (40-60 mg). In uno dei casi analizzati la codeina era stata assunta in associazione a paracetamolo. Nei casi descritti la comparsa di marcata sintomatologia algica addominale ha avuto luogo nelle 3 ore seguenti l'assunzione del farmaco. In tre dei quattro casi un'involontaria riassunzione del principio attivo ha causato la riacutizzazione del quadro clinico. Tutti i pazienti, sottoposti ad analisi ecografica, hanno evidenziato l'esito di un pregresso intervento di colecistectomia eseguito in un range temporale superiore a 5 anni.

Moreno Escobosa et al. [20] riportano il caso di un paziente maschio di 42 anni che aveva sviluppato dolore epigastrico associato a marcata iperamilasemia dopo aver assunto una compressa di amoxicillina e clavulanato (500/125 mg) e una di paracetamolo e codeina (500/30 mg)

in seguito a un'infezione respiratoria. La comparsa di epigastralgia è avvenuta dopo circa un'ora dall'assunzione di paracetamolo e codeina e la valutazione anamnestica ha evidenziato un intervento di colecistectomia eseguito 5 anni prima.

Entrambi gli autori [19,20] sostengono un'ipotesi patogenetica basata sull'induzione da parte della codeina di uno spasmo a carico dello sfintere di Oddi, già dimostrato da Hastier et al. nel 1997 attraverso iniezioni subcutanee di codeina e morfina a dosaggio terapeutico. Tale spasmo insorge nell'arco di 5 minuti dalla somministrazione e permane per almeno 2 ore [19].

Nonostante tale evidenza, finora non sono stati riportati quadri di pancreatite acuta correlati unicamente allo spasmo sfinteriale derivante dall'assunzione di codeina [20]. Gli autori [19,20] suggeriscono pertanto che l'assunzione di codeina costituisca primariamente un fattore precipitante nello sviluppo di pancreatite acuta in presenza di una preesistente disfunzione dello sfintere di Oddi, correlata nel 90% dei casi a calcolosi biliare.

In tale ottica, un pregresso intervento di colecistectomia può costituire un fattore di rischio per lo sviluppo di pancreatite acuta in seguito ad assunzione di codeina. Infatti, in oltre il 60% dei pazienti sottoposti a colecistectomia si osservano anomalie della funzionalità dello sfintere di Oddi secondarie a:

- ▶ fibrosi e/o iperplasia della muscolatura liscia sfinteriale;
- ▶ stenosi e/o spasmo;
- ▶ incremento della pressione sfinteriale secondario a ridotta capacità di stoccaggio del tratto biliare.

Tanaka et al. [21] hanno inoltre riportato come, nei pazienti sottoposti a rimozione della colecisti, la pressione intrabiliare pos-

sa essere aumentata attraverso una somministrazione endovenosa di morfina [20]. È pertanto probabile che lo sviluppo di pancreatite acuta nei pazienti sottoposti a colecistectomia che assumono codeina risulti dall'effetto combinato dello spasmo indotto dalla codeina a carico dello sfintere di Oddi e della ridotta capacità di stoccaggio biliare secondaria ad assenza della fisiologica riserva rappresentata dalla colecisti [19,20].

Il caso riportato nel presente lavoro evidenzia tuttavia come lo sviluppo di pancreatite acuta in seguito ad assunzione di codeina possa verificarsi, seppur raramente, anche in pazienti non sottoposti a colecistectomia e con anamnesi negativa per qualsiasi patologia del tratto epatobiliare. In accordo con le conclusioni formulate da Moreno Escobosa et al. [20] gli autori del presente lavoro ritengono pertanto che la pancreatite acuta debba essere considerata un effetto collaterale all'assunzione di codeina potenzialmente possibile in ogni paziente, specialmente in presenza di pregressa colecistectomia.

4. CONCLUSIONI

Il presente caso clinico evidenzia come, nonostante l'elevato indice terapeutico descritto in letteratura per l'utilizzo di paracetamolo e codeina quali antidolorifici utilizzabili in ambito odontoiatrico, risulti fondamentale attuare un'adeguata valutazione anamnestica preliminare informando il paziente di possibili reazioni avverse, di natura allergica o idiosincrasica, in seguito all'uso di farmaci assunti per la prima volta o sporadicamente.

Alla luce dei dati reperiti gli autori evidenziano come la pancreatite iatrogena da paracetamolo e/o codeina costituisca un'evenienza potenzialmente possibile in qualsiasi paziente, anche se privo di alcuna patologia a carico del distretto pancreatico ed epatobiliare. In particolare tale complicanza sembra svilupparsi più frequentemente con l'assunzione di codeina da parte di pazienti con anamnesi positive per intervento di colecistectomia.

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano che non esiste alcun conflitto di interesse di ordine economico o di altro tipo in merito alla pubblicazione del presente articolo.

FINANZIAMENTI ALLO STUDIO

Gli autori dichiarano che nessuna forma di finanziamento è stata ricevuta a sostegno del presente studio.

BIBLIOGRAFIA

1. Karakayali FY. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014;20(37):13412-23.
2. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008;371(9607):143-52.
3. Rugarli C. Medicina interna sistematica. VII Ed. Milano: Edra, 2015.
4. Ince AT, Baysal B. Pathophysiology, classification and available guidelines of acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol* 2014;25(4):351-7.
5. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(8):709-16.
6. Thompson DR. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1266-72.
7. Di Fazano CS, Messica O, Quennesson S, Quennesson ER, Inaoui R, Vergne P, et al. Two new cases of glucocorticoid-induced pancreatitis. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66(4):235.

8. Caldarola V, Hassett JM, Hall AH, Bronstein AB, Kulig KW, Rumack BH. Hemorrhagic pancreatitis associated with acetaminophen overdose. *Am J Gastroenterol* 1986;81(7):579-82.
9. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998;175(1):76-83.
10. Steer ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion* 1997;58(Suppl 1):46-9.
11. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Losclazo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2011.
12. Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT). Treatment of acute pancreatitis. Beverly, MA: Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT), 2004. <http://www.guidelines.gov>
13. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology. 12th Ed. New York: McGraw-Hill, 2009.
14. Schmidt LE, Dalhoff K. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis in paracetamol poisoning. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(2):173-9.
15. Jones AL, Prescott LF. Unusual complications of paracetamol poisoning. *QJM* 1997;90(3):161-8.
16. Ala A, Schiano T, Burroughs A, Keshav S. Recognition of nonhepatic coma in the setting of acetaminophen overdose. *Dig Dis Sci* 2004;49(11-12):1977-80.
17. Derry S, Karlin SM, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus codeine for acute post-operative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD010107.
18. Lam J, Woodall KL, Solbeck P, Ross CJ, Carleton BC, Hayden MR, et al. Codeine-related deaths. The role of pharmacogenetics and drug interactions. *Forensic Sci Int* 2014;239:50-6.
19. Hastier P, Buckley MJ, Peten EP, Demuth N, Dumas R, Demarquay JF, et al. A new source of drug-induced acute pancreatitis: codeine. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11):3295-8.
20. Moreno Escobosa MC, Amat López J, Cruz Granados S, Moya Quesada MC. Pancreatitis due to codeine. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33(3):175-7.
21. Tanaka M, Ikeda S, Nakayama F. Change in bile duct pressure response after cholecystectomy: Loss of gallbladder as a pressure reservoir. *Gastroenterology* 1984;87:1154-9.