

GLI ANTIDOTI NELLA PRATICA CLINICA:  
EFFICACIA, SICUREZZA E MODALITA' DI IMPIEGO

NAPOLI, 16 SETTEMBRE 2015



## **Gestione del paziente intossicato in Rianimazione**

**Roberto Zoppellari**

Direttore UO di Anestesia e Rianimazione Ospedaliera  
Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara



## Caso clinico\*

\* European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists  
XXVIII INTERNATIONAL CONGRESS 6-9 May 2008, Seville



## Admission at hospital

- A 39-year-old foreign male presented at the emergency department with ventricular fibrillation
- Cardiopulmonary resuscitation was performed and naloxone 1.6 mg was administered for miosis
- Then he was extubated, conscious and without cardiorespiratory failure
- Urine qualitative analysis: presence of morphine, absence of ethanol, cocaine and benzodiazepines
- Admission to the emergency medicine department with diagnosis of heroin overdose followed



## Clinical course

- The day after he refused further care and exited the ward
- 30 min later he came back and after 3 h progressively sunk into coma
- 6 h later: admission to the intensive care unit (ICU) for respiratory failure, intubation and ventilation
- Morphine in urine
- The tentative diagnosis was a second heroin overdose
- 2 days later: extubation
- On day 5: he was transferred to a medical ward without signs of opioid toxicity
- He refused to provide a history



- The day after bradypnea and coma required intubation and ventilation in ICU
- Miosis was observed
- Chest radiography and cerebral CT: normal
- Significant morphine serum level (1.9 mg/L; therapeutic lower than 0.05 mg/L)

Diagnosis

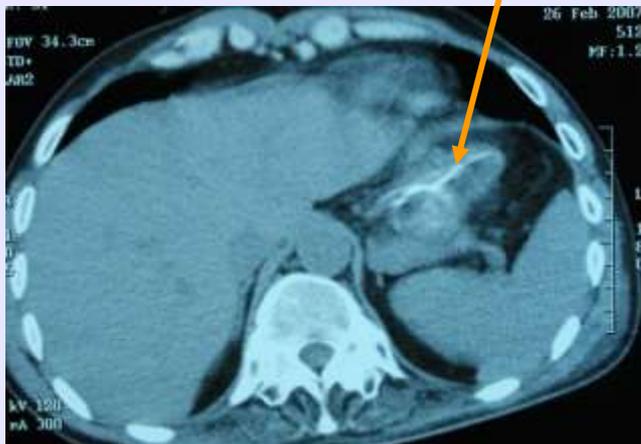
**A**

**Heroin overdose  
for 3 times**

**B**

**Heroin  
body packer**

**Abdominal CT :**  
**two opacities in the stomach and two in the colon**  
**confirmed the suspect of body-packing**





# Treatment

**A**

**Whole bowel  
irrigation**

**B**

**Gastrointestinal  
endoscopy**

**C**

**Surgery**

- Whole bowel irrigation: the patient vomited polyethylene glycol solution given by nasogastric tube
- Radiography: correct positioning of the tip of the tube
- Gastroscopy: mechanical obstruction of the pylorus due two trapped packets presenting signs of initial rupture



Owing to the risk of complete rupture, surgical removal was performed: intact packets were found in the colon, whereas torn packets, approximately 2 X 3 cm in size, in the pylorus



Intact packets  
found  
in the colon

Torn packets  
removed  
from the pylorus

- Morphine serum levels immediately before and after surgery were 1.1 and 0.6 mg/L, respectively
- Packets analysis revealed the transport of heroin 33 g
- The patient had a good recovery



## Conclusion

Leaking packets trapped in the pylorus resulted in recurrent release of heroin with subsequent intoxication, because heroin abuse for three times seems implausible as an explanation



# Considerazioni

## Intossicazione

- **Va valutata come un singolo caso diverso da altri**
- **Difficoltà diagnostica**
- **Problematiche approccio terapeutico**
- **Usato un antidoto (PEG)**
- **Scelta del setting di cura**



# Uso della rianimazione per i pazienti intossicati

**3 % ricoveri**

Zoppellari et al. Admission to intensive care unit following poisoning: a ten-year study. *Clinical Toxicology* 2012; 50 (4): 299

Criteria for admission to the ICU , and the role of gastrointestinal decontamination and extracorporeal elimination techniques.

Zoppellari, Locatelli, Lonati, Pignataro.

*Acta Anaesth Italica* 2006; 57: 247-57

# Rianimatore di fronte al pz intossicato



## 1. Tempestiva diagnosi

“Le médecin doit toujours tenter d'identifier le toxique, mais sans que cette recherche

retarde les mesures thérapeutiques vitales”

(Bismuth. Toxicologie Clinique, Flammarion, Paris, 2000)



2. Quale trattamento è necessario e dove trattare il pz ?



# 1° e principale criterio di ricovero in rianimazione

- gravità dei segni e dei sintomi
- è criterio di compromissione di  
funzione vitale



**AIRWAY**

**BREATHING**

**CIRCULATION**

**ALTERED MENTAL STATUS**

**OTHER COMPLICATIONS**

**CLINICAL DIAGNOSIS**

**DECONTAMINATION**

**ENHANCED REMOVAL**

**DISPOSITION**



Da: Olson KR, Poisoning & Drug Overdos  
Lange Mc Graw Hill, 2004



# Fisiologia della respirazione

- Centro respiratorio SNC invia stimolo
- Attivazione diaframma
- Espansione parete toracica e polmoni
- Pressione negativa nelle vie aeree permette la creazione di flusso di gas
- Ingresso gas negli alveoli favorisce la diffusione alveolo-capillare di  $O_2$
- Trasporto  $O_2$  ai tessuti (circolazione)
- Utilizzazione cellulare  $O_2$



# Utilizzazione cellulare $O_2$ dipende da:

1. Pervietà vie aeree superiori
2. %  $O_2$  aria inspirata
3. Drive respiratorio centrale
4. Pervietà bronchiale
5. Efficacia muscoli respiratori
6. Rapporto ventilazione / perfusione
7. Diffusione membrana alveolo-capillare
8.  $CaO_2$  ( $gHb \times 1.36 \times \%HbO_2 + 0.0031 \times PaO_2$ )
9. Disponibilità  $O_2$  ( $DO_2$ ) = portata cardiaca (CO) x  $CaO_2$
10. Consumo cellulare  $O_2$



# Pervietà vie aeree superiori

- Perdita riflessi protettivi delle vie aeree (oppiacei, bdz)
- Caduta lingua negli stati di coma (oppiacei, bdz)
- Ostruzione da vomito, carbone attivato aspirato, cor estranei, aumento secrezioni
- Edema lingua e/o laringe da caustico o noxa termica
- Laringospasmo da anafilassi
  
- Intubazione
- Eventuale antidoto (naloxone, flumazenil)



# % O<sub>2</sub> aria inspirata

- A pressione atmosferica 760 mmHg con FiO<sub>2</sub> 0.21 = pressione alveolare O<sub>2</sub> (PAO<sub>2</sub>) 150 mmHg
- Se si riduce FiO<sub>2</sub> 0.21 si riduce PAO<sub>2</sub>
- Se FiO<sub>2</sub> 0.15: tachipnea, tachicardia, coordinazione compromessa
- Se FiO<sub>2</sub> 0.10-0.06: grave astenia, nausea, vomito, letargia
- FiO<sub>2</sub> < 0.06: incompatibilità con vita



# Riduzione O<sub>2</sub> aria inspirata

- Insufficiente [O<sub>2</sub>] nell'aria in spazi chiusi da gas con tossicità intrinseca nulla o debole
- Gas inerti: CO<sub>2</sub>, argon, azoto, elio, etano idrogeno, metano, propano
- Lake Nyos (1986): nuvola di CO<sub>2</sub> (1.5 volte più pesante aria) emessa da vulcano in vallata: 1700 persone morte per asfissia



# Inibizione drive respiratorio centrale: ipoventilazione da:

- oppioidi
- alcohols tossici
- Barbiturici
- esteri fosforici
- ipnotici e sedativi
- triciclici
- .....



# Pervietà bronchiale: broncospasmo

- **Danno irritativo diretto (aspirazione idrocarburi e caustici, inalazione fumi d'incendio e gas irritanti)**
- **Azione farmacologica (esteri fosforici)**
- **Reazione anafilattica**

# Insufficienza respiratoria da fumi di incendio

## Tossicità da

- Azione fuliggine (irritazione bronchiale)
- Sviluppo CO
- Produzione CN

(Antidoto: Idrossicobalamina)





# Broncospasmo e deficit ventilatorio periferico e centrale da organofosfati

**Terapia antidotica con:**

- **Atropina (sindrome muscarinica): target è eliminazione broncorrea e broncospasmo**
- **Pralidossima (sindrome muscarinica e nicotinic) per riattivare acetilcolinesterasi**

**Dose: fino a 500 mg/ora**



# Efficacia muscoli respiratori,

- Ipoventilazione da deficit muscoli respiratori: tossica botulinica, crisi colinergica acuta e sindrome intermedia esteri fosforici, curari
- Ipoventilazione da rigidità parete toracica: stricnina, tetano, fentanile
- **Trattamento: intubazione e ventilazione**



# Rapporto ventilazione / perfusione

## 2 estremi in fisiologia

- Effetto spazio morto: ventilazione di spazio non perfuso
- Effetto shunt: perfusione ematica di spazio non ventilato

## In tossicologia

- Effetto spazio morto (riduzione perfusione):  
iniezione di droghe da strada contenenti talco;  
vasocostrizione polmonare da cocaina
- Effetto shunt (compromissione ventilazione):



# Diffusione membrana alveolo-capillare

- Polmonite da aspirazione di materiale gastrico
- Polmonite chimica (gas irritanti e idrocarburi)
- Edema polmonare cardiogeno
- Edema polmonare non cardiogeno o Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)



# Sostanze tossiche responsabili di ARDS

- Anfetamine
- Antidepressivi triciclici
- Calcioantagonisti
- CO
- Cocaina
- Gas irritanti
- Fumi d'incendio
- Oppioidi
- Salicilati
- .....ecc
- Paraquat



**Disponibilità  $O_2 =$   
portata cardiaca (CO) x  $CaO_2$**

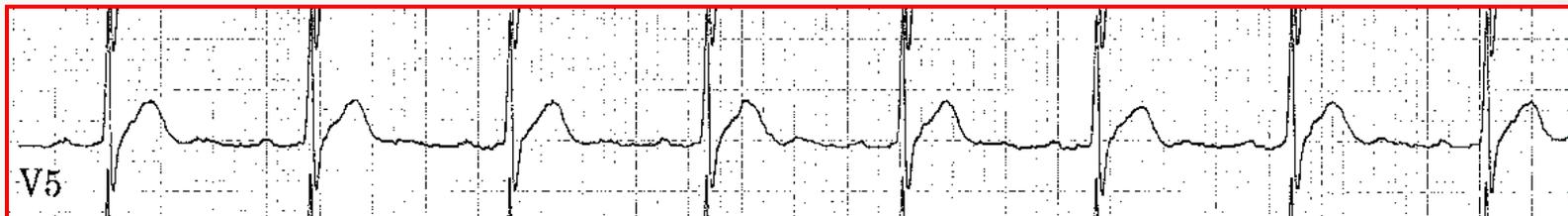
- **Ogni sostanza a dosi tossiche che riduce CO**
- **Antiarritmici**
- **Betabloccanti (glucagone)**
- **Digitale (Fab)**
- **Ca-antagonisti (Ca)**
- **Depressivi triciclici ( $NaHCO_3$ )**

- Professionista 52 aa, 73 kg (anamnesi: depressione)
- In ospedale dopo autoiniezione contenuto 30 fiale di Lanitop<sup>®</sup> (metil-digossina 0,2 mg/fiala)
- Segno avambraccio documenta recente iniezione ev
- Vomito, malessere, debolezza
- Digossinemia: 13.5 ng/mL (v.n. 0.6-2.0)
- ECG: arresto sinusale e ritmo di scappamento sopraventricolare (70 b/min)



# Trattamento

- 80 mg di Fab neutralizzano 1 mg di digossina
- Dose se quantità è nota:  $80 : 1 = X : 6$   
 $X = 480 \text{ mg (dose Fab)}$
- Somministrazione 456 mg Fab (12 fiale Digibind®) per neutralizzare la dose totale (6 mg)





## Frammenti anticorpali (Fab) specifici per digitale

- Trattamento standard dei pazienti con overdose da digossina con rischio in atto o potenziale della vita
- Peso molecolare 50.000 Da
- Specificità Fab dovuta alla elevata affinità per la digossina
- (> di quella della digossina per il recettore della pompa  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$ )
- Azione tossicodinamica:
  - neutralizza digitale libera
  - per legge di massa, digitale legata al recettore si stacca ed è a sua volta neutralizzata
- Azione tossicocinetica (favorisce eliminazione renale)
  - $T_{1/2}$  digossina = 39 ore
  - $T_{1/2}$  Fab-digossina = 10-20 ore



# Consumo cellulare O<sub>2</sub>

- Cianuro
- CO
- Idrogeno solforato



# Alterazioni stato di coscienza

- Coma

Valutazione della sua profondità per decidere gravità e trattamento (IOT se GCS < 9, ad eccezione di rapida risposta a flumazenil o naloxone)

complicanza grave + frequente nelle overdosi

- Convulsioni

Protezione vie aeree (intubazione e ventilazione meccanica)



**Il ricovero in rianimazione basato sulla compromissione di funzione vitale è sempre adeguato ?**

**NO !**

**“Poisoning is a dynamic process and the severity of the symptoms may be immediate or delayed according to our knowledge of the influence of toxicokinetics or toxicodynamics in specific poisonings”**

**Hantson, Clin Toxicol 2001; 39: 211**



**Considerare un 2° criterio di giudizio basato sulla conoscenza del:**

- meccanismo di azione**
- tossicocinetica della sostanza**



**In funzione del meccanismo di azione  
le sostanze tossiche si classificano  
in:**

- funzionali**
- lesionali**
- con entrambi i meccanismi di azione**



# Tossici funzionali

- Tossicità è direttamente legata al raggiungimento di una concentrazione critica a livello dell'organo bersaglio o del recettore
- I pz possono guarire completamente se non insorgono complicanze



# Esempi di tossici funzionali

- **Farmaci interagenti con la funzione cardiaca :**
  - **tutti i pz sintomatici devono essere monitorizzati per almeno 24 ore**
  - **Ca antagonisti: anche pz asintomatici devono essere monitorizzati per almeno 8 ore**



# Osservazione prolungata

- dopo ingestione di preparati a lento rilascio (picco di assorbimento ritardato)
- “Body packers”:  
Rischio di assorbimento improvviso e massivo di eroina o cocaina presente nei pacchetti sigillati contenuti nell’intestino

# I tossici lesionali comportano danno cellulare organico



- La tossicità dipende dalla concentrazione massima raggiunta sull'organo bersaglio dopo un determinato tempo dall'esposizione
- Realizzatosi il danno cellulare, anche se tutto il tossico è eliminato, la sintomatologia può non regredire
- La determinazione della concentrazione plasmatica è un ottimo criterio prognostico

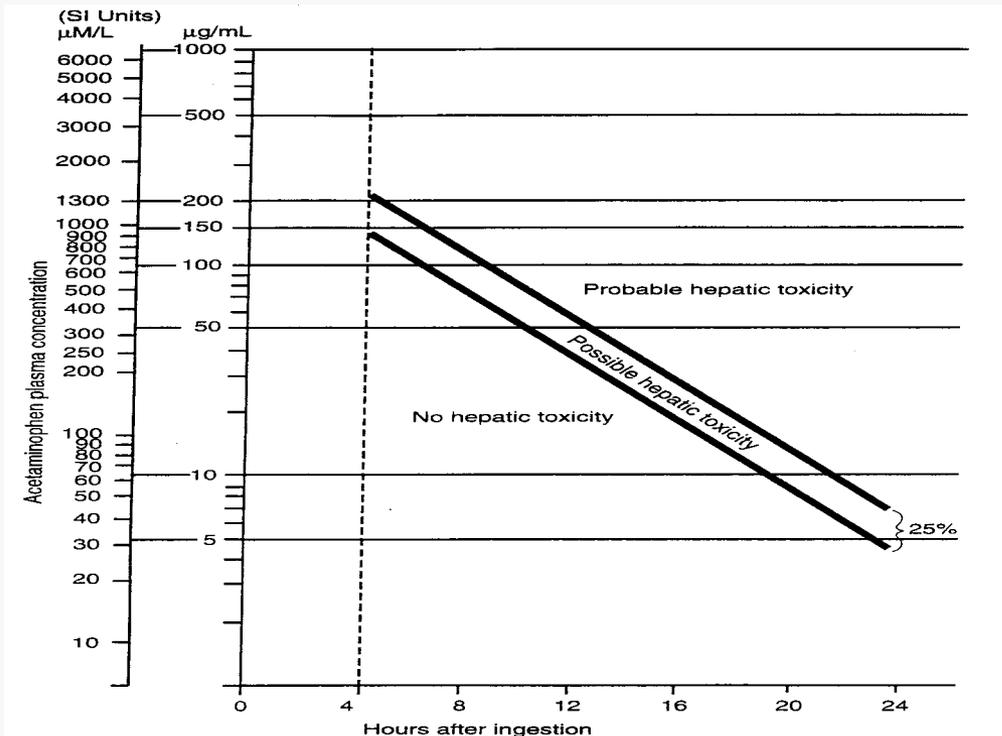


# Analisi tossicologica

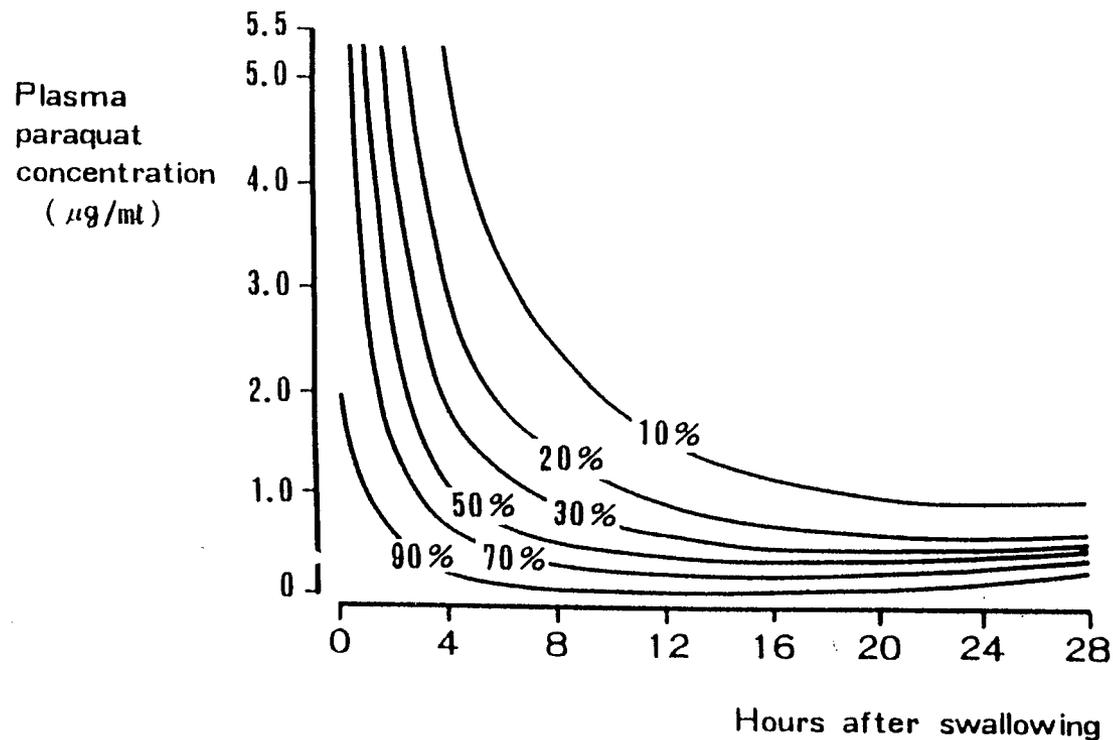
- Conferma quali-quantitativa sostanza
- Ruolo terapeutico (antidoto, depurazione)
- Stima prognostica

# Tossicità lesionale per intossicazione da paracetamolo: somministrazione di N-acetilcisteina

- Necrosi epatica centrolobulare
- Efficacia maggiore se somministrato precocemente



# Paraquat è tossico lesionale: probabilità di sopravvivenza per la concentrazione



**Figure 1** Contour graph showing the relationship between plasma paraquat concentration ( $\mu\text{g/mL}$ ), time after ingestion, and probability of survival. (From Ref. 2.)

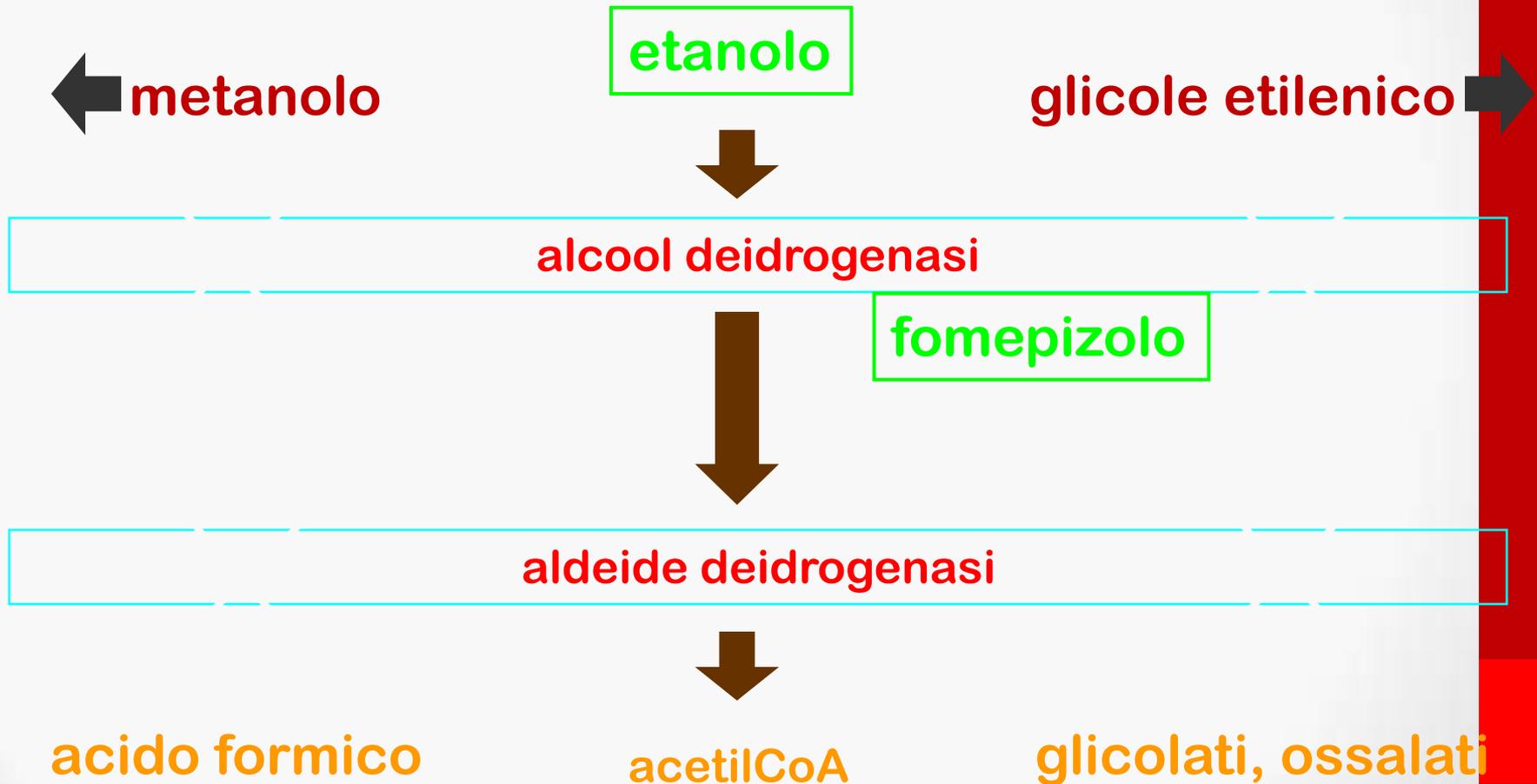


# Metanolo e Glicole etilenico

- Tossicità di metanolo e glicole non metabolizzati è simile quella dell'etanolo
- Tossicità iniziale è di tipo funzionale
- Tossicità effettiva è tardiva da danno lesionale, dovuta a metaboliti tossici



# Terapia antidotica con etanolo e fomepizolo





## Considerare come criterio di ricovero in ambiente intensivo un prudente giudizio clinico supportato dall'interazione col CAV

- Tossici o farmaci poco conosciuti
- Patologie concomitanti
- Ogni intossicazione va trattata come una entità unica
- “Acute poisoning challenges medical and nursing staff because of its unpredictable clinical course and unfamiliar therapies”  
Use of the intensive care unit for poisoned patients.  
Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Mc Graw Hill 2002: 1598



# Criteri di ricovero in rianimazione

1. Gravità segni e sintomi (treat the patient)
2. Profilo tossicocinetico e tossicodinamico (treat the poison)
3. Giudizio clinico supportato dal CAV



# Trattamenti intensivi

1. **Supporto funzioni vitali**
2. **Somministrazione antidotica**
3. **Decontaminazione di superficie e gastrointestinale**
4. **Tecniche di depurazione**



# Supporto funzioni vitali

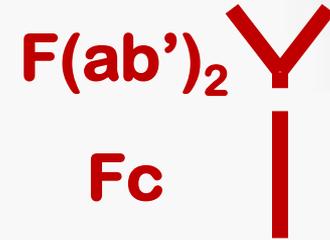
- Intubazione
- Ventilazione
- Inserimento pacemaker
- Somministrazione farmaci cardiovascolari
- Riempimento volemico
- Mantenimento funzione emuntori
- Terapia anticonvulsivante
- Controllo temperatura
- Mantenimento equilibrio acido-base, idroelettrolitico e nutrizionale

# Somministrazione antidotica



- Può essere salvavita
- E' terapia non usuale
- Terapia antidotica espone a effetti avversi
- Efficacia antidotica va rapportata alla fase cinetica dell'intossicazione durante la quale essa viene proposta

# Fab per avvelenamento da morso di Vipera



- insorgenza 6-24 ore dal morso
  - malessere generalizzato
  - nausea, vomito
  - dolori addominali, diarrea
  - ipertermia
  - dolori muscolari
- insufficienza circolatoria
- alterazioni emocoagulative
- effetti neurotossici



# Decontaminazione: gastrolusi



- posizionamento sonda (di calibro > disponibile)
  - aspirare contenuto gastrico + campione per laboratorio
- volume massimo
  - adulto                      200-250 ml
  - bambino                    20-50 ml
- volume totale
  - fino a comparsa di liquido chiaro, inodore, incolore
  - almeno 5 litri (“effetto lavatrice”)
  - “massaggiare l’epigastrio”
  - verifica bilancio in/out

Liquidi: - acqua semplice

- soluzione fisiologica nel bambino (rischio di iponatremia)



# Depurazione extracorporea

- Diuresi forzata e alcalinizzazione urinaria
- Emodialisi
- Emoperfusione
- Plasmaferesi
- Emofiltrazione

# Tecniche di depurazione



## Diuresi forzata e alcalinizzazione urinaria

- Salicilati
- Fenobarbitale

## Depurazione extracorporea

- Emodialisi
- Emoperfusione

# Emodialisi : efficacia



- Farmaci con basso legame proteico (< 75 %)
- Peso molecolare < 500 d
- Solubili in H<sub>2</sub>O
- Volume distribuzione < 1 l/kg
- Efficacia comprovata per: litio  
salicilati

# Emoperfusione : efficacia



- Sostanze con elevato legame proteico
- $>$  per sostanze idrosolubili;  $<$  per liposolubili
- Tecnica inefficace se  $V_d$  elevato
  
- Efficacia comprovata per: carbamazepina  
fenitoina  
fenobarbitale  
teofillina

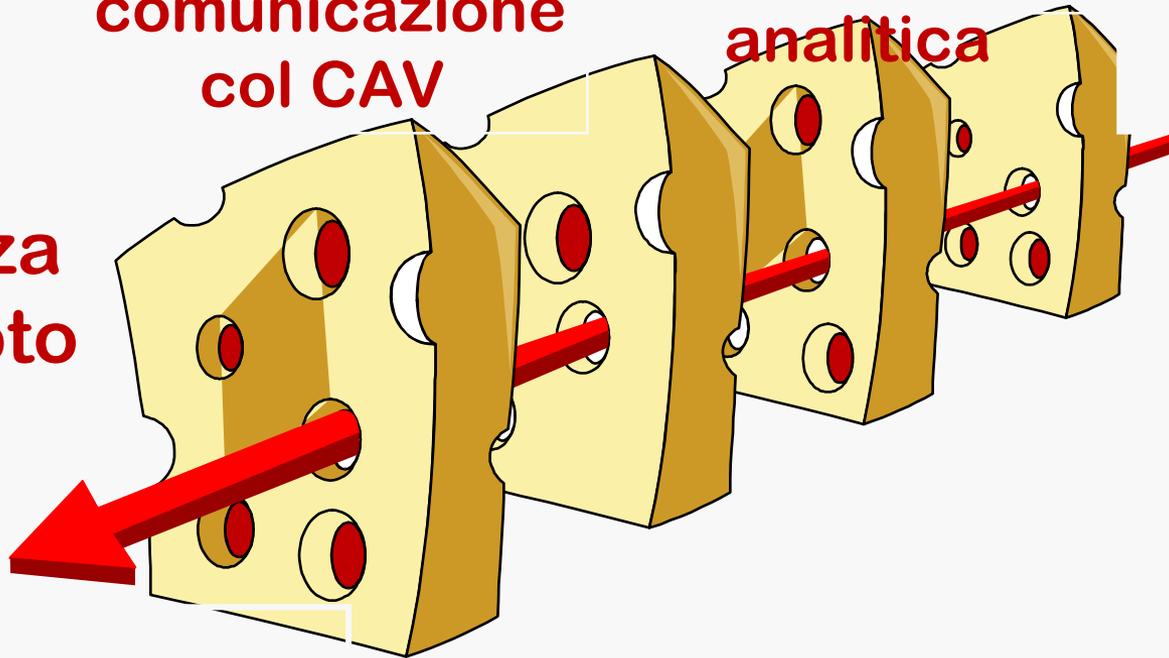
# Il rischio nell'intossicazione: i buchi di formaggio che favoriscono un esito

**Mancanza  
di antidoto**

**Difficoltà di  
comunicazione  
col CAV**

**Difficile  
diagnosi  
clinica e  
analitica**

**Complessità  
e rarità  
del caso**



# Paracelso (1493-1541), pioniere della tossicologia, laureato in Medicina all'Università Ferrara



To Philip Theophrastus Bombast von Hohenheim  
called PARACELSUS who said

Was ist das nit giftt ist: alle ding find  
giftt/ vnd nichts ohn giftt/ Allein die dosis macht  
das ein ding kein giftt ist.

or in more familiar language  
Dosage Alone Determines Poisoning

Cioè: una dose eccessiva è responsabile di effetti  
tossici

e più facilmente porterà al ricovero in rianimazione