

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

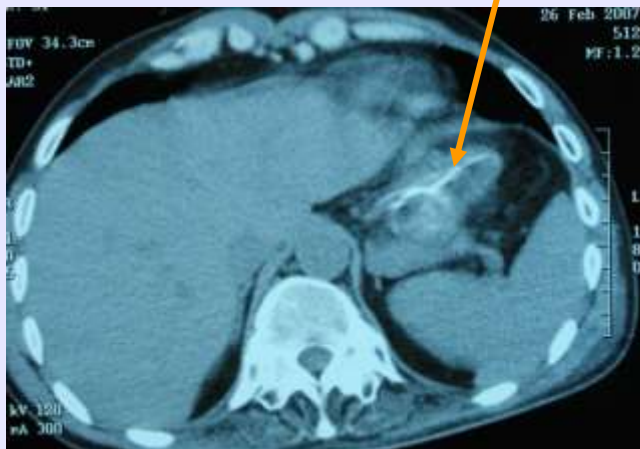
A

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  $CaO_2$**

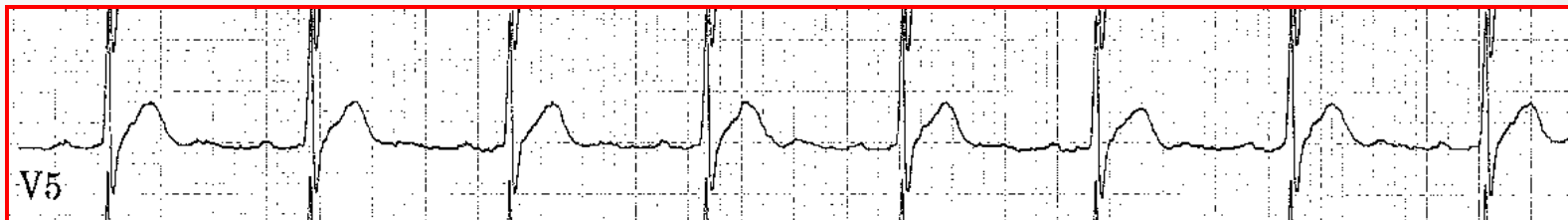
- **Ogni sostanza a dosi tossiche che riduce CO**
- **Antiarritmici**
- **Betabloccanti (glucagone)**
- **Digitale (Fab)**
- **Ca-antagonisti (Ca)**
- **Depressivi triciclici ( $NaHCO_3$ )**

- 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

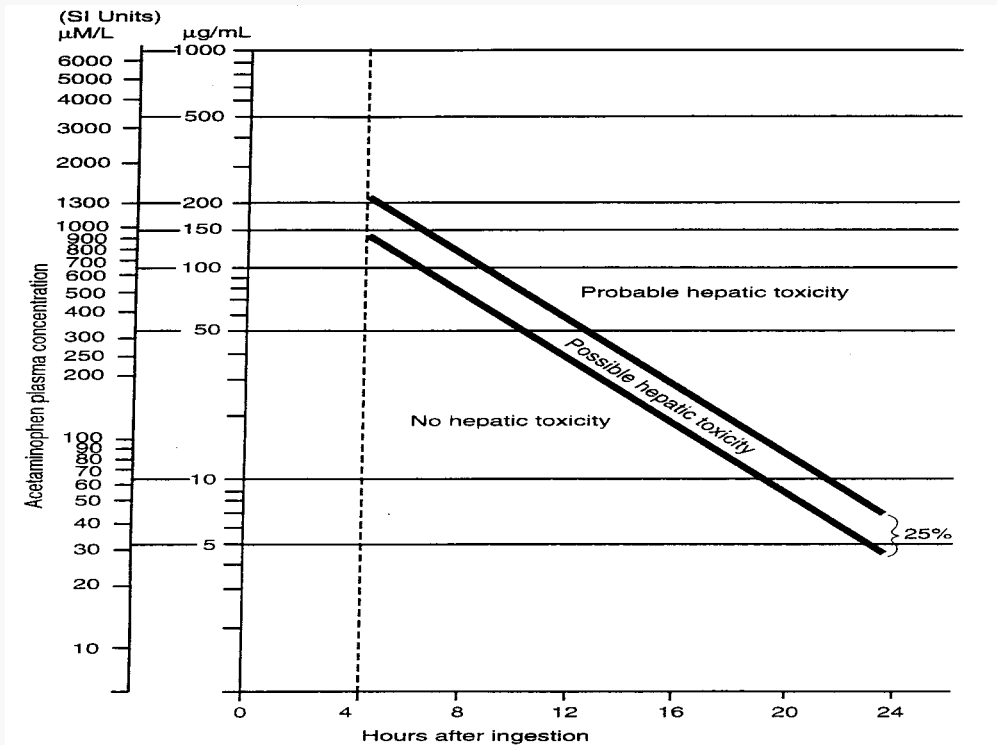


# Analisi tossicologica

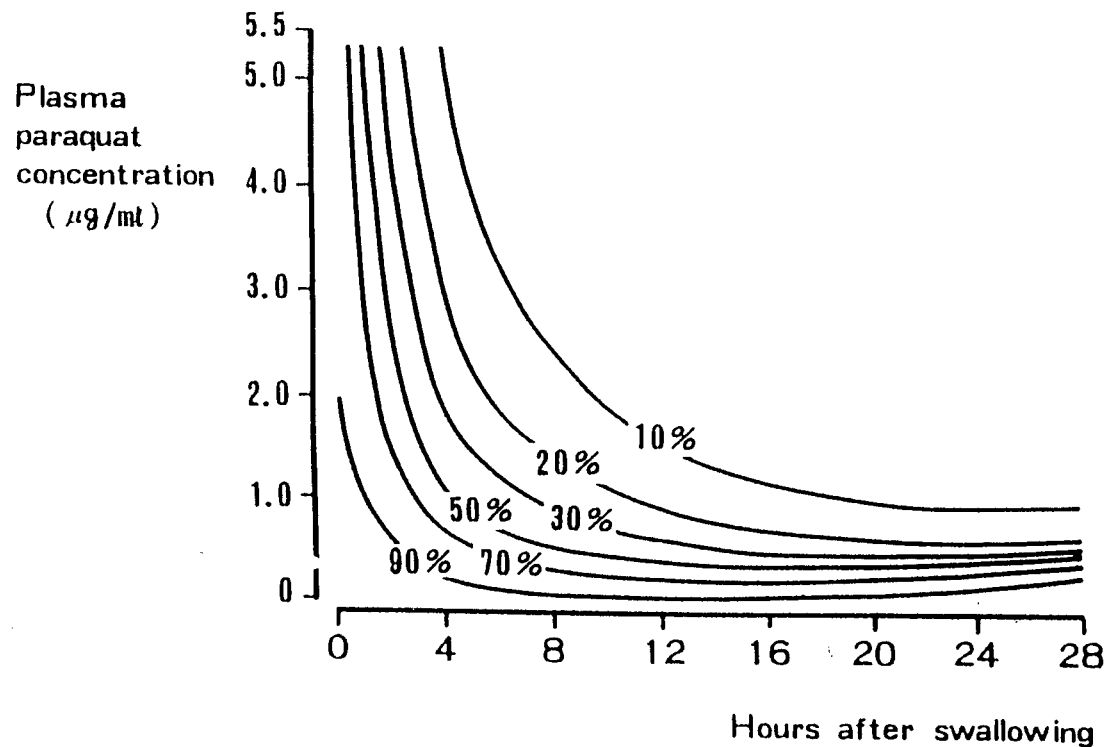
- Conferma quali-quantitativa sostanza
- Ruolo terapeutico (antidoto, depurazione)
- Stima prognostica

# 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.)

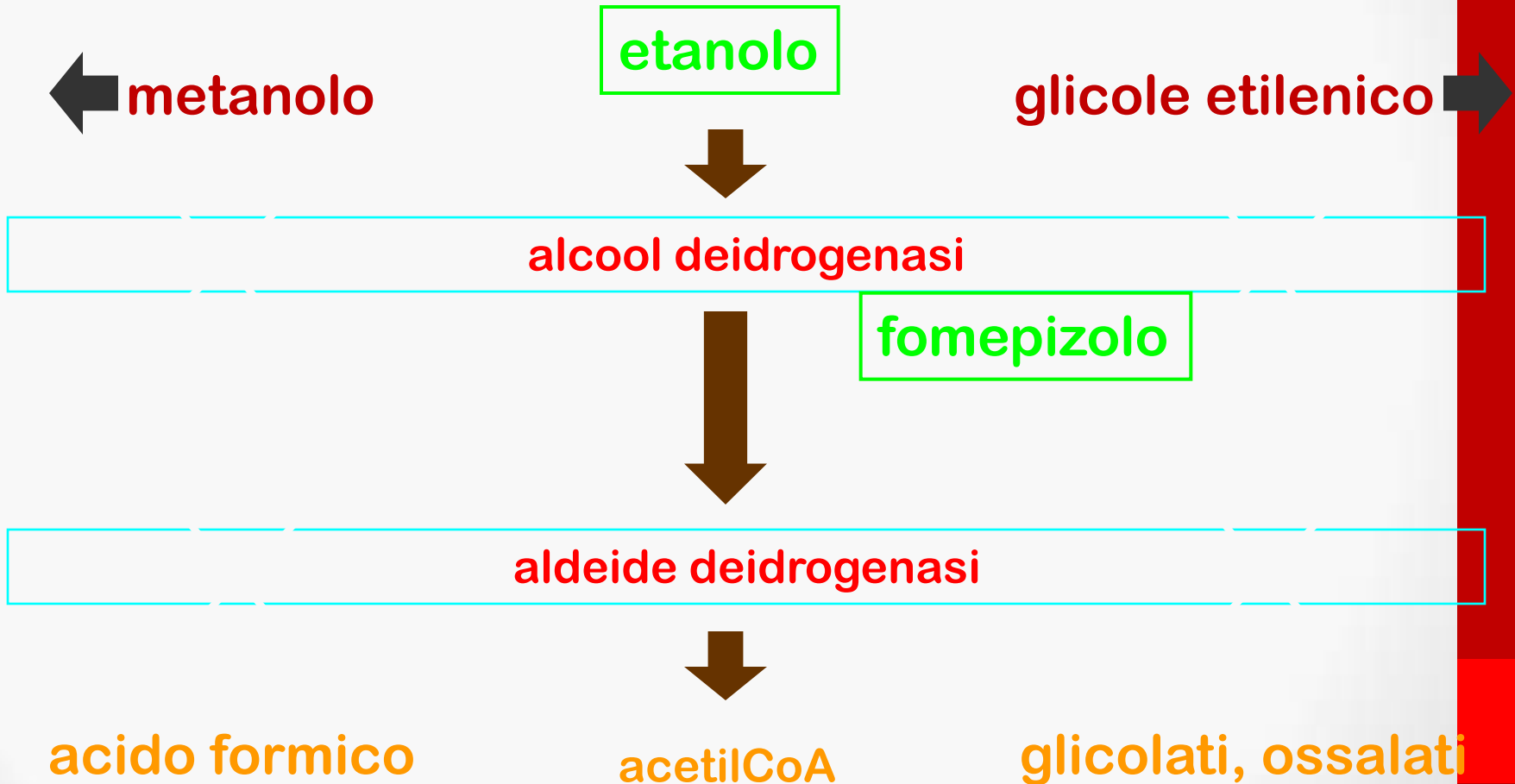


# Metanolo e Glicole etilenico

- 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

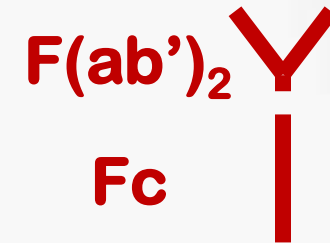
- Intubazione
- Ventilazione
- Inserimento pacemaker
- Somministrazione farmaci cardiovascolari
- Riempimento volemico
- Mantenimento funzione emuntori
- Terapia anticonvulsivante
- Controllo temperatura
- Mantenimento equilibrio acido-base, idroelettrolitico e nutrizionale

# 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