

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI FERRARA
- IN LABORE FRUCTUS -



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

Dipartimento Farmaceutico Interaziendale



Regione Emilia-Romagna



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE



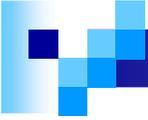
CRR ANTIDOTI EMILIA ROMAGNA

EM* SIMEU
società italiana medicina
d'emergenza-urgenza

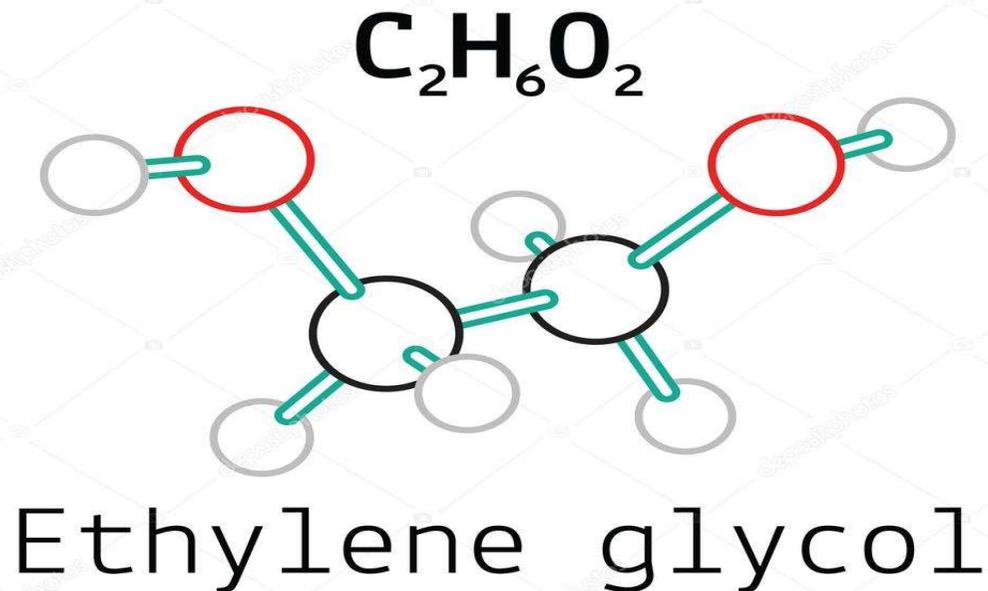
Bologna 9 Giugno 2017

INTOSSICAZIONE DA GLICOLE ETILENICO

Dr. Antonio AGOSTI
Referente clinico antidoti Azienda USL Piacenza
Dipartimento di Emergenza-Urgenza
Pronto Soccorso – Medicina d'Urgenza - 118



Il glicole etilenico è largamente utilizzato nella composizione di liquidi antigelo. Molti automobilisti hanno una scorta di glicole etilenico in cantina o in garage, ma pochi sanno quanto sia pericoloso questo composto; attualmente molti degli avvelenamenti domestici avvengono proprio a causa della grande superficialità con cui vengono trattate queste sostanze. Infatti, spesso gravi intossicazioni sono provocate, nell'uomo adulto, per ingestione accidentale di tali prodotti travasati e conservati in bottiglie per bevande senza nessuna etichettatura che segnali il pericolo e nei bambini, perché particolarmente attratti dalla consistenza sciropposa e dal sapore dolciastro dell'antigelo, avendo, tra l'altro, libero accesso a tale composto. Il sapore dolce lo rende particolarmente appetibile anche per i cani per cui l'avvelenamento è molto frequente in questa specie.

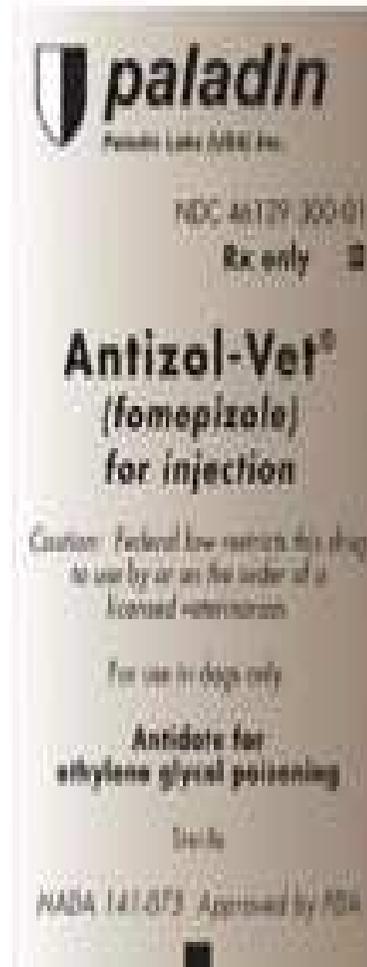
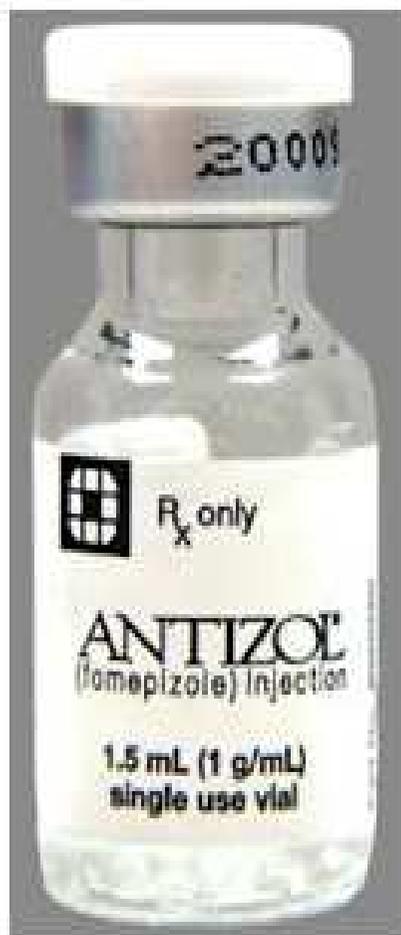


ALCOL ETILICO 95%



Antidoto utilizzati nelle intossicazioni da glicole etilenico

FOMEPIZOLO



Antidoto utilizzati nelle intossicazioni da glicole etilenico

Caso clinico 1:

F.R. 64 anni
Sesso maschile.
Peso: 77 Kg

Ingestione accidentale di liquido antigelo da una bottiglia dell'acqua conservata nell'autorimessa. Contattato CAV di Pavia dalla moglie del paziente che ha consigliato di assumere due sorsi di superalcolico. Accesso in PS con paziente asintomatico, cosciente, vigile, collaborante ed eupnoico.





Viene posizionato SNG ed eseguita gastrolusi con lavaggio gastrico.

Dosaggio di etanolemia plasmatica e prelievo in due provette asciutte da siero e urine da inviare al laboratorio di tossicologia del Policlinico San Matteo per dosaggio glicole etilenico.

Diuresi forzata (4000 ml nelle 24 ore) e PPI ev.

Viene ricoverato in Medicina d'Urgenza ed impostato trattamento antidotico con 5 fiale di alcol etilico al 95% in 500 cc di Soluzione Fisiologica ed inizia infusione di 10 ml/Kg di peso corporeo → 770 ml in 40 minuti e dopo un'ora controllo dell'etanolemia. In seguito, in base all'etanolo plasmatico, prosegue con dose di mantenimento a 2 ml/Kg/ora tenendo misurata l'etanolemia ogni 2 ore cercando di mantenerla a 1.5 mg/dl (che è considerata l'etanolemia antidotica).



P.B. 37 anni

Sesso femminile.

Caso clinico 2:



Accesso in PS per riferita assunzione accidentale di antigelo da una bottiglia conservata in auto, presa in mano per sbaglio mentre guidava al posto dell'acqua. La bottiglia è stata portata in PS: controllo del liquido contenuto con cartina tornasole: pH 9.

Anamnesi: Muta

Terapie in atto: Nessuna.

Allergie: Nessuna

Esame obiettivo:

Toni cardiaci validi, ritmici.

MV normotrasmesso in assenza di rumori aggiunti.

Addome piano, trattabile, lievemente dolente e dolorabile alla palpazione in epigastrio, Blumberg e Murphy negativi

Non edemi declivi.

EGA in AA:

pH 7.41, pO₂ 88, pCO₂ 38, HCO₃⁻ 24.6, Sat 96%. Sodio 143, Potassio 3.8, Calcio 4.93, Glucosio 79, Lattati 7, Hb 14.7.





Sentito telefonicamente CAV di Pavia che consiglia il seguente trattamento:

-Decontaminazione con SNG aspirazione e lavaggio

-Controllo EGA venosi ogni 3 ore

-Diuresi forzata con 4500 cc di liquidi nelle 24 ore

-PPI 2 fl in bolo e poi come mantenimento 4 fl nelle 24 ore

-Raccolta dei campioni di due provette asciutte da siero + 1 campione di urina alle ore 20 e successivamente alle ore 8 del mattino dopo da inviare per dosaggio glicole etilenico al Laboratorio di Tossicologia Analitica del Policlinico San Matteo di Pavia (Dr. Papa)

-Inizio terapia antidotica con Fomepizolo in due dosi: attacco con 15 mg/Kg diluiti in 250 cc di Fisiologica da infondere in 30 minuti. A 12 ore di distanza 10 mg/Kg sempre in Fisiologica 250 cc da infondere in 30 minuti.

Il glicole etilenico è un alcol bivalente a basso peso molecolare, appartenente ai dioli. E' possibile trovarlo anche nei materiali per la sintesi di poliestere, diossani PET, ma anche come scambiatore di calore, solvente liquido, liquido per i freni, umidificante del tabacco, nelle lacche, colle o nei nuovi prodotti per la crioterapia e la termoterapia (cold/hot-pack).

Ethylene glycol

antigelo nell'industria automobilistica

sghiacciamento di aerei

liquido per i freni

PET, produzione bottiglie trasparenti per uso alimentare

umidificante del tabacco



lacche, colle

prodotti per la crioterapia e la termoterapia (cold/hot-pack)

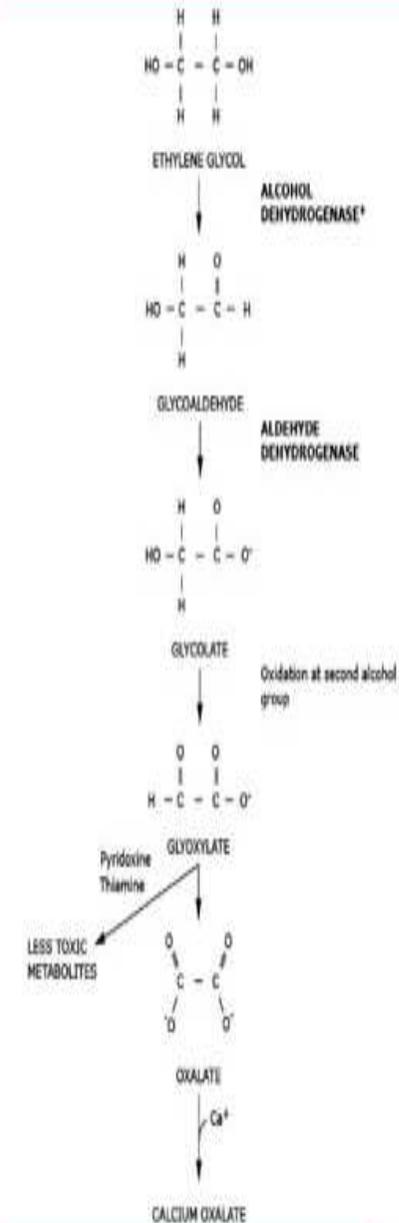


Dopo ingestione, viene metabolizzato dall'alcoldeidrogenasi a glicolaldeide che, a sua volta viene metabolizzata a acido glicolico, ac. glicossilico e ac. ossalico, che insieme all'acido lattico sono i responsabili dell'acidosi metabolica e del danno d'organo che ne consegue, dovuto alla precipitazione dei cristalli insolubili di ossalato insieme al calcio (calcio-ossalato). Il glicole etilenico ha un volume di distribuzione che va da 0.6-0.8L/Kg, non si lega alle proteine plasmatiche e la sua emivita è di 2-5 ore ed arriva fino a 17 ore dopo trattamento antidotico con etanolo o fomepizolo.

Glicole etilenico

- Sapore dolciastro
- Assorbimento rapido e completo dopo ingestione
- Eliminazione dei metaboliti attraverso le urine (**cristalluria di ossalato di calcio monoidrato**)
- Emivita plasmatica breve (3 – 5 h): scarsa possibilità di dosaggio plasmatico
- Effetti tossici:
 - Acidosi metabolica (acido glicolico)
 - SNC: atassia, depressione, coma (depressione centri bulbari)
 - Rene: necrosi tubulare per precipitazione di cristalli di calcio ossalato monoidrato + effetto citotossico diretto sulle cellule tubulari

Ethylene glycol metabolism





A seguito dell'ingestione per via orale è possibile distinguere tre stadi di avvelenamento.

-1° stadio: entro le primissime ore dopo l'esposizione o l'ingestione (da 30 minuti a 12 ore) appaiono sintomi di ubriachezza con vomito, atassia e barcollamenti, possibili crisi convulsive, coma e morte nei casi più gravi;

-2° stadio: successivamente, dopo 12-24 ore dall'ingestione sopraggiungono sintomi cardiopolmonari con tachipnea, tachicardia, polso debole e frequente e si manifesta anche una grave acidosi metabolica per accumulo principalmente di acido glicolico;

-3° stadio: la compromissione renale sopraggiunge dopo 24-72 ore in seguito alla deposizione di acido ossalico nei tubuli renali, e si manifesta con anoressia e vomito, alito urinoso, depressione, coma e morte nei casi più gravi. L'acidosi metabolica e la precipitazione di ossalati nei reni svolgono un ruolo determinante nell'insorgenza dell'insufficienza cardiocircolatoria e della compromissione renale.



La dose letale per l'uomo di glicole etilenico al 95% (solitamente contenuto nei prodotti per antigelo) è di 1-1,5ml/Kg. Pertanto il **dosaggio del glicole etilenico** (livelli serici 50 mg/dL), è l'indagine laboratoristica che può essere effettuata per confermare l'avvenuta intossicazione. Purtroppo non è rapidamente disponibile in emergenza-urgenza in tutti i centri.

Cardine diagnostico pertanto è l'**EGA** dove si riscontra la presenza di acidosi metabolica con gap anionico aumentato. Le cause di acidosi metabolica con gap anionico possono essere ricordate con la seguente formula mnemonica inglese **MUDPILES**:

- M methanol,
- U uremia,
- D diabetic ketoacidosis,
- P phenformin/metformin,
- I isoniazid,
- L lactic acidosis,
- E ethylene glycol,
- S salicylates.

Altre cause di acidosi metabolica comprendono veleni come il fluoroacetato (che disaccoppia la fosforilazione ossidativa), il cianuro e il monossido di carbonio (che sono tossici per la respirazione cellulare).

Ricordiamo la formula che si utilizza per calcolare il gap anionico e il gap osmolare:

$$\text{Gap Anionico (anion Gap)} = (\text{Na}^+) - (\text{Cl}^-) - (\text{HCO}_3^-)$$

L'errore più comune nel calcolare il Gap osmolare è non tenere in considerazione l'etanolo nei calcoli che si fanno: se l'etanolemia è positiva, allora si deve aggiungere "etanolo" al calcolo dell'osmolalità. Un risultato superiore a 50 del gap osmolare calcolato ha un alto grado di specificità per la presenza di un alcol tossico come il metanolo o il glicole etilenico. L'isopropanolo causa un ampio gap osmolare, ma viene metabolizzato a chetone e, così, provoca chetosi senza acidosi. Tutti questi alcol tossici hanno effetti inebrianti come l'etanolo. L'emogasanalisi arteriosa ci darà una stima del pH e ci aiuterà a distinguere i vari tipi di acidosi. L'anion gap e il gap osmolare correlano inversamente nei pazienti avvelenati da un alcol tossico.

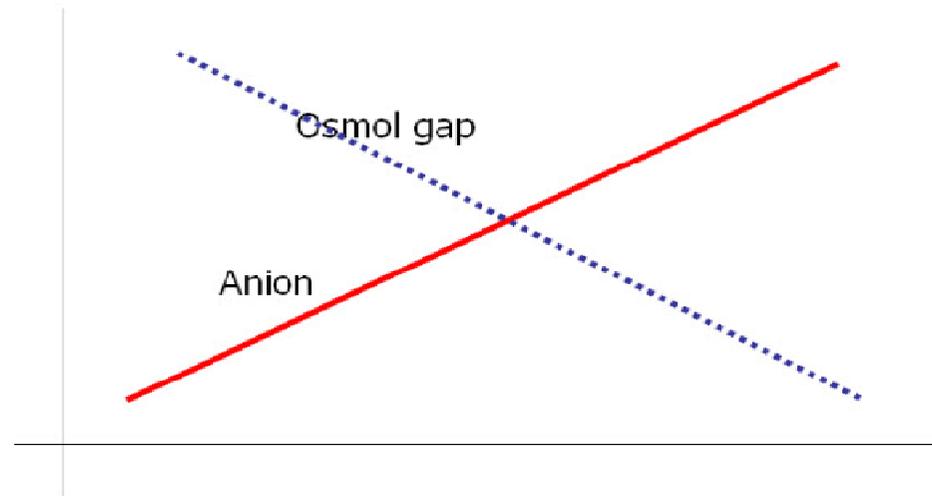


Figura. Rappresentazione della correlazione inversa tra gap osmolare e gap anionico.

Nelle fasi precoci dell'ingestione di un alcol tossico, si osserva il maggiore gap osmolare. Successivamente, man mano che viene metabolizzato ad acido carbossilico, il gap osmolare diminuisce e aumenta il gap anionico.

Quando si sospetta un'avvelenamento da glicole etilenico, infine si può usare una **lampada di Wood** per cercare tracce di fluorosceina sodica nella pelle e nei vestiti del paziente. La fluorosceina (di per se non tossica) viene aggiunta ad alcuni prodotti antigelo per permettere di localizzare eventuali perdite nel radiatore.

Invece la presenza di cristalli di ossalato nelle urine non è un indicatore affidabile di avvelenamento da glicole etilenico.



Nella maggior parte dei casi, il trattamento deve procedere sulla base di forti sospetti piuttosto che su risultati certi dei test per la identificazione di un alcol tossico. La maggior parte dei Dipartimenti di Emergenza, infatti, non ha accesso a risorse di laboratorio in grado di fare test urinari ed ematici di questo tipo in tempi sufficientemente brevi (e quindi utili per il trattamento d'urgenza).

La strategia terapeutica si basa sostanzialmente su tre differenti approcci.

➤ **antidotico con fomepizolo.** Il trattamento comprende la somministrazione di "fomepizolo" (4-metilpirazolo), che blocca l'alcool deidrogenasi e blocca la conversione degli alcol tossici nei rispettivi metaboliti tossici. Il glicole etilenico viene convertito in glicolato, ossalato e altri prodotti. Il farmaco deve essere diluito in 100 ml di soluzione fisiologica o glucosata al 5% (perché produce irritazione venosa e flebosclerosi dopo iniezione intravenosa se non diluito) e la quantità di farmaco dipende dal peso del paziente. E' da preferire nei bambini rispetto all'etanolo.

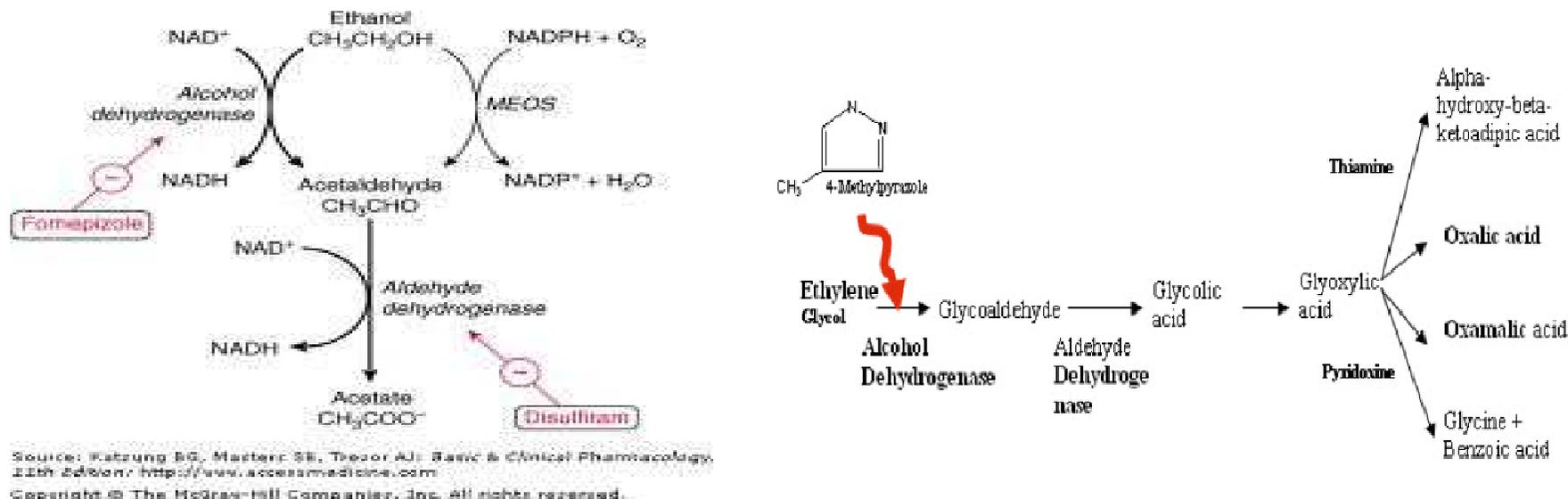
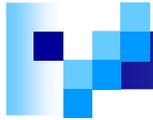


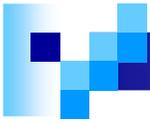
Figura. Il 4-Metilpirazolo blocca l'alcool deidrogenasi prevenendo così la trasformazione metabolica del metanolo e del glicole etilenico nei rispettivi metaboliti tossici.

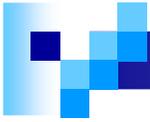


- **Antidotico con etanolo**, ovvero sia fiale di alcol etilico endovena fino a target di alcolemia tra 2 e 2,5 g/L (una sbronza indotta); le fiale sono Etanolo 96% v/v 2 ml/10 ml. Può essere somministrato per via endovenosa ad adulti utilizzando la diluizione di 5 fl in 500 cc di fisiologica da infondere a 10 ml/kg in 40 min e successiva infusione di mantenimento a 2 ml/kg/h monitorando l'etanolemia ogni 2 ore.

E' indispensabile in caso di intossicazione da glicole etilenico continuare il trattamento con etanolo o fomepizolo fino ad una netta riduzione con ritorno ai valori di range del gap anionico, osmolare e dello stesso glicole sierico.

- **Trattamento dialitico**. Dato che il glicole etilenico è nefrotossico, la dialisi è tradizionalmente inserita nel trattamento per gli avvelenamenti, ma evidenze sempre più numerose indicano che la terapia con "fomepizolo" è efficace quanto l'impiego di fomepizolo+dialisi. Ricordiamo che il rationale del trattamento dialitico in questo caso si basa sul fatto che il volume di distribuzione ha valori inferiori a 1L/Kg e il legame alle proteine plasmatiche è quasi del tutto assente è possibile effettuare l'emodialisi.





Grazie per l'attenzione