



NUMERO 4 OTTOBRE 2017

PERIODICO DI INFORMAZIONE A CURA DELL'U.O. FARMACIA OSPEDALIERA DELL'AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA DI FERRARA

NEWSLETTER

Il **Servizio di Farmacia** dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara è stato individuato come **Centro di Riferimento Regionale (CRR)** per la dotazione **antidoti** da giugno del 2011.

Attraverso questa **Newsletter**, che vuole essere uno strumento rapido e di facile lettura, ci proponiamo di fornire tutte le informazioni e le indicazioni relative alle **ultime evidenze e novità** riguardo le dotazioni antidotiche e **descrivere le attività del CRR Antidoti dell'Emilia Romagna** e rappresentare una sintesi di informazioni pratico-gestionali sull'argomento.

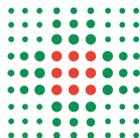
La collaborazione alla Newsletter è aperta a tutto il personale sanitario interessato al tema.

VII Corso "La Rete Regionale per la gestione degli antidoti 2017: Nuovo Portale, Nuove Droghe d'Abuso e Progetto Giovani in Pronto Soccorso"

Lo scorso 9 giugno 2017, presso la sede della Regione Emilia-Romagna, si è svolto il corso **"La Rete Regionale per la Gestione degli Antidoti 2017: Nuovo Portale, Nuove Droghe d'Abuso e Progetto Giovani in Pronto Soccorso"**. Tale corso è stato organizzato dal Centro di Riferimento Regionale e ha visto il coinvolgimento di figure professionali appartenenti a diverse istituzioni, in particolare medici e farmacisti delle Aziende Sanitarie della Regione, membri della Regione Emilia-Romagna, del Ministero della Salute, del Centro Antiveneni di Pavia, del Corpo Militare CRI, del Laboratorio di Medicinale Legale, dell'SPDC e del Servizio per le dipendenze patologiche. Le relazioni della mattinata hanno riguardato il Centro di Riferimento Regionale, il Nuovo Portale Antidoti, la Scorta Nazionale Antidoti, le attività e i ruoli del Centro Antiveneni di Pavia, la gestione integrata delle sostanze d'abuso nei giovani, le Nuove Sostanze Psicoattive, il ruolo dello Psichiatra e del Medico del Servizio Dipendenze Patologiche nella gestione acuta del paziente con sospetta intossicazione ed il supporto del Laboratorio di Medicina Legale nelle intossicazioni. La sessione pomeridiana è stata dedicata alla gestione dell'intossicato pediatrico in emergenza-urgenza nella provincia di Ferrara. È stato successivamente presentato il Nuovo Database di inserimento delle intossicazioni. La seconda parte della sessione pomeridiana è stata dedicata allo stato dell'arte e inserimento intossicazioni nel Database e all'esposizione di casi clinici d'intossicazione scelti da alcuni medici appartenenti alle Aziende Sanitarie di Piacenza, Bologna, Reggio Emilia, Rimini. Per i casi nei quali è stato utilizzato l'antidoto, i relatori hanno effettuato la prova di inserimento dell'evento di intossicazione nell'apposito database delle intossicazioni del portale antidoti. A tutti i medici e farmacisti viene richiesta la collaborazione all'alimentazione del registro, cui si può accedere previa registrazione al portale antidoti (<http://antidoti.ospfe.it/>).

Il corso si è rivelato un'ottima occasione di presentazione di tale strumento, il quale potrà non solo arricchire la conoscenza dell'epidemiologia locale delle intossicazioni e dei trattamenti attuabili, ma anche garantire una migliore allocazione delle risorse antidotiche.

Una sessione del Corso è stata dedicata alla problematica, sempre più emergente soprattutto fra i giovani, delle nuove droghe da abuso che, come purtroppo sta accadendo sempre di più, rappresentano una delle cause prevalenti dell'accesso dei giovani nelle Unità di Pronto Soccorso. Nell'ambito di tale sessione, è stato presentato il "Progetto Giovani In Pronto Soccorso" che propone un percorso di presa in carico interdisciplinare relativo all'utilizzo da parte dei giovani di droghe d'abuso.



NEWSLETTER



NEW DRUGS: UN CASO CLINICO DI INTOSSICAZIONE DA COCAINA "ARRICCHITA"

Antonio Agosti - Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza – Piacenza – AUSL PC

Il 07 giugno 2016 alle ore 11:41 viene accettato dal triage del Pronto Soccorso di Piacenza M.F.C. trentenne maschio di nazionalità brasiliana, HCV ed HIV positivo, noto come consumatore abituale di psicostimolanti. Dalla sera precedente lamentava stato di agitazione psicomotoria secondario ad abuso di sostanze eccitanti (verosimilmente cocaina, come riferito da un amico) per via inalatoria (fumo): quella mattina aveva assunto Bromazepam gtt per cercare di autotrattarsi lo stato d'ansia ma aveva dato ugualmente in escandescenza per cui erano state allertate le Forze dell'Ordine. Su richiesta dei Carabinieri veniva valutato dall'automedica 118 sul territorio ed accompagnato in PS dove al triage veniva assegnato un codice rosso con accesso immediato all'ambulatorio medico per la prima valutazione. All'esame obiettivo si presentava vigile, poco collaborante, estremamente agitato, tachicardico e tachipnoico con MV diffusamente ridotto su tutto l'ambito polmonare: venivano eseguiti ECG che mostrava tachicardia sinusale ed eco torace nella norma. Contattato telefonicamente CAV di Pavia: la specialista invitava ad eseguire il profilo di esami ematici di base (emocromo, chimica) con l'aggiunta del dosaggio di sostanze sulle urine con prelievo di due provette di sangue intero + 2 provette di urina da conservare in frigorifero per la spedizione il mattino seguente al laboratorio di tossicologia analitica clinica del Policlinico San Matteo di Pavia.

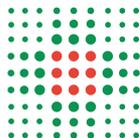
Nel frattempo il paziente, che era già stato trattato in caserma dal personale ALS con Valium 40 mg e Midazolam 15 mg, continuava a presentarsi irrequieto e poco collaborante: si è reso necessario ricovero in Osservazione Breve Intensiva (OBI) per monitorarlo, idratarlo e sedarlo per tutta la giornata con boli ev di Midazolam (a cui appariva poco responsivo) e Propofol. L'esame tossicologico sulle urine confermava la presenza di cocaina metaboliti (> 5000 ng/ml) e di amfetamine/ecstasy (> 5000 ng/ml) con etanolo plasmatico assente (0.01 gr/l). Normalizzato il quadro clinico, veniva dimesso il giorno seguente intorno alle ore 10:30 del mattino.

In data 11/08/2016, perveniva il risultato dal Laboratorio di Pavia (Dr. Pietro Papa) da cui si evidenziava presenza di alpha-PVP, meglio conosciuta per strada con il nome di Flakka: si tratta di un composto chimico classificato sotto il termine generico di catinone sintetico, e conosciuto anche come "sali da bagno". Si tratta, fondamentalmente, di un'amfetamina sintetica a buon mercato. Come tante altre droghe sintetiche e di laboratorio, la flakka è prodotta soprattutto in laboratori cinesi, venduta all'ingrosso online con nomi tipo "Lunar Wave", "Cloud Nine" e "Scarface", e poi smerciata da commercianti negli Stati Uniti per un prezzo che va dai 3 ai 5 dollari al pezzo, spesso sotto l'avvertenza che il prodotto "non è destinato al consumo umano." La gente assume la flakka per le sue potenti proprietà psicoattive, che imitano gli effetti della cocaina, della metanfetamina o dell'ecstasy stessa, spesso con conseguenze disastrose. Numerose sono ormai le segnalazioni di intossicazioni da questa sostanza a partire dal 2014 soprattutto negli Stati Uniti.

Catinoni sintetici: sono analoghi strutturali del catinone (una molecola psicoattiva presente nella pianta di Khat) e vengono commercializzati in compresse di vari colori/forme, in capsule, in polvere/cristalli; vengono generalmente presentati come "sali da bagno" o "fertilizzanti per piante". In tali prodotti, spesso i catinoni presenti sono più di uno e/o vengono associati ad altre sostanze psicoattive. In relazione alla disponibilità di diverse forme e formulazioni, i catinoni possono essere ingeriti, sniffati/fumati o assunti per via iniettiva o rettale.

Molti catinoni sintetici sono caratterizzati da attività simpaticomimetica, correlata prevalentemente al rilascio a livello pre-sinaptico di catecolamine e all'inibizione della ricaptazione dei neurotrasmettitori monoaminergici. Essi sono in grado di simulare gli effetti della cocaina. Gli effetti clinici più comunemente riportati sono: ansia, ridotta capacità di concentrazione e della memoria a breve-termine, irritazione della mucosa nasale, cefalea, tachicardia, ipertensione, iperidrosi, midriasi, trisma, bruxismo, allucinazioni, grave agitazione psicomotoria e aggressività, convulsioni. Per molti dei catinoni sintetici identificati anche sul territorio italiano non sono disponibili dati completi relativi alle caratteristiche farmacologiche e tossicologiche, al preciso meccanismo d'azione e ai possibili effetti tossici. Tuttavia, la clinica di presentazione non è distinguibile dagli effetti acuti da MDMA o da cocaina.

In Italia, dal 2010 al 2015, sono stati registrati 77 casi (età compresa tra 18 e 38 anni) di intossicazione acuta da catinoni sintetici. I sintomi presentati sono stati: midriasi, ansia, panico, allucinazioni visive e uditive, agitazione psicomotoria e atteggiamento violento, convulsioni. In un caso l'assunzione (ingestione/sniffing) del prodotto acquistato in uno smart shop come concime per piante ha determinato, oltre ad effetti sistemici, anche iperemia del cavo orale, edema della glottide e dell'ugola. Tutti i pazienti sono stati trattati in modo sintomatico e dimessi dopo 24-48 ore di osservazione.



NEWSLETTER



CONCLUSIONI

- Il fenomeno delle NSP è di grande rilevanza clinico-tossicologica e costituisce un nuovo problema di salute pubblica sicuramente molto impegnativo: per poterlo fronteggiare dal punto di vista sanitario occorrono sicuramente nuove procedure e una nuova operatività del SSN.
- I test di screening consentono oggi di individuare con metodi semplici (es. ELISA) oltre alle classiche sostanze d'abuso (oppiacei, cocaina, amfetamine, THC, MDMA, buprenorfina, metadone) anche numerose nuove sostanze psicoattive fra cui ketamina, LSD, GHB, cannabinoidi sintetici (principalmente appartenenti alla serie JWH) e catinoni sintetici. L'impiego corretto di queste metodiche può contribuire a migliorare le possibilità diagnostiche del SSN.
- Il modello operativo in ambito clinico-tossicologico attraverso un CAV specializzato non solo consente un ottimale supporto specialistico per la diagnosi e cura dei pazienti, ma ha anche confermato, come negli anni precedenti, di fornire dati essenziali per il NEWS e per attività di prevenzione e regolatoria.
- L'interazione promossa dal NEWS fra sanità e altre Amministrazioni dello Stato (es. RIS- Arma dei Carabinieri, Agenzia delle Dogane, Polizia Scientifica) ha consentito una migliore e più rapida conoscenza del fenomeno, della sua continua variazione, e una condivisione di dati che consente una migliore e più rapida azione di pre-

INTOSSICAZIONE DA GLICOLE ETILENICO

Antonio Agosti - Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza – Piacenza – AUSL PC

Il glicole etilenico è un composto largamente utilizzato nella formulazione 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. Presentiamo due recenti casi clinici:

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 e successivo accesso in PS con paziente asintomatico, cosciente, vigile, collaborante ed eupnoico. Viene posizionato SNG ed eseguita gastrolisi 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).

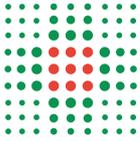
Caso clinico 2: P.B. 37 anni, sesso femminile.

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 nella norma.

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: 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).

Dopo ingestione, viene metabolizzato dall'alcol-deidrogenasi a glicolaldeide che, a sua volta viene metabolizzata a acido glicolico, ac. glicosilico 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.



NEWSLETTER



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 al 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.

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'alcol 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.

Antidotico con etanolo, ovverosia 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 razionale 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

