

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
- Cerebral computed tomography (CT): brain edema; 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
and confirmed the suspect of body-packing

Treatment

A

**Whole bowel
irrigation**

B

Surgery

C

**Gastrointestinal
endoscopy**

- **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

- 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

Use of the intensive Care Unit in acute poisoning:
a seven-year analysis of 78 patients.

Zoppellari et Al. Clin Toxicol 2009; 47: 483

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



- Valutare ogni pz come se l'intossicazione possa essere potenzialmente a rischio di vita
- Seguire la checklist per il trattamento
- Alcuni steps possono essere affrontati contemporaneamente a seconda dei casi

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

Vie aeree

- Perdita riflessi protettivi delle vie aeree
- Caduta della lingua
- **Mantenimento pervietà vie aeree**
- **Aspirazione secrezioni**
- **Intubazione**
- **Eventuale somministrazione antidotica (naloxone, flumazenil)**

Intubazione

- **Pro/Con Debate EAPCCT, Brussels May 2014**
(Hantson / Mégarbane)
- **«Should we intubate all drug-induced comatose patients?»**

Whom should we intubate?

Certainly, poisoned patients with

- **Consciousness impairment + alteration of gag reflex**
- **Acute respiratory failure not responding to oxygen**
- **Severe cardiovascular failure**
- **Refractoriness to pharmacological therapies (seizures, hypertermia)**

However, probably not all poisoned patients...

Administration of antidotes (like naloxone and flumazenil) are possible in selected patients with neurological impairment, taking into account their contraindications and recommended conditions of use

Glasgow Coma Score (GCS) and intubation

- **Intubation if CGS < 8-9**
- **No correlation between GCS and loss of gag reflex**
- **In patients with CGS < 8, gag reflex unlikely to be normal**
- **Take into account the toxicant properties and its kinetics as well as the level of encephalopathy and respiratory/circulatory findings**
- **Lower GCS (< 8) are clearly associated with a higher risk of aspiration pneumonia and will indicate tracheal intubation (Crit Care Med 2004; 32 (1): 88-93)**

Insufficienza respiratoria

- 1. Deficit ventilatorio**
- 2. Ipossiemia**
- 3. Broncospasmo**

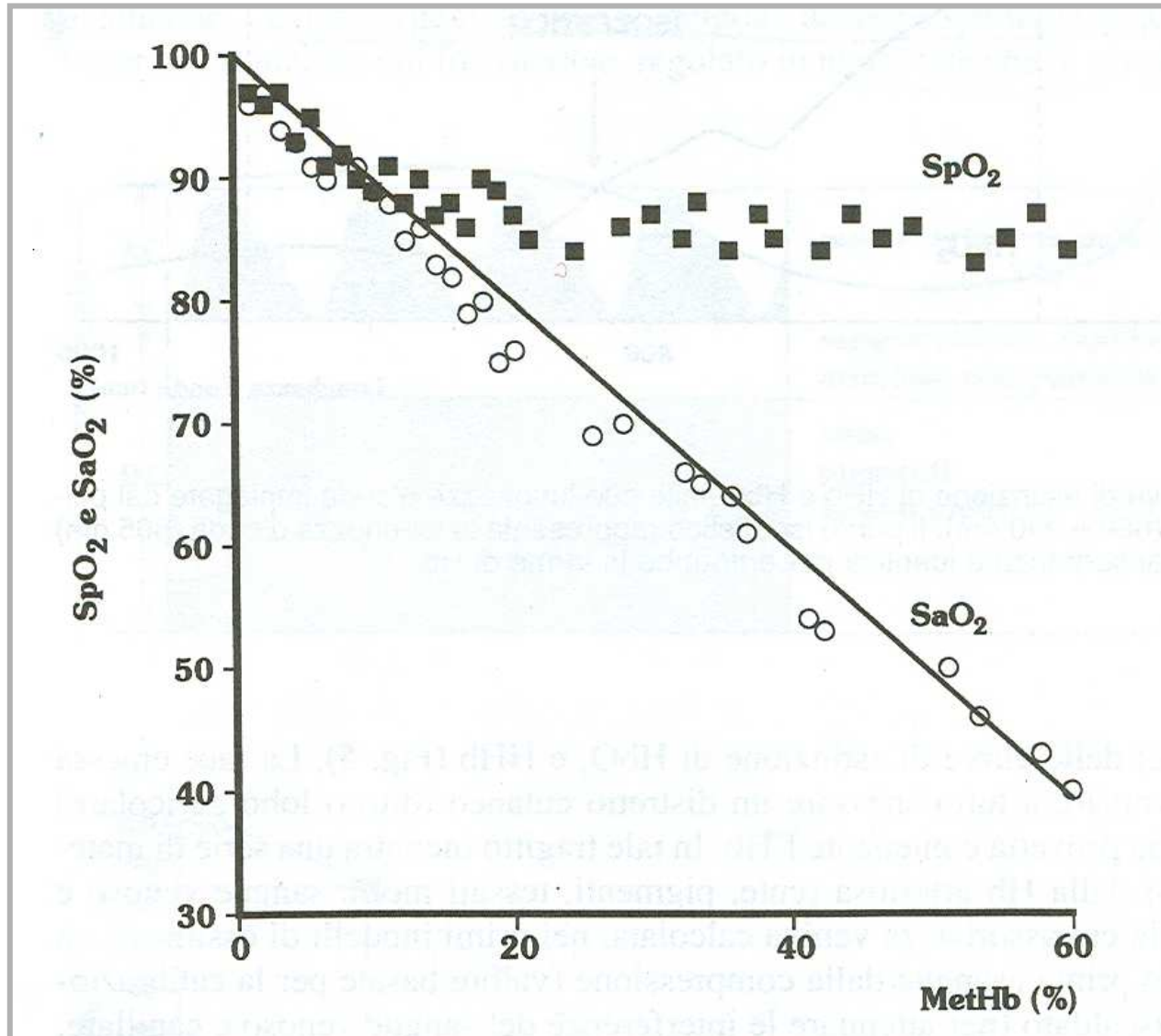
Deficit ventilatorio

- Paralisi muscoli respiratori (botulismo, curari, organofosfati)
- Depressione drive respiratorio centrale (barbiturici, simpaticolitici, alcohols tossici, sedativi-ipnotici, triciclici)
- **Trattamento: intubazione e ventilazione**

Ipossiemia

- 1. Riduzione O₂ da gas inerti (CO₂, azoto, metano)**
- 2. Riduzione diffusione alveolo capillare O₂ da:**
 - polmonite da aspirazione di materiale gastrico
 - polmonite chimica (gas irritanti e idrocarburi)
 - ARDS (paraquat)
- 3. Ipossia cellulare (MetaHb, CO, CN, H₂S)**

Scarto della SpO₂ dalla SaO₂ in funzione della % di MetHb



Attendibilità pulsossimetria (SpO_2)

- **MetHb**: per alta MetHb, SpO_2 sovrastima il reale valore SaO_2
- **COHb** : SpO_2 sovrastima reale valore SaO_2
- **CN**:
 - tachipnea senza cianosi (pz rosa)
 - EGA venosa con elevato CvO_2
 - **SpO_2 poco utile**

Insufficienza respiratoria da fumi di incendio

Tossicità da

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

(Antidoto: Idrossicobalamina)



Broncospasmo

- Danno irritativo diretto (aspirazione idrocarburi, inalazione fumi d'incendio e gas irritanti)
- Azione farmacologica (esteri fosforici, β bloccanti)
- **Terapia: O₂, intubazione, ventilazione, sospensione β bloccanti, broncodilatatori, antidoti per esteri fosforici**

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 nicotinica) per riattivare acetilcolinesterasi**

Dose: fino a 500 mg/ora

Circolazione

- Bradicardia / blocco AV ?
- Prolungamento QRS ?
- Tachicardia ?
- Aritmia ventricolare ?
- Ipotensione ?
- Iperensione ?
- **Terapia: PA, HR, ECG, 1-2 vie venose, prelievo ematochimico**

Bradycardia / blocco AV

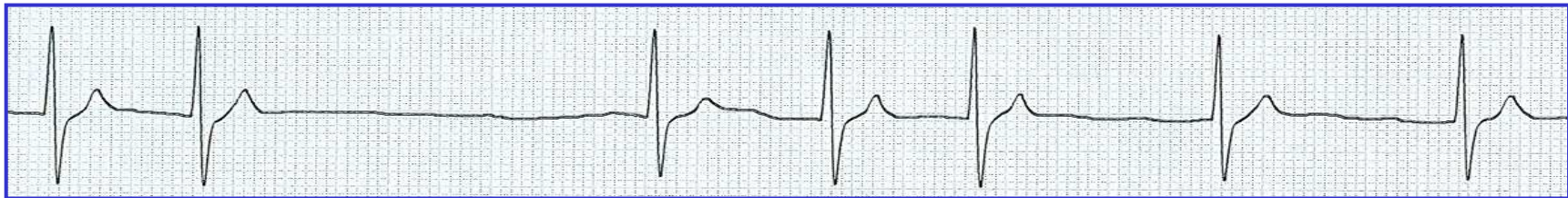
- Colinergici e vagotonici (digitale, organofosfati, carbamati)
 - Simpaticolitici (β bloccanti, clonidina, oppiacei)
 - Depressori di membrana (β bloccanti, triciclici)
 - Calcio antagonisti
-
- Antidoti: Fab (digitale), glucagone (β bloccanti), NaHCO_3 (triciclici), Ca (Calcio antagonisti)

Cardiotossicità nella intossicazione da digitale

- Meccanismo di tossicità: inibizione pompa Na^+/K^+ ATPasi di membrana
- Aumento automatismo pacemaker e fibre Purkinje
- Riduzione velocità di conduzione
- Alterazione tono simpatico e vagale
- Qualsiasi aritmia: ritmo è combinazione degli effetti inibitori ed eccitatori
- Onda T: appiattita, invertita
- Tratto PR prolungato: blocco A-V 1°, 2°, 3°

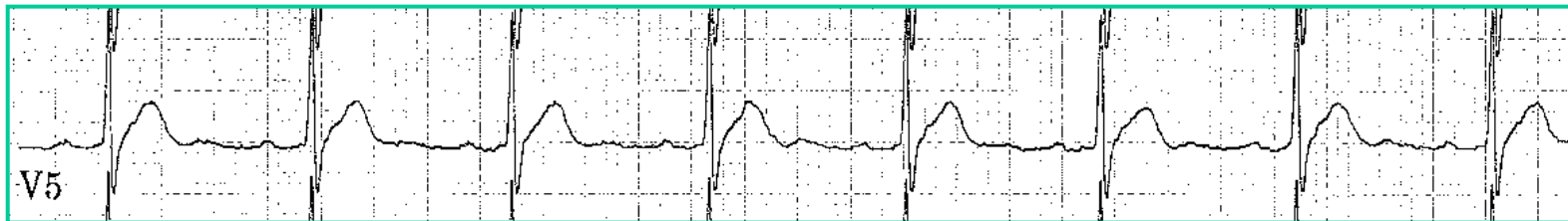
- Professionista 52 aa, 73 kg (anamnesi: depressione)
- In ospedale dopo autoiniezione contenuto 30 fiale di Lanitop ® (metil-digossina 0,2 mg/fiala)
- Segno avambraccio documenta recente iniezione ev
- Vomito, malessere, debolezza
- Digossinemia: 13.5 ng/mL (v.n. 0.6-2.0)

- 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 Na⁺-K⁺-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 $\frac{1}{2}$ digossina = 39 ore**
 - T $\frac{1}{2}$ Fab-digossina = 10-20 ore**

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)

- **Convulsioni**

Protezione vie aeree (intubazione e ventilazione meccanica)

Coma

- **Nelle overdosi, è la complicazione grave più frequente**
- **Da depressori SNC: anticolinergici, barbiturici, benzodiazepine, alcohols, neurolettici, sedativo-ipnotici, triciclici**
- **Da tossici responsabili di ipossia cellulare (MetaHb, CO, CN, H₂S)**
- **Da simpaticolitici: clonidina, oppiacei**

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
- L'intossicazione presenta una durata funzione dell'emivita plasmatica
- 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

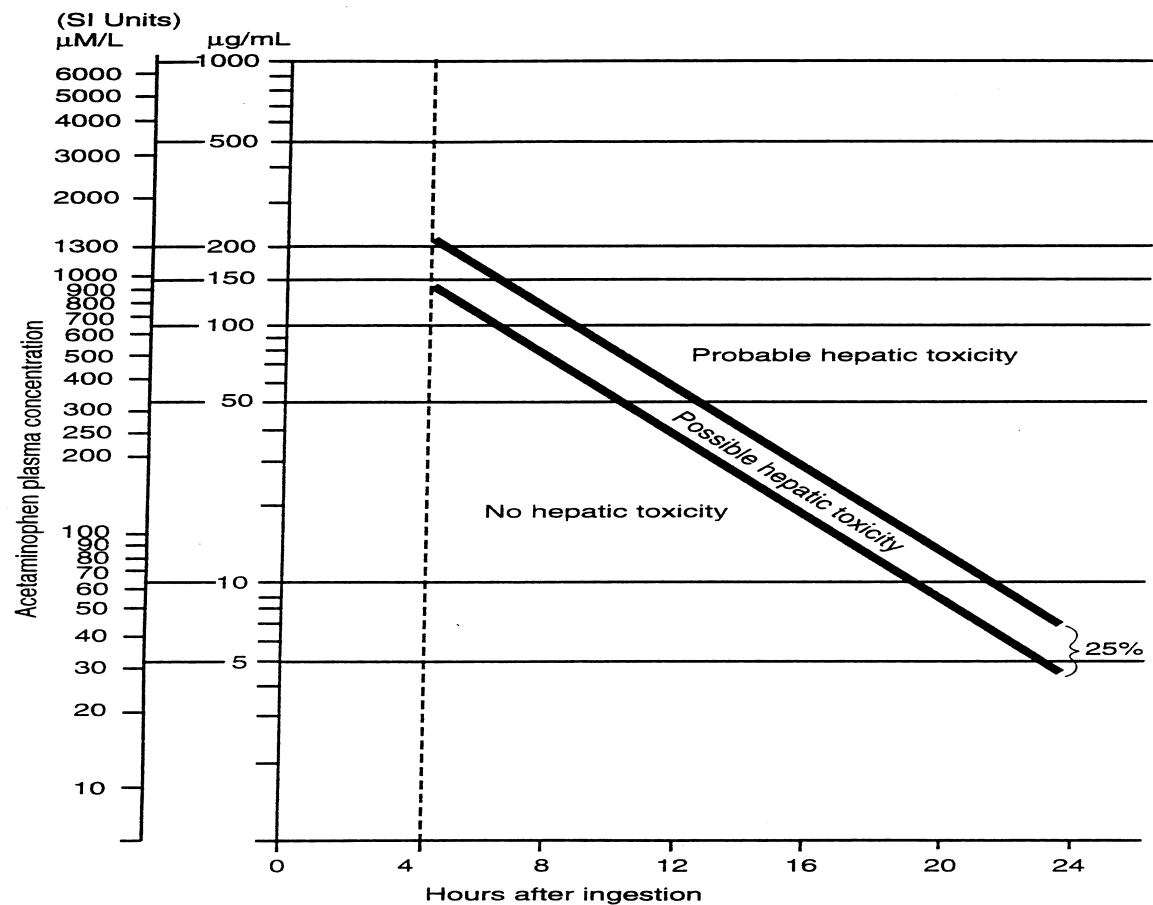
- **La tossicità dipende dalla concentrazione massima raggiunta sull'organo bersaglio dopo un determinato tempo dall'esposizione**
- **Realizzatosi il danno cellulare, anche se tutto il tossico è eliminato, la sintomatologia può non regredire**
- **La determinazione della concentrazione plasmatica è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

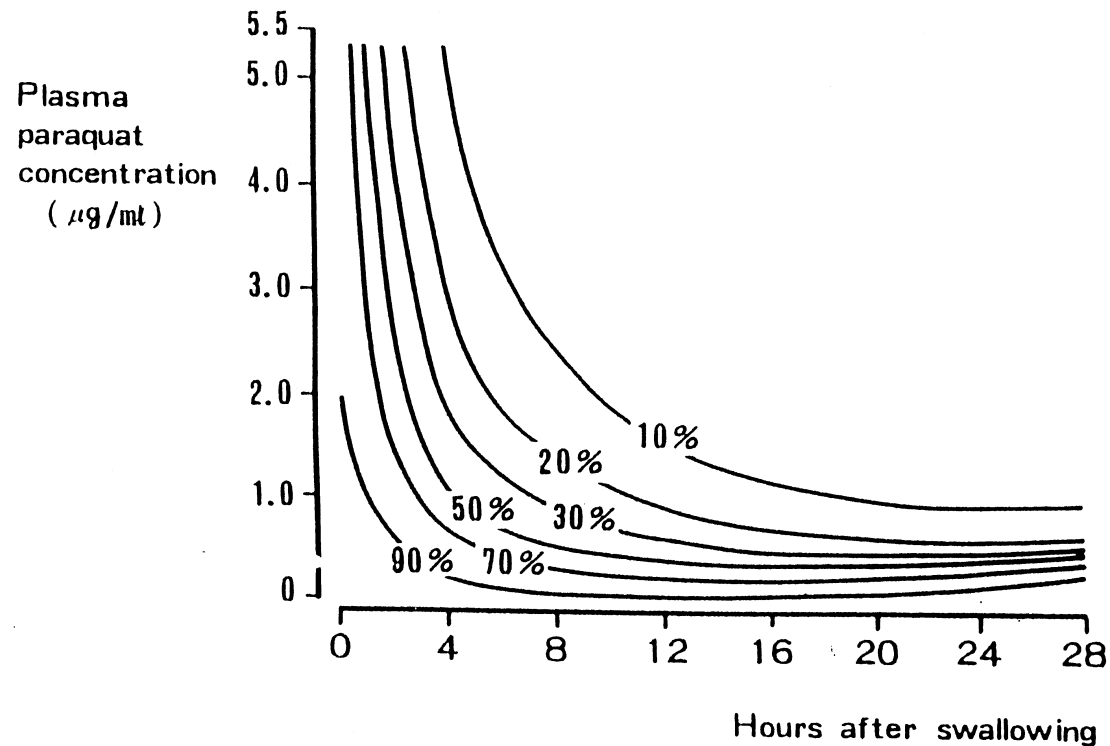
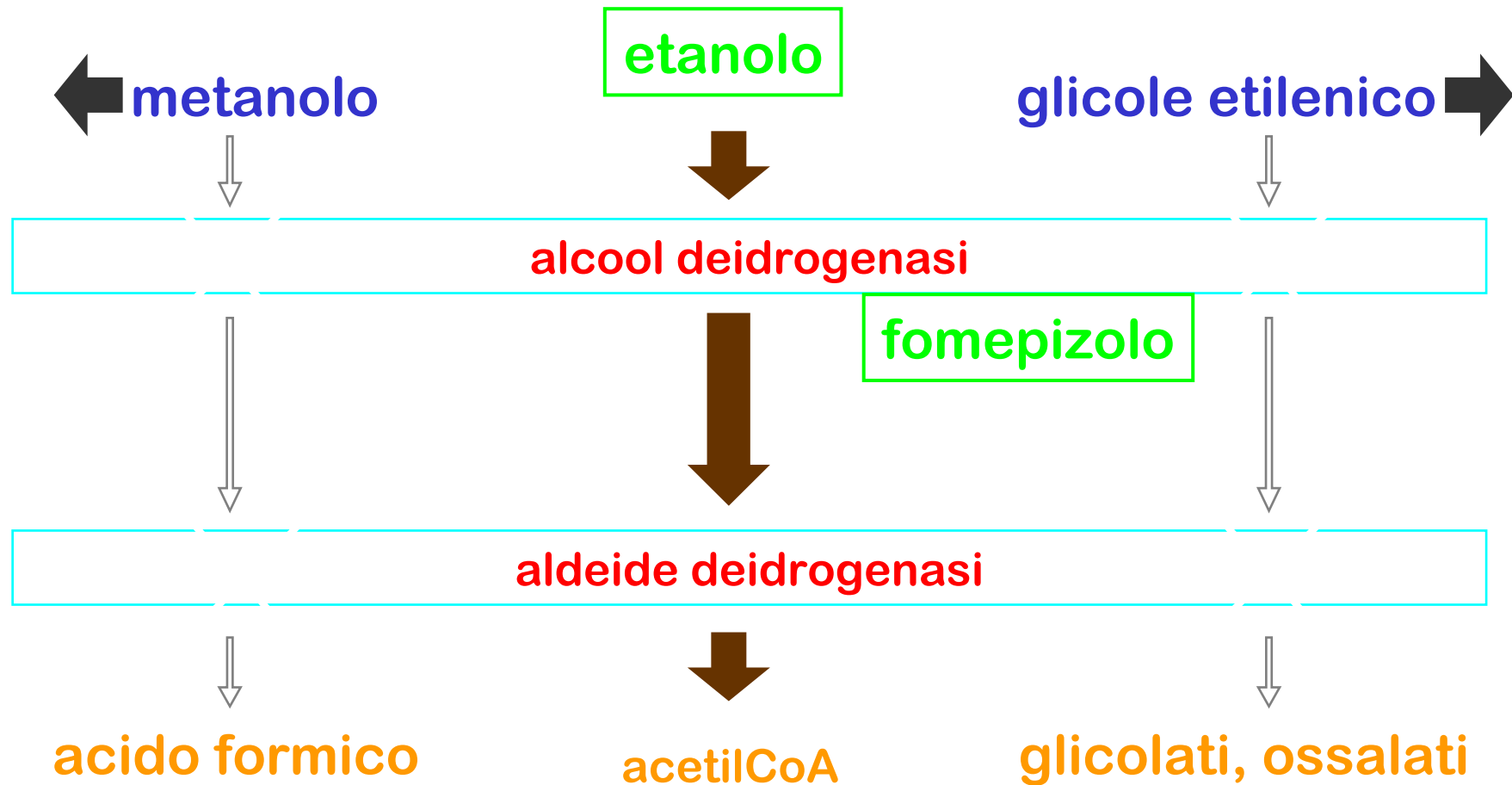


Figure 1 Contour graph showing the relationship between plasma paraquat concentration ($\mu\text{g/mL}$), time after ingestion, and probability of survival. (From Ref. 2.)

Metanolo e Glicole etilenico

- Tossicità di metanolo e glicole non metabolizzati è simile a 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**

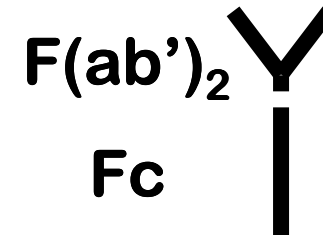
Supporto funzioni vitali

- 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

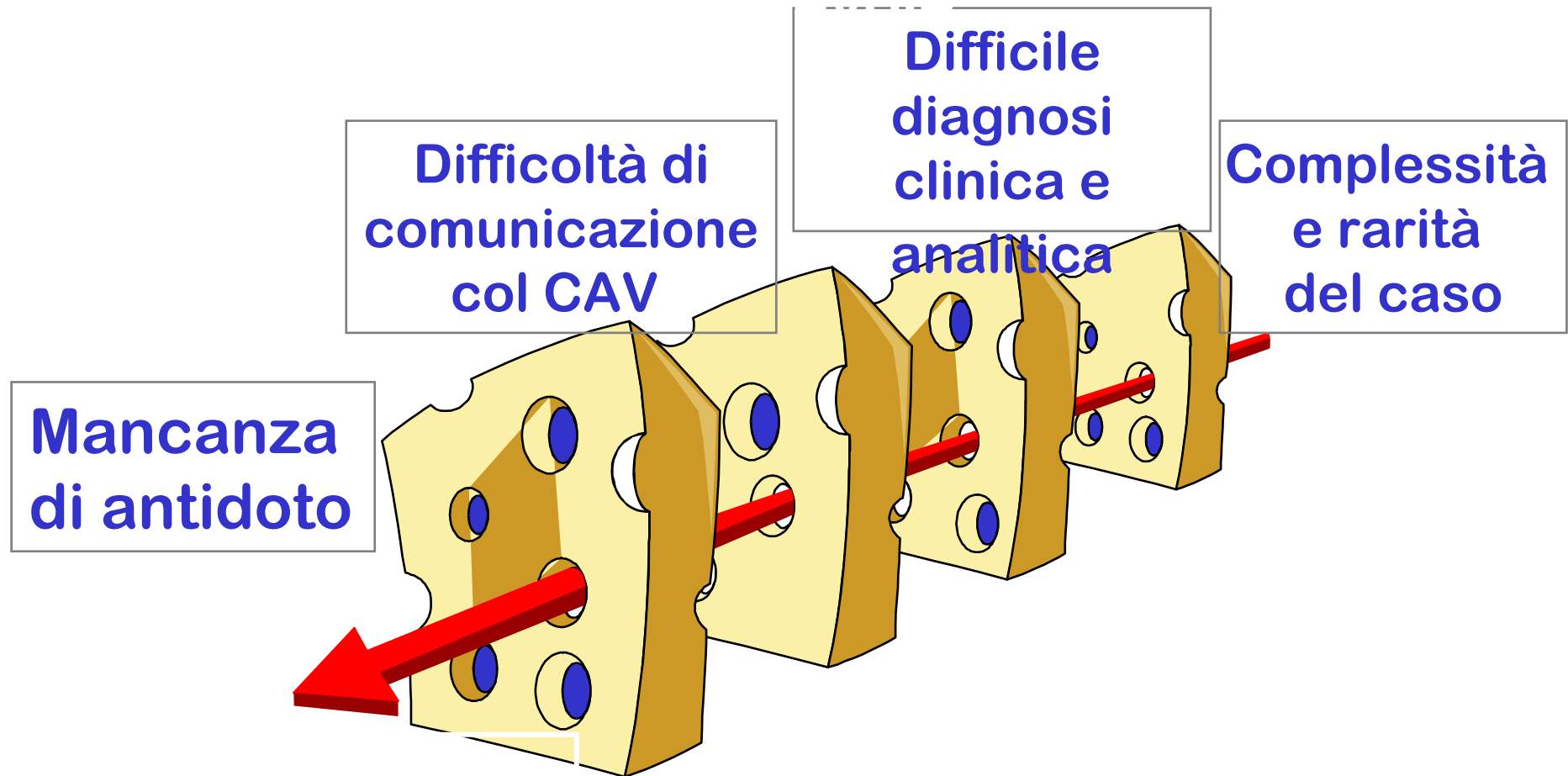
- Farmaci con basso legame proteico (< 75 %)
- Peso molecolare < 500 d
- Solubili in H₂O
- Volume distribuzione < 1 l/kg

- 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



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