

Intossicazione etanolica acuta e sindrome d'astinenza

Roma, 02 novembre 2011

Valeria Petrolini, Carlo Locatelli

Servizio di Tossicologia

Centro Antiveleni e Centro Nazionale di Informazione Tossicologica

IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi di Pavia

Sommario

- Intossicazione etanolica acuta
- Sindrome d'astinenza
- Farmaci per l'abuso e problemi correlati nell'urgenza

ETANOLO

cinetica

ASSORBIMENTO

- 20 % stomaco - 80 % intestino
- 1 - 6 ore

DISTRIBUZIONE

- rapida, attraversa la BEE e la barriera placentare
- V_{ad} 0,6 L/kg

ELIMINAZIONE

- 2 - 10 % urinario immodificato

METABOLISMO

- enzimi citosol (saturabili) - 10-20 mg/dl/h
- induzione MEOS – 30 – 40 mg/dl/h

dose assunta

etanolemia

quadro clinico

1 g / kg

1 - 2 g / kg

3 g / kg

5 - 6 g / kg

100 - 150 mg/dl

150 - 250 mg/dl

300 - 400 mg/dl

500 mg/dl

euforia, disforia,
disinibizione

disartria, atassia,
vertigini

depressione SNC
fino al coma

exitus



co-ingestione di cibo
concentrazione della bevanda
frazionamento della dose
presenza di co-ingestanti
rallentata peristalsi, pilorospasmo

bassa attività ADH gastrica (donne,
etilisti, aspirina, anti H₂)

attività dell'ADH epatica

attivazione degli enzimi MEOS

etanolemia

quadro clinico

età

etilista /non etilista

tolleranza

stato nutrizionale

patologie concomitanti

interazioni farmacologiche

corredo enzimatico

ADH citosol

sistema MEOS

effetti tossici conseguenti al metabolismo
(indipendenti da etanolemia)

- depressione del SNC
- depressione respiratoria
- inibizione ormone antidiuretico
- gastrolesività
- > increzione insulinica in non etilisti

ETANOLO

ETANOLO

FARMACI

Sistema
ADH

MEOS

NADPH
+ O₂

Glicerolfosfato

NADPH

Base dosi



depressione selettiva funzioni a elevato livello di integrazione (depressione corticale)



disinibizione, loquacità, aggressività,

Alte dosi



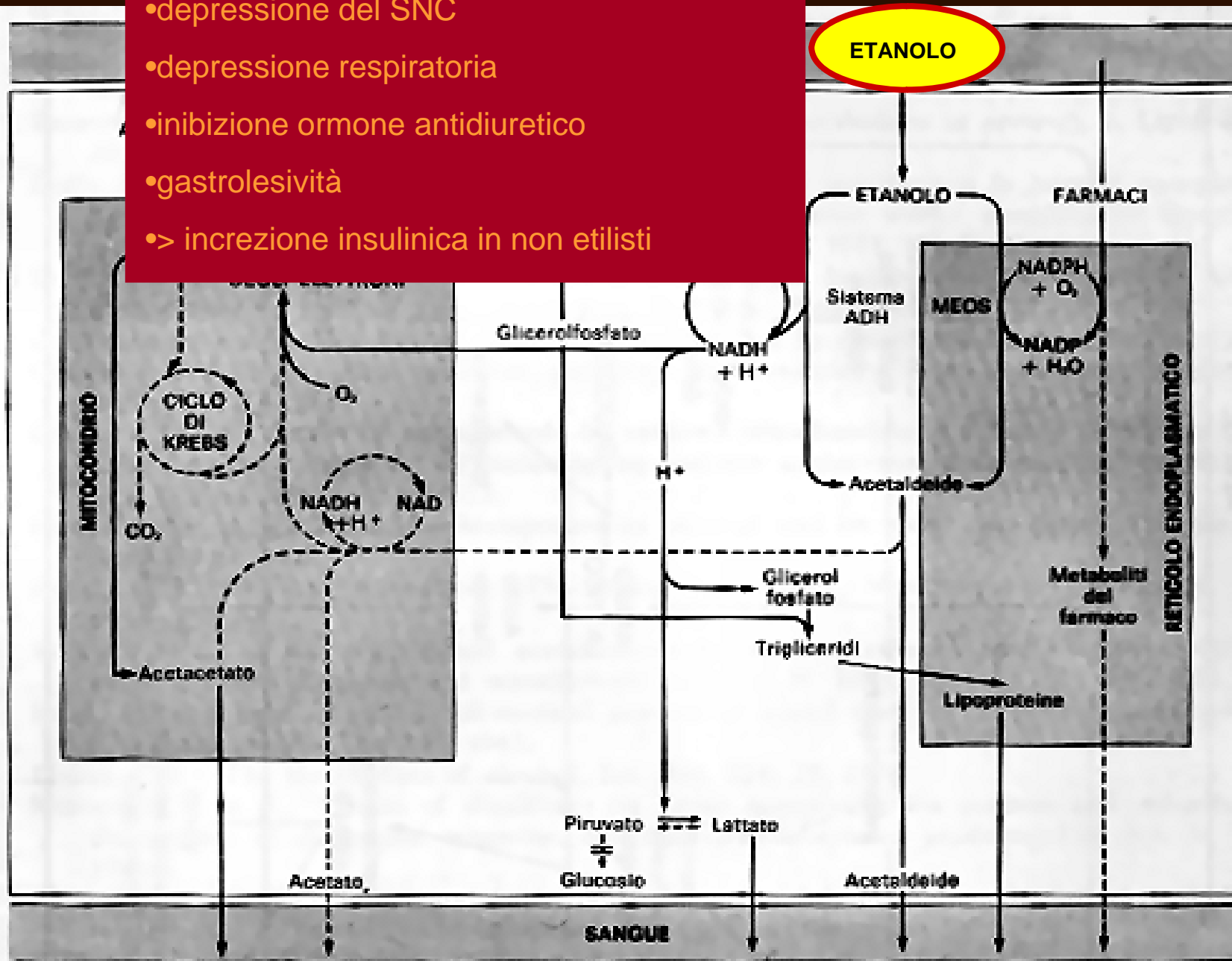
depressione non selettiva

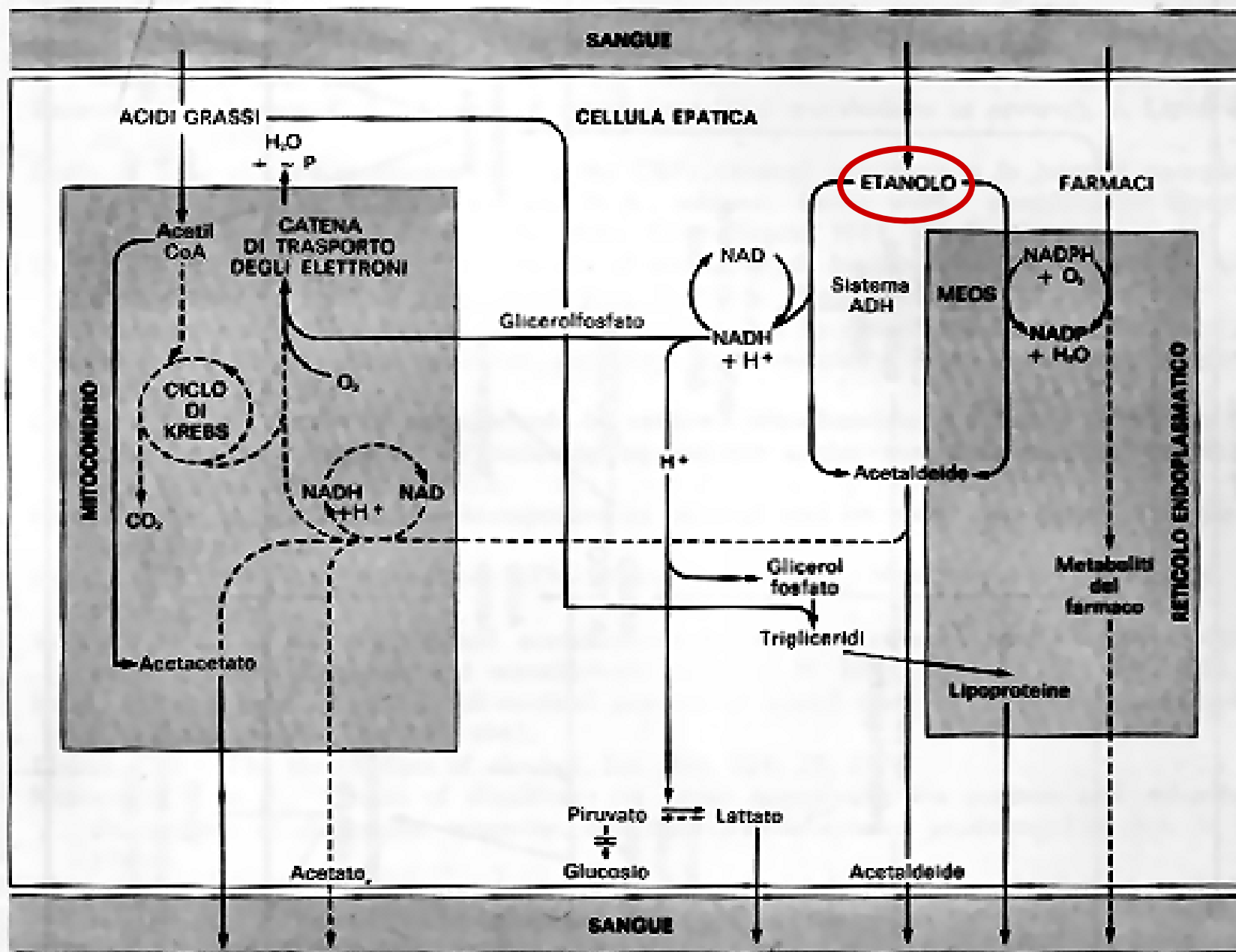


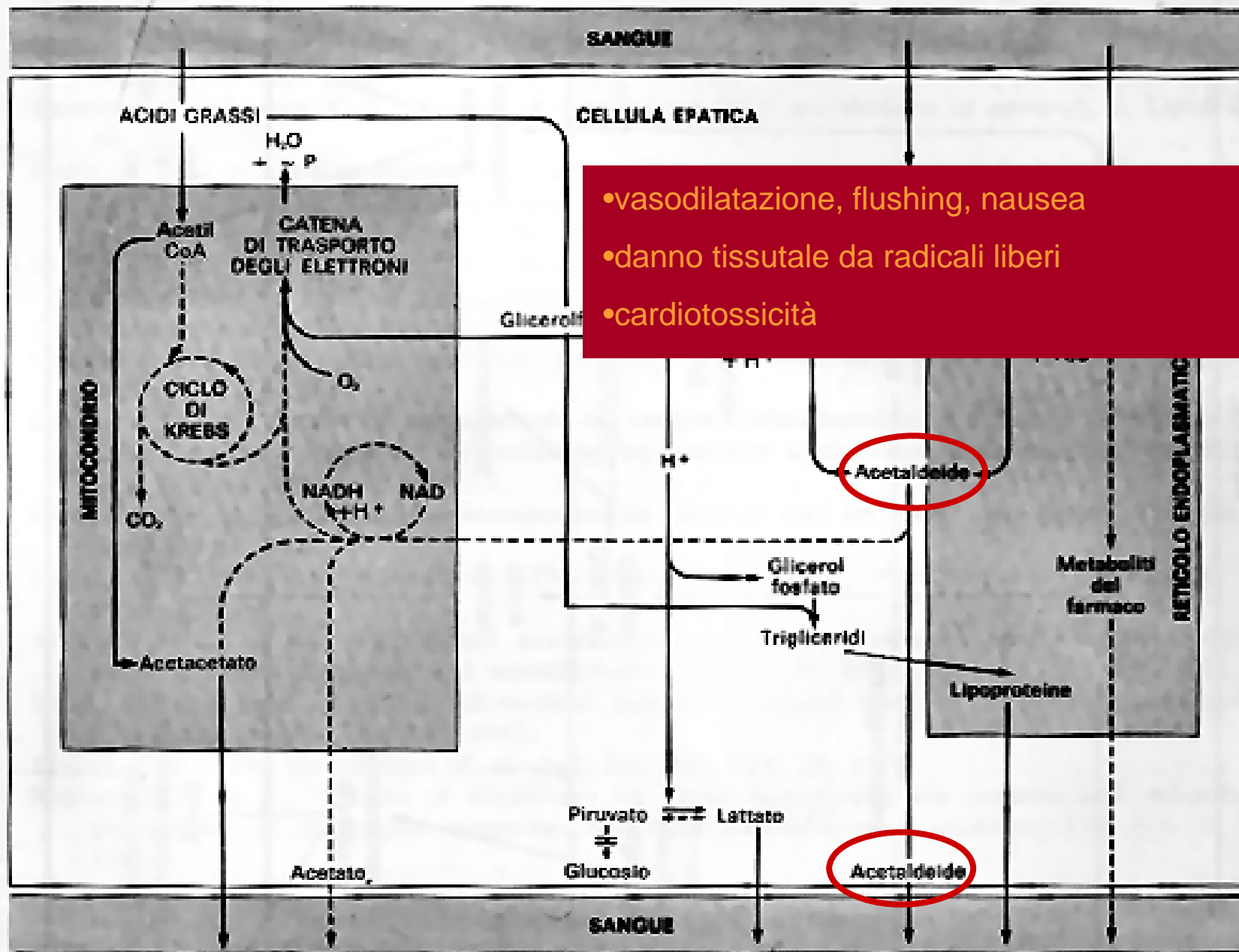
sopore, coma

SANGUE

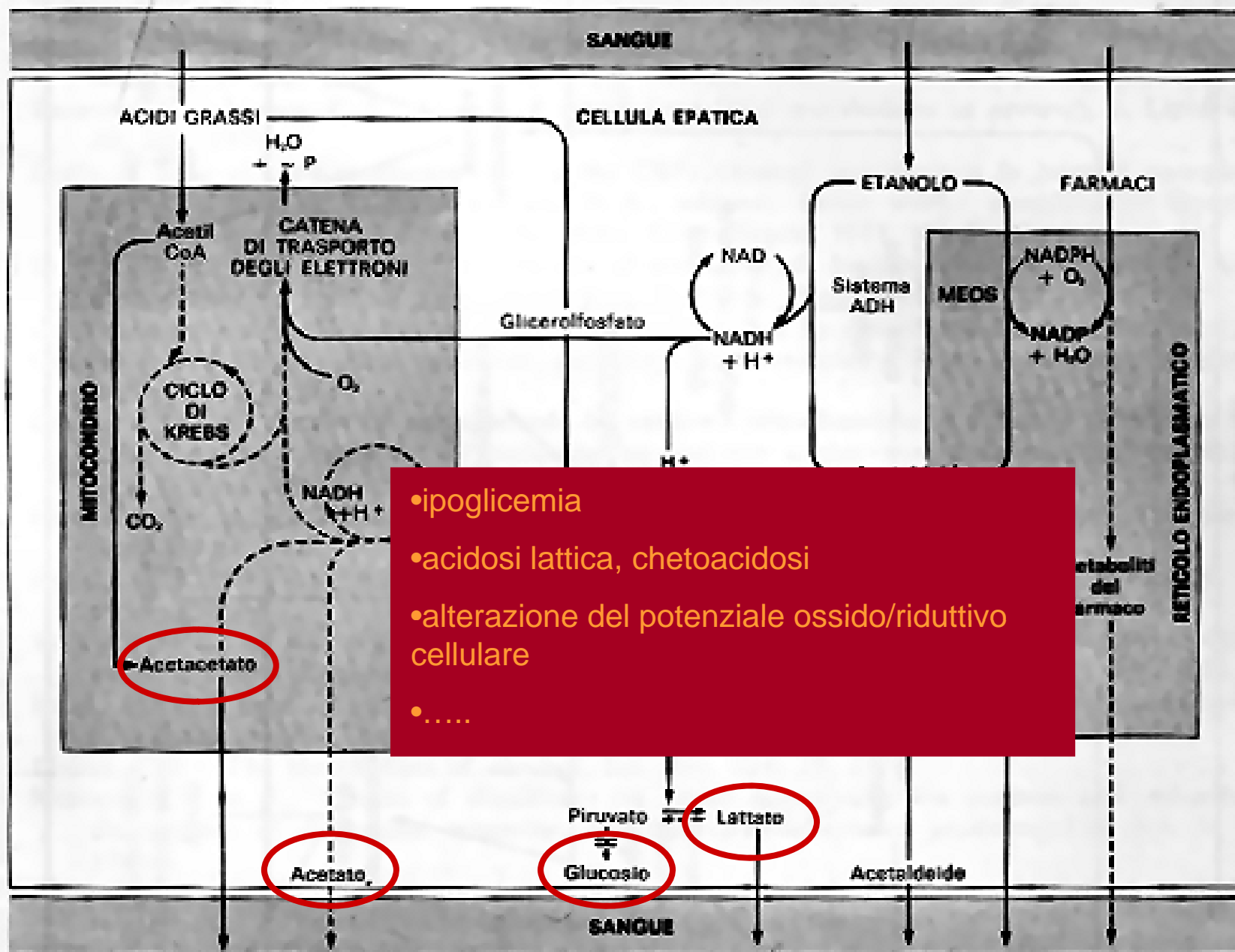
- depressione del SNC
- depressione respiratoria
- inibizione ormone antidiuretico
- gastrolesività
- > increzione insulinica in non etilisti







- vasodilatazione, flushing, nausea
- danno tissutale da radicali liberi
- cardiotoxicità



- ipoglicemia
- acidosi lattica, chetoacidosi
- alterazione del potenziale ossido/riduttivo cellulare
-

INTOSSICAZIONE ETANOLICA ACUTA

quadro clinico

- sistema nervoso centrale
 - depressione selettiva
 - depressione generalizzata
- depressione respiratoria
- apparato gastroenterico
 - effetto lesivo mucosa
 - pancreatite
- ipoglicemia
- chetoacidosi, acidosi lattica
- squilibri elettrolitici
 - ipopotassiemia
 - ipofosforemia
 - ipocalcemia (cronica)
- apparato cardiovascolare
 - squilibri emodinamici
 - aritmie
 - attivazione piastrinica
- rabdomiolisi
- danno citotossico

INTOSSICAZIONE ETANOLICA ACUTA

quadro clinico

- sistema nervoso centrale
 - depressione selettiva
 - depressione generalizzata
- depressione respiratoria
- apparato gastroenterico
 - effetto lesivo mucosa
 - pancreatite
- ipoglicemia
- chetoacidosi, acidosi lattica
- squilibri elettrolitici
 - ipopotassiemia
 - ipofosforemia
 - ipocalcemia (cronica)
- apparato cardiovascolare
 - squilibri emodinamici
 - aritmie
 - attivazione piastrinica
- rabdomiolisi
- danno citotossico

intossicazione etanolica

inquadramento del paziente

diagnosi

anamnesi

quadro clinico

alcolemia (disponibilità, interpretazione)

fattori di rischio

età

etilista / non etilista

stato nutrizionale

intossicazione mista

patologie concomitanti

UTILITÀ CLINICA DELL'ETANOLEMIA

- conferma diagnostica
- diagnosi differenziale
 - patologie tossiche
 - patologie organiche
 - patologie traumatiche
 - sintomi astinenziali
 - manifestazioni altre patologie alcol-correlate (ipoglicemia, encefalopatie, ...)
- evoluzione nel tempo (dosaggi seriati)
 - < etanolemia, < depressione SNC
- prognosi in intossicazioni miste
- individuazione di problematiche correlate alla sospensione

26% di accessi in PS hanno intossicazione come
unico problema (Gershman, J Emerg med, 1991)

intossicazione etanolica

trattamento 1

- *Decontaminazione*
 - svuotamento gastrico in casi selezionati
 - carbone vegetale attivato se presenza di altre sostanze
- *Glucosio*
- *Tiamina 100 mg im*
- *Reintegrazioni nutrizionali e folati*

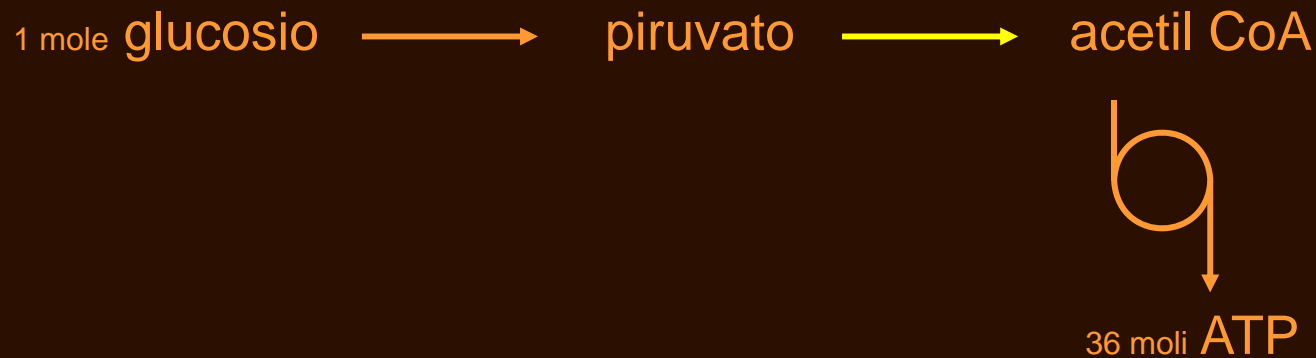
Intossicazione etanolica tiamina

Coenzima coinvolto in molti processi metabolici
esauribile in 33 giorni

Deficit:

- beri-beri “secco” e “umido”
- neuropatie periferiche
- acidosi lattica
- encefalopatia di Wernicke –Korsakov
 - disturbi della coscienza
 - atassia
 - disturbi oculari

Intossicazione etanolica tiamina



Razionale somministrazione tiamina :

reintegrare deficit

(se già presenti sintomi di encefalopatia)

prevenire deplezione da metabolismo glucidico

(anche in soggetto senza segni di deficit)

Intossicazione etanolica tiamina

- scarso assorbimento orale nell'etilista
- buona disponibilità per via im o ev
 - Via ev reports anafilassi anni '40 – '50 (clorbutanolo)
 - Scarsi reports con soluzione acquosa

- 989 pazienti: 100 mg ev (a volte ripetute)
 - 12 reazioni avverse (1,1%)
 - » 11 irritazione sede di inoculo
 - » 1 prurito generalizzato (0,093%)

Wrenn et al. Ann Emerg Med. 1989;18:867-70

intossicazione etanolica

trattamento 2

- *Liquidi*
 - disidratazione
 - inibizione ormone antidiuretico
 - aumento eliminazione (??)
- *Elettroliti*
 - Magnesio solfato
 - Potassio fosfato
- *Anti H2 ev*
- *Correzione acidosi*
- *Trattamento sintomatico complicanze*
- *Emodialisi*

intossicazione etanolica acuta

trattamento

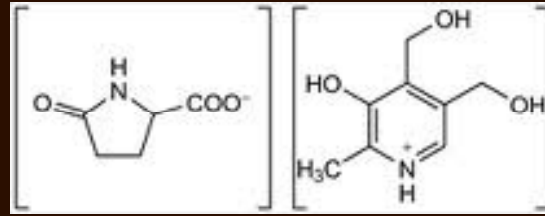
Trattamenti specifici proposti

- **fenmetozolo**
(Clin Pharmacol Ther 1975;17:735-37)
- **propranololo**
(Psychopharmacology 1976;51:29-37)
- **naloxone**
- **flumazenil**
- **piridoxina**
(Hum Exp Toxicol 1994;13:321-3)
- **metadoxina**
(Alcohol Clin Exp Res 2002;26:340-6; J Int Med Res 2002;30:44-51).
- **fruttosio**
(Arch intern Med 1977;137:1175-77)

Utilizzo metadossina

- Studio prospettico multicentrico sull'utilizzo di antidoti in Pronto Soccorso:
 - 43 servizi sul territorio nazionale
 - sett-dic 2003
- Risultato inatteso:
 - metadossina indicata come antidoto nel 17% delle intossicazioni etanoliche pure

- Metadoxina:



pyrrolidone carboxylic acid + pyridoxol

- precursore glutatione ridotto
- sintesi ATP
- metabolismo aminoacidi
- precursori di coenzimi che accelerano metabolismo dell'alcol
- previene inattivazione dell'ATP da parte dell'acetaldeide

Metadoxina

Shpilenya et al, 2002 (Russia – Italia) 29 pz

- Diaz Martinz et al, 2002 (Messico) 26 pz

- Weber et al, 2003 (Messico) 26 pz

- risultati non conclusivi
- campione disomogeneo in partenza per gravità del quadro
- metadoxina vs bdz o neurolettici

- campione piccolo
- disomogeneità delle condizioni di base



Help

Help

Main

New Search

MARTINDALE PRODUCT INDEX

(METADOXINE;)

- ABRIXONE
 - ◆ [ABRIXONE - \(Eurodrug, Mex.\)](#)
- METADOXIL
 - ◆ [METADOXIL - \(Baldacci, Ital.\)](#)
 - ◆ [METADOXIL - \(Baldacci, Port.\)](#)
 - ◆ [METADOXIL - \(Baldacci, Rus.\)](#)
 - ◆ [METADOXIL - \(Eurodrug, Hung.\)](#)
 - ◆ [METADOXIL - \(Eurodrug, Thai.\)](#)
- METADOXIL (FM)
 - ◆ [METADOXIL \(FM\) - \(Silesia, Chile\)](#)
- METASIN
 - ◆ [METASIN - \(Ivax, Mex.\)](#)

© 1974 - 2008 Thomson MICROMEDEX. All rights reserved. Sistemi di Informazione Clinica Computerizzata Vol. 136 expires 6/2008

Help

Main

New Search

Help

intossicazione etanolica

trattamento 3

- *In caso di necessità di sedazione:*
 - Benzodiazepine (effetti specifici, possibilità di antagonismo)
 - Monitoraggio intensivo

intossicazione etanolica

monitoraggio

- stato di coscienza
- depressione respiratoria
- ipotermia / ipertermia
- comparsa di segni sospetti per encefalopatia W-K

- alterazioni elettrocardiografiche

- glicemia
- quadro elettrolitico
- EAB
- Rabdomiolisi
- Emocromo, funzionalità epato –renale (per rischio complicanze)
- Esami tossicologici nelle intossicazioni miste

intossicazione etanolica acuta

patologia complessa che coinvolge
molteplici organi e apparati

- Complicanze gravi
 - Interazioni farmacologiche (terapie, sostanze co-ingerite)
 - Soggetti a rischio
 - Insorgenza di complicanze acute relative a patologie preesistenti
 - Danni neurologici irreversibili (ipoglicemia, deficit tiamina, ...)
- Problematiche diagnostiche
 - Assenza di sindrome tipica
 - Diagnosi differenziale
 - Disponibilità e interpretazione del dato di laboratorio
 - Condizione misconosciuta

Sindrome d'astinenza

Servizio di Tossicologia
Centro Antiveleni e Centro Nazionale di Informazione Tossicologica
IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi di Pavia

Effetti ETOH sul CNS

- Aumento degli effetti inibitori GABA mediati
 - Abuso cronico → down-regulation dei complessi recettore GABA - canale del cloro
 - numero, sensibilità
- Inibizione degli effetti NMDA mediati (N-methyl-d-aspartate) (sistema del glutammato)
 - Abuso cronico → up-regulation numero di recettori NMDA

NMDA
glutammato

ETANOLO

GABA

Up-regulation
NMDA
Aumento capacità
eccitatoria

Down-regulation
GABA
Diminuita capacità
inibitoria

Condizione di ipereccitabilità

NMDA
glutammato

GABA

DSM-IV criteria for alcohol withdrawal

- A Cessation (or reduction in) alcohol use that has been heavy and prolonged
- B Two (or more) of the following, developing within several hours to a few days after criterion A:
 - autonomic hyperactivity (eg sweating, $fc > 100$)
 - increased hand tremor
 - insomnia
 - nausea or vomiting
 - transient visual, tactile, or auditory hallucinations or illusions
 - psychomotor agitation
 - anxiety
 - grand mal seizures
- C Symptoms in crit. B cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas functioning
- D Symptoms are not due to a general condition and are not better accounted for by another mental disorder

Sindrome d'astinenza

- problema trasversale
 - 8% ricoverati
 - 16% tra i pz post chirurgici (Foy et al, QJM 1997)
 - 31% tra i pz traumatizzati (Spies et al, Crit Care Med, 1996)
- precoce, tardiva
- complicata / non complicata
- variabilità individuale

Astinenza precoce non complicata

- latenza 6 ore
- iperattività auton.
 - tremori
 - tachicardia
 - ipertensione
 - Agitazione
 - sudorazione
- sintomi lievi, regrediscono con assunzione etanolo

Allucinazioni

- Nel 25% dei pz.
- Possibile evoluzione in allucinazioni persistenti
- Tattili, visive, uditive, persecutorie
- Sensorio integro

Convulsioni

- Nel 10% dei pz.
- Generalizzate, brevi, con breve periodo post-critico
- il 3% sviluppa stato di male epilettico

Delirium tremens

- latenza 48-96 ore
- Sintomi come astinenza precoce, ma più gravi
 - tremori
 - tachicardia
 - ipertensione
 - agitazione
 - sudorazione
- Disturbi coscienza e alterazioni cognitive
- Dura fino a 2 sett.

Cause di morte

- Ipertermia
- Squilibri idroelettrolitici
- Infezioni
 - Cause occulte di astinenza
 - Aspirazione (secondarie a convulsioni o sedazione eccessiva)
- Cause cardiovascolari (anziano)

Causes of Death

- Hyperthermia
- Fluid and electrolyte abnormalities
- Infection
 - Occult cause of withdrawal
 - Aspiration secondary to seizures or over-sedation
- Cardiovascular (especially in the elderly)

Convulsioni

- Nel 10% dei pz.
- Generalizzate, brevi, con breve periodo post-critico
- il 3% sviluppa stato di male epilettico

Delirium tremens

- latenza 48-96 ore
- Sintomi come astinenza precoce, ma più gravi
 - tremori
 - tachicardia
 - ipertensione
 - agitazione
 - sudorazione
- Disturbi coscienza e alterazioni cognitive
- Dura fino a 2 sett.

Seizures (*rum fits*)

- 10% of pt.
- Generalized, brief, short postictal period
- 3% develop status epilepticus

Delirium tremens

- onset 48-96 ore
- Symptoms similar aearly withdrawal, differing in severity
 - tremor
 - tachycardia
 - hypertension
 - agitation
 - diaphoresis
- Disturbance of consciousness and change in cognition
- Can last for up to 2 w

Astinenza precoce non complicata

- latenza 6 ore
- iperattività auton.
 - tremori
 - tachicardia
 - ipertensione
 - Agitazione
 - sudorazione
- sintomi lievi, regrediscono con assunzione etanolo

Allucinazioni

- Nel 25% dei pz.
- Possibile evoluzione in allucinazioni persistenti
- Tattili, visive, uditive, persecutorie
- Sensorio integro

Convulsioni

- Nel 10% dei pz.
- Generalizzate, brevi, con breve periodo post-critico
- il 3% sviluppa stato di male epilettico

Delirium tremens

- latenza 48-96 ore
- Sintomi come astinenza precoce, ma più gravi
 - tremori
 - tachicardia
 - ipertensione
 - agitazione
 - sudorazione
- Disturbi coscienza e alterazioni cognitive
- Dura fino a 2 sett.



Sospensione assunzione etanolo

convulsioni

allucinazioni

tremori / astinenza non complicata

ipertensione
tachicardia
ipertermia
tremori
sudorazione

Delirium Tremens

CLINICAL INSTITUTE WITHDRAWAL ASSESSMENT OF ALCOHOL SCALE, REVISED (CIWA-AR)

Patient: _____ Date: _____ Time: _____ (24 hour clock, midnight = 00:00)

Pulse or heart rate, taken for one minute: _____ Blood pressure: _____

NAUSEA AND VOMITING — Ask "Do you feel sick to your stomach? Have you vomited?" Observation.

- 0 no nausea and no vomiting
- 1 mild nausea with no vomiting
- 2
- 3
- 4 intermittent nausea with dry heaves
- 5
- 6
- 7 constant nausea, frequent dry heaves and vomiting

TREMOR — Arms extended and fingers spread apart. Observation.

- 0 no tremor
- 1 not visible, but can be felt fingertip to fingertip
- 2
- 3
- 4 moderate, with patient's arms extended
- 5
- 6
- 7 severe, even with arms not extended

PAROXYSMAL SWEATS — Observation.

- 0 no sweat visible
- 1 barely perceptible sweating, palms moist
- 2
- 3
- 4 beads of sweat obvious on forehead
- 5
- 6
- 7 drenching sweats

ANXIETY — Ask "Do you feel nervous?" Observation.

- 0 no anxiety, at ease
- 1 mild anxious
- 2
- 3
- 4 moderately anxious, or guarded, so anxiety is inferred
- 5
- 6
- 7 equivalent to acute panic states as seen in severe delirium or acute schizophrenic reactions

AGITATION — Observation.

- 0 normal activity
- 1 somewhat more than normal activity
- 2
- 3
- 4 moderately fidgety and restless
- 5
- 6
- 7 paces back and forth during most of the interview, or constantly thrashes about

TACTILE DISTURBANCES — Ask "Have you any itching, pins and needles sensations, any burning, any numbness, or do you feel bugs crawling on or under your skin?" Observation.

- 0 none
- 1 very mild itching, pins and needles, burning or numbness
- 2 mild itching, pins and needles, burning or numbness
- 3 moderate itching, pins and needles, burning or numbness
- 4 moderately severe hallucinations
- 5 severe hallucinations
- 6 extremely severe hallucinations
- 7 continuous hallucinations

AUDITORY DISTURBANCES — Ask "Are you more aware of sounds around you? Are they harsh? Do they frighten you? Are you hearing anything that is disturbing to you? Are you hearing things you know are not there?" Observation.

- 0 not present
- 1 very mild harshness or ability to frighten
- 2 mild harshness or ability to frighten
- 3 moderate harshness or ability to frighten
- 4 moderately severe hallucinations
- 5 severe hallucinations
- 6 extremely severe hallucinations
- 7 continuous hallucinations

VISUAL DISTURBANCES — Ask "Does the light appear to be too bright? Is its color different? Does it hurt your eyes? Are you seeing anything that is disturbing to you? Are you seeing things you know are not there?" Observation.

- 0 not present
- 1 very mild sensitivity
- 2 mild sensitivity
- 3 moderate sensitivity
- 4 moderately severe hallucinations
- 5 severe hallucinations
- 6 extremely severe hallucinations
- 7 continuous hallucinations

HEADACHE, FULLNESS IN HEAD — Ask "Does your head feel different? Does it feel like there is a band around your head?"

- Do not rate for dizziness or lightheadedness. Otherwise, rate severity.
- 0 no present
- 1 very mild
- 2 mild
- 3 moderate
- 4 moderately severe
- 5 severe
- 6 very severe
- 7 extremely severe

ORIENTATION AND CLOUDING OF SENSORIUM —

- Ask "What day is this? Where are you? Who am I?"
- 0 oriented and can do serial additions
- 1 cannot do serial additions or is uncertain about date
- 2 disoriented for date by no more than 2 calendar days
- 3 disoriented for date by more than 2 calendar days
- 4 disoriented for place/or person

The CIWA-Ar is not copyrighted and may be reproduced freely.
Sullivan, J.T.; Sykora, K.; Schneiderman, J.; Naranjo, C.A.; and Sellers, E.M.
Assessment of alcohol withdrawal: The revised Clinical Institute Withdrawal
Assessment for Alcohol scale (CIWA-Ar). *British Journal of Addiction* 84:1353-1357, 1989.

Patients scoring less than 10 do not usually need additional medication for withdrawal.

Total CIWA-Ar Score _____

Rater's Initials _____

Maximum Possible Score 67

Sullivan JT, et al. *Br J Addict*
84:1353-1357, 1989.

Ethanol withdrawal

Trattamento

- Supportivo generale
 - Liquidi ev
 - Glucosio, tiamina
 - Altre vitamine idrosolubili
- Accertamenti
 - ECG
 - Esami ematochimici
 - Quadro elettrolitico
 - Etanolemia
 - Esclusione diagnosi differenziali (infezioni o trauma)

Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine

(Arch Intern Med, 2004)

43 articles [9 PCT (1959 – 1978)]

I sedativi/ipnotici sono farmaci di scelta nel trattamento della sindrome d'astinenza alcolica
(grado A)

Essi riducono la mortalità e la durata dei sintomi e sono associati a minori complicazioni rispetto ai neurolettici nei trial controllati

Non evidenze circa la maggior efficacia di un farmaco rispetto ad altri, tuttavia le BDZ sono preferite per il loro favorevole indice terapeutico

Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine

(Arch Intern Med, 2004)

43 articles [9 PCT (1959 – 1978)]

Scelta della benzodiazepina

- rapido inizio dell'effetto
- lunga durata d'azione (diazepam) se somministrazioni ripetute
- breve durata d'azione (lorazepam, midazolam) se in infusione continua, se insufficienza epatica e nell'anziano

Scelta dello schema di somministrazione

Benzodiazepine Loading

- Give intravenous doses in rapid succession based on the pharmacokinetics of the agent until the patient becomes somnolent (Manikant: Ind J Med Res 1993;98:170)
- Very high doses may be required (2640 mg in 48h) (Nolop: Crit Care Med 1985;13:246)
- Follow with “as needed” dosing only

Individualized Treatment

- 101 patients randomized double-blind control
- fixed dose of chlordiazepoxide vs PRN dosing

Results

	“as needed”	fixed dose	p
Duration of treatment	9 h	68 h	<0.01
Total BDZ dose	100 mg	425 mg	<0.01
withdrawal severity	} similar	} similar	
seizure incidence DTs			

Saitz: JAMA 1994;272:519

Symptom Triggered Therapy

- 216 patients
- retrospective comparison of outcome before and after symptom triggered therapy

Outcome	Before	After
Duration of therapy (h)		
Mean	55.5	44.9
Median	38.9	31.8
Total Bz Dose (mg)		
Mean	20.1	20.1
Median	10.8	9.0
Progression to DTs (%)	20.5	6.9
Death (%)	2.4	0.0
Any complication (%)	32.5	17.6

Benzodiazepine Failures

- Failure of or insufficient cross tolerance
 - Large doses in short periods of time
 - No accepted definition of large or short
 - > 400 mg of diazepam in 24 hours?

Benzodiazepine Failures

Barbiturici

- Vantaggio: efficacia
- Svantaggio: depressione respiratoria
- Phenobarbital
 - IM o IV
 - Lunga emivita (preferibile)
 - Ma: onset troppo lento per pazienti critici
- Pentobarbital
 - Rapidamente efficace IV
 - Facilmente titolabile in infusione continua
 - Svantaggio
 - Depressione respiratoria
 - Possibile bioaccumulo

Propofol

- GABA agonista
- NMDA antagonista
- Effetto rapido
- Facilmente titolabile
- Efficacia supportata da case reports
- Ma: rende spesso necessaria l'intubazione

McCowan: Crit Care Med 2000;28:1781-1784

Coomes: Ann Emerg Med 1997;30:825-828

Olmedo: J Toxicol Clin Toxicol 2000;38:537

Convulsioni refrattarie

- Anticonvulsivanti
 - Carbamazepina
 - Acido Valproico
- In aggiunta, non in monoterapia
- Non evidenze
 - Etanolo
 - Antagonisti Adrenergici
 - Magnesio

Bjorkqvist et al, 1976
Malcolm et al, 1989
Malcolm et al, 2002
Reoux et al, 2001

Astinenza alcolica

Conclusioni

- Prendere in considerazione le diagnosi differenziali
- Differenziare la lieve dalla severa
- Terapia aggressiva con benzodiazepine
- Per quadri clinici non responsivi alle BDZ:
 - barbiturici
 - propofol

Disulfiram

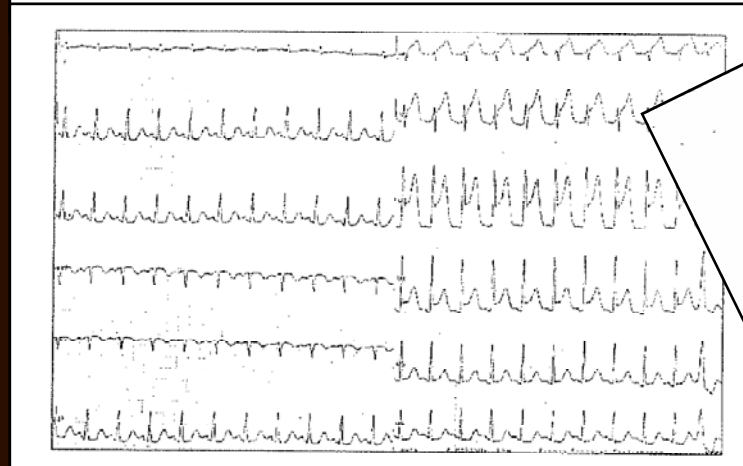
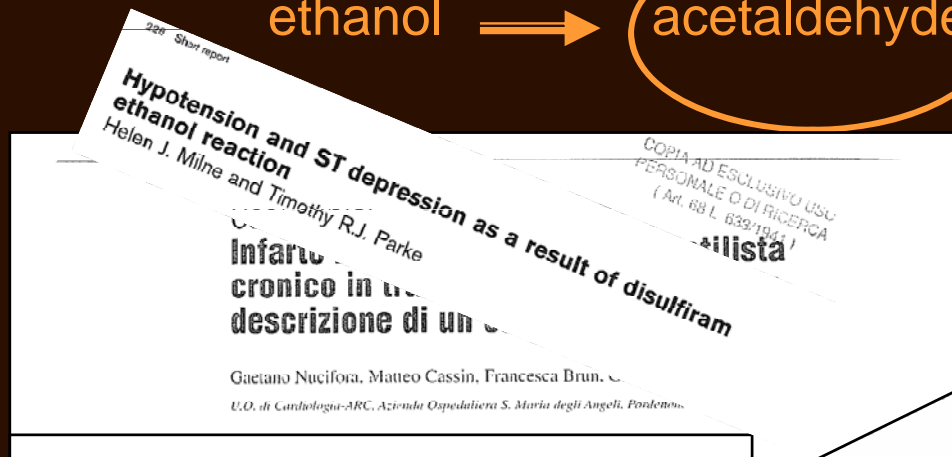
ethanol



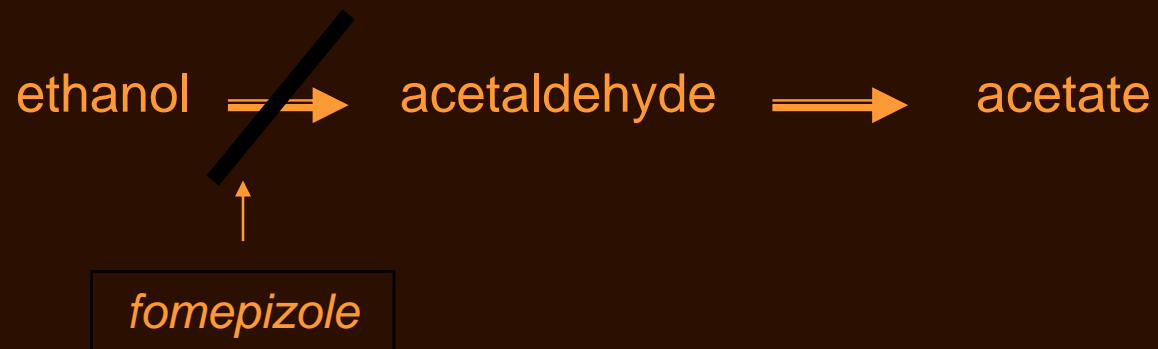
acetaldehyde



acetate



Disulfiram



Lindros et al, 1981 Alcohol Clin Exp Res