

INTOSSICAZIONE ACUTA DA OLEANDRO E DIGOSSINA

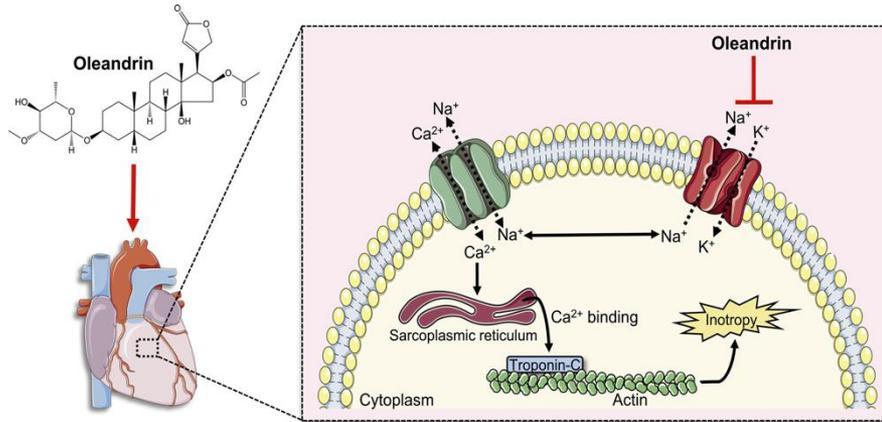
Valutazione dei fattori prognostici di gravità

Ratibondi L., Schicchi A., Petrolini V.M., Lonati D., Locatelli C.A.

Centro Antiveneni di Pavia – Centro Nazionale di Informazione Tossicologica
Laboratorio di Tossicologia
Unità di Tossicologia
ICS Maugeri IRCCS di Pavia, Pavia (Italia)

Introduzione

Glicosidi Cardioattivi



Dey, 2020

Nerium oleander

- Oleandrina
- Adynerina
- Digitoxigenina



4,89 mg/g

Digitalis purpurea e *D. lanata*

- Digossina
- Digitossina



Introduzione

Glicosidi Cardioattivi

	Oleandrina	Digossina
Biodisponibilità per OS	30%	70%
logK_{OW}	2.53	1.26
V_D (L/kg)	/	5-10
Picco di distribuzione	5-15 min	6-8 h
Metabolismo	Epatico (oleandrogenina)	Epatico (digitossigenina)
Escrezione	Epatobiliare (90%)	Renale (60%)
Emivita	2.3 h	36-48 h



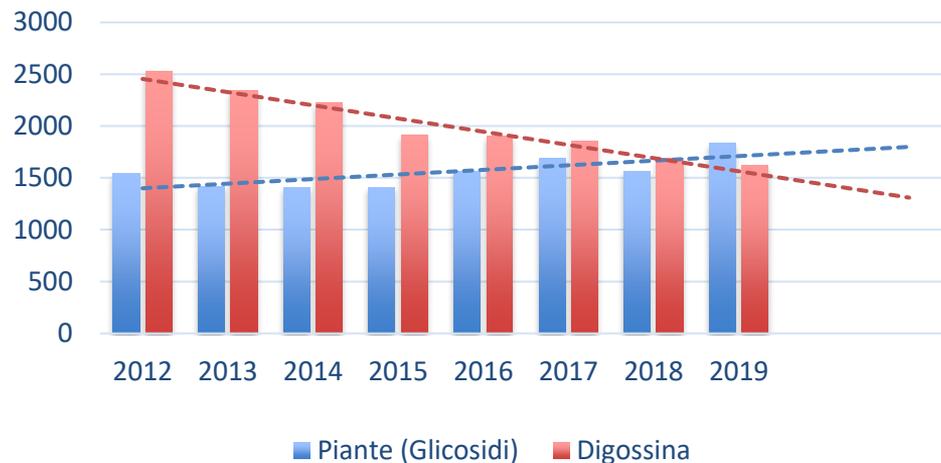
Introduzione

Scenari



- **Intossicazione acuta**
 - Gesto autolesivo (*N. oleander*)
 - Errore terapeutico
- Accumulo da nefropatia
- Accumulo da interazione farmacologica

Kanji et al., 2012



Creato su dati rinvenuti da *Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS)*

Intossicazione acuta

Panoramica

Presentazione clinica

- Sintomi **gastrointestinali** (nausea, vomito, diarrea, etc.)
- Sintomi **cardiovascolari** (bradicardia, BAV I-III, ...)
- Sintomi **neurologici** (cromatopsia, confusione, coma)

Diagnosi

- Raccolta anamnestica e clinica caratteristica
- Dosaggio **digossinemia** in urgenza
 - Valutazione ora di dosaggio
 - Interpretazione dei risultati

Trattamento

- **Decontaminazione GI** (gastrolusi, CVA, catarsi)
 - CVA a dosi ripetute
- **Trattamento di supporto**
 - Atropina, Pacing esterno
- **Terapia antidotica specifica** (DigiFab®)
 - Indicazione su quadro clinico e digossinemia
 - 1 fiala (40 mg) chela 0,5 mg di digossina
 - Posologia
 - Calcolata su digossinemia
 - Rmpirica: 10-20 fiale

Osterloh et al., 1982: In **oleandro**: 1 ng/mL digossinemia = 29,4 µg/mL oleandrina
Dasgupta et al., 2004: Non linearità relazione tra digossinemia rilevata e oleandrinemia

Intossicazione acuta

Fattori prognostici

Bismuth et al., 1973

- $K^+ > 5.5$ mEq/L → mortalità 100%
- $5.0 < K^+ < 5.5$ mEq/L → mortalità 50%
- $K^+ < 5.0$ mEq/L → mortalità 0%

Dally et al., 1981 (mortalità 17%)

- Genere maschile
- Età > 55 anni
- BAV (qualsiasi grado)
- $K^+ > 4.5$ mEq/L
- Cardiopatia

Ordog et al., 1987

- Digossinemia correla con mortalità
- Digossinemia NON correla con clinica

1986



«When presumed digitalis toxicity did not respond to treatment, incorrect diagnosis of digitalis toxicity, inadequate doses of Fab and presence of a moribund state before treatment may have contributed to nonresponse. Attempts» (Hickey et al., 1991)

CRITERI?

Studio

Scopo del lavoro

Analizzare la casistica del Centro Antiveleni di Pavia di intossicazioni acute da digitalici (digossina e digitalici di *Nerium oleander*) al fine di descriverne le caratteristiche cliniche e ricercare fattori prognostici di gravità all'ingresso del paziente in Pronto Soccorso.

Disegno dello studio

- Studio osservazionale retrospettivo (2011 – 2021)
- Casi provenienti da tutto il territorio Nazionale

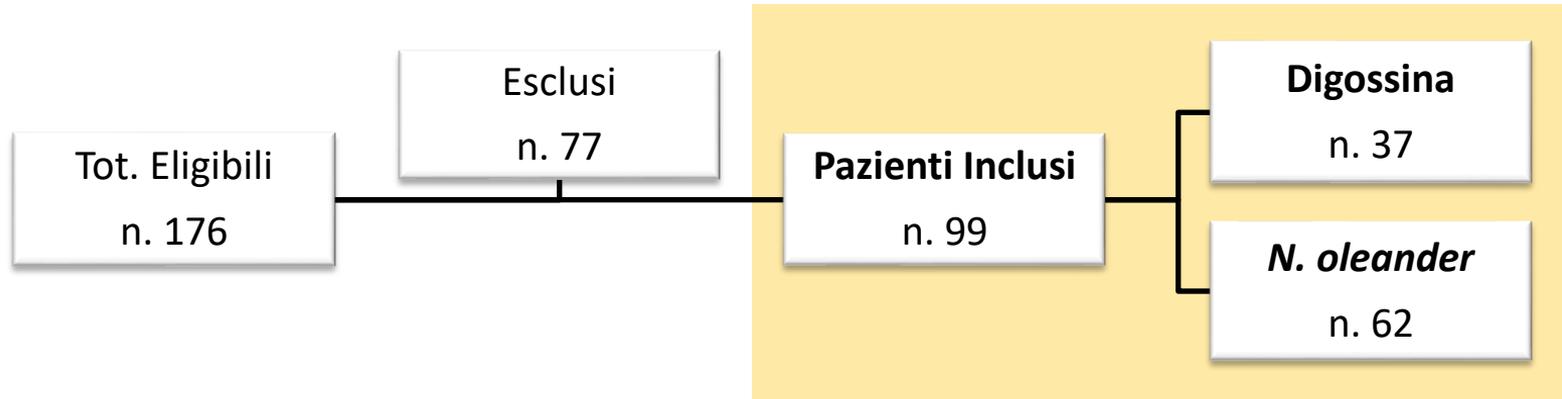
Criteri di inclusione

- Anamnesi di intossicazione acuta da glicosidi cardioattivi da pianta o farmaco
- Disponibilità del dato di digossinemia e di potassiemia all'ingresso del paziente

Criteri di esclusione

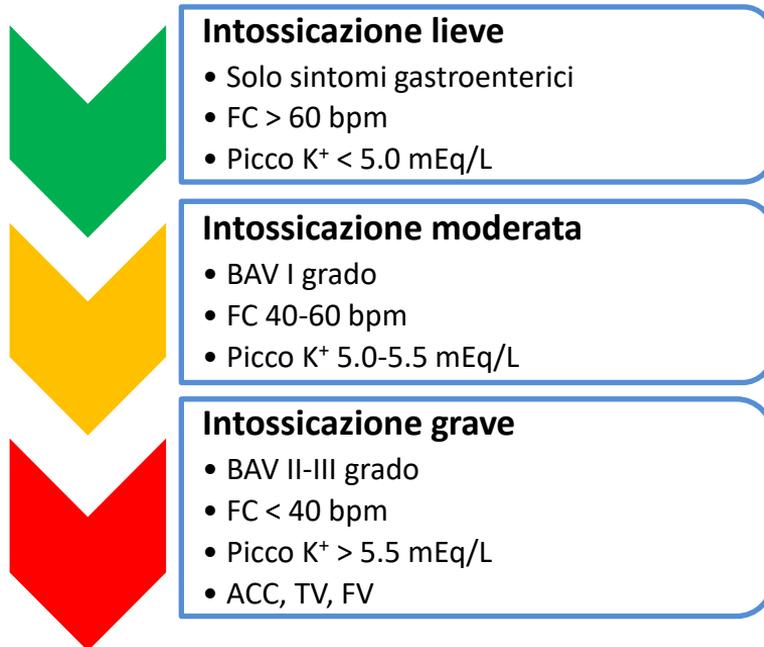
- Accumulo del farmaco o errore terapeutico
- Coassunzione di altre piante ad attività cardiotossica
- Assenza di uno o più dati necessari alla valutazione

Studio Reclutamento

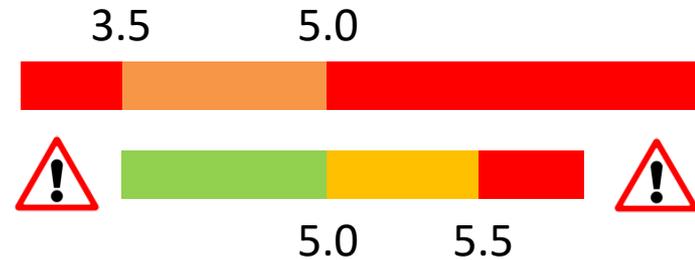


Studio

Valutazione dell'outcome



Kaliemia



Sonnenblick et al., 1983

Risultati (1)

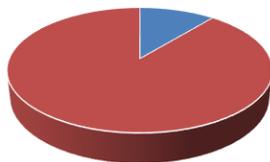
Caratteristiche di popolazione

Totale (n=99)	<i>N. oleander</i> (n=62)	Digossina (n=37)
Età	45.5 (31.3-60.8)	63.5 (53.5-79.0)
Genere – F	58.06 %	48.65 %
Storia psichiatrica	43.55 %	21.62 %
Coingesti	22.95 %	59.46 %
Dose (foglie o mg)	10 (5-13)	4.50 (3.75-7.50)
Decessi	0 (0.00%)	1 (2.70%)



Risultati (2)

Clinica di presentazione



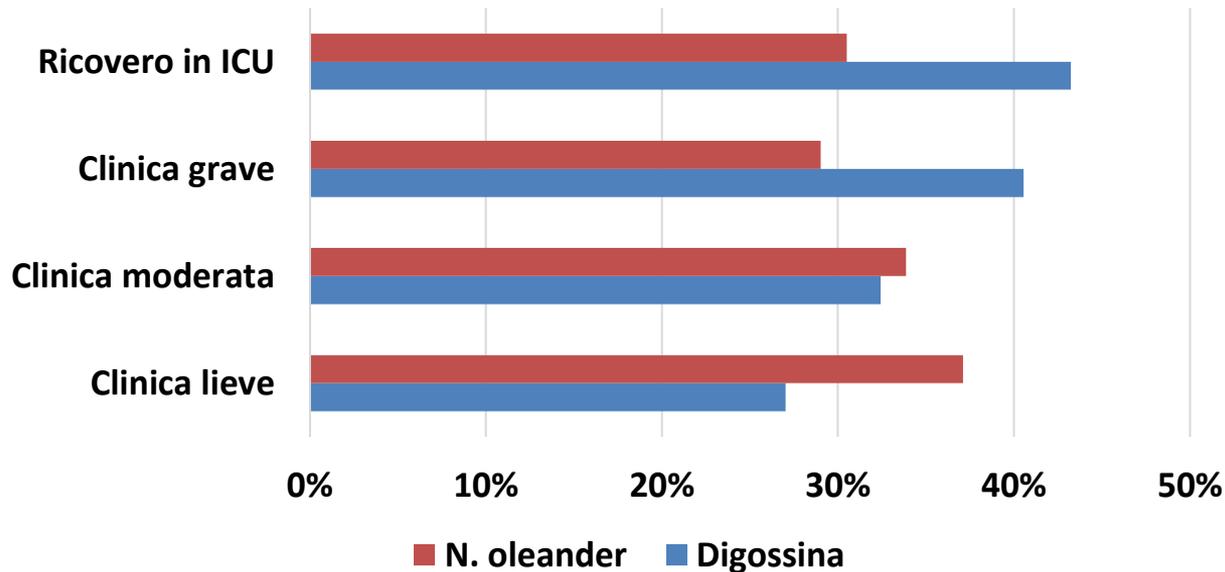
■ Asintomatici ■ Sintomatici

Clinica all'ingresso	<i>N. oleander</i> (n=62) %	<i>Digossina</i> (n=37) %
Sintomi gastroenterici	76	46
- Vomito	74	43
- Nausea	26	16
- Addominalgia	8	3
- Diarrea	5	3

Clinica all'ingresso	<i>N. oleander</i> (n=62) %	<i>Digossina</i> (n=37) %
Sintomi cardiaci	66	59
- Bradicardia (HR < 60)	50	38
- BAV Totali (I, II, III)	27	16
- Extrasistolie	6	3
- Tachicardia (FC > 100)	6	0
- Sotto-ST caratteristico	13	27
- ACC	3	14
Sintomi neurologici	24	35

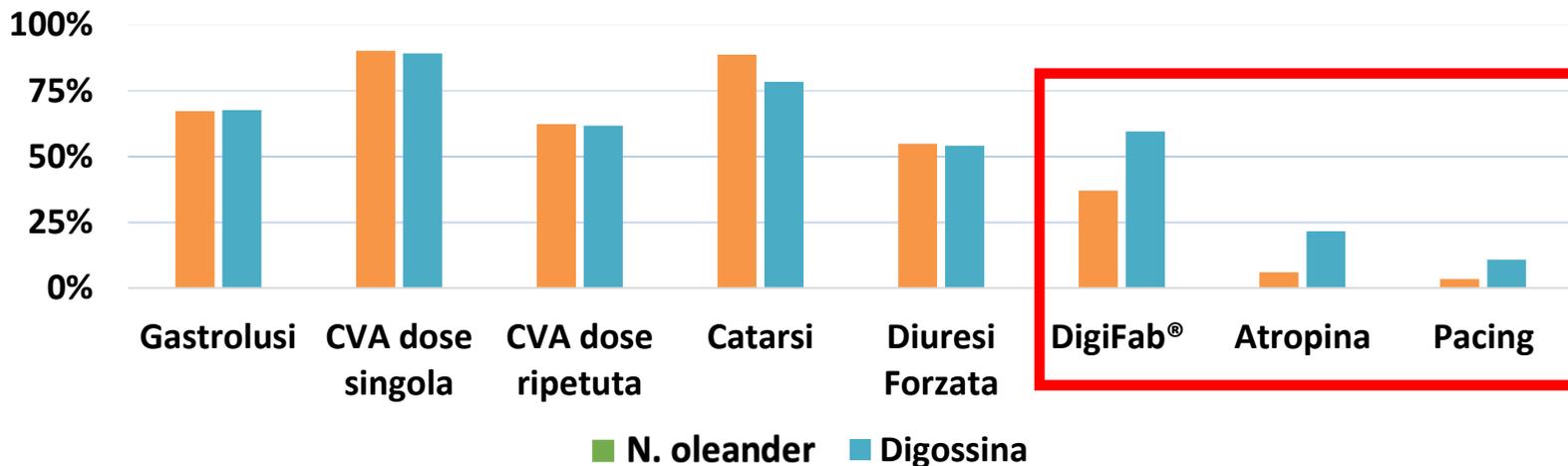
Risultati (3)

Severità clinica



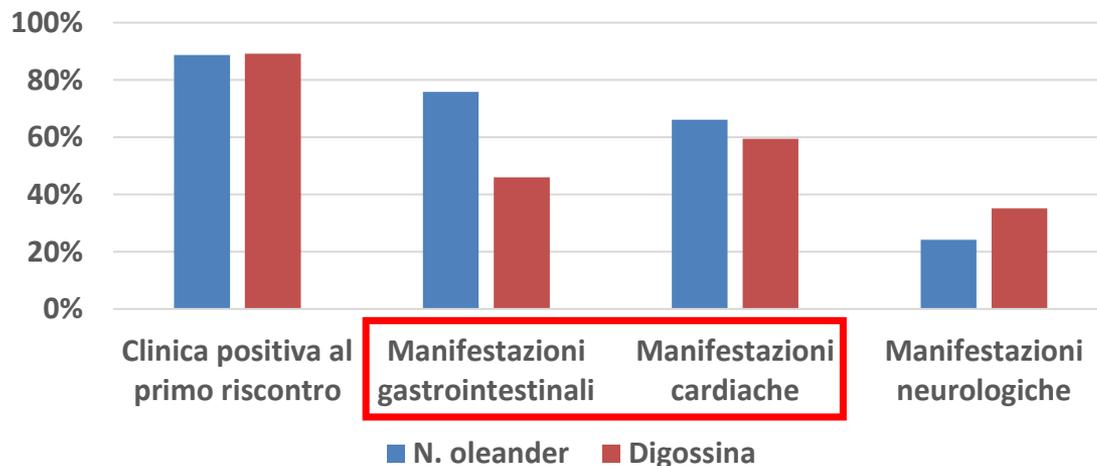
Risultati (4)

Trattamento



Risultati (5)

Analisi statistica



Correlano con 1° Digossinemia

- Sintomi cardiovascolari (Oleandro)
 - P = 0.006
- Sintomi gastrointestinali (Digossina)
 - P = 0.005

Risultati (6)

Analisi statistica

Variabile dipendente	Campione totale		T < 6 h		T > 6 h		p-value Interazione
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	
Manifest. Gastro	1.92 (0.83-5.93)	0.186	2.02 (0.67-10.29)	0.295	1.28 (0.42-7.63)	0.723	0.632
Manifest. Cardio	3.58 (1.39-12.25)	0.021	45.73 (3.64-2195.9)	0.017	0.90 (0.34-2.91)	0.833	0.019
Manifest. Neuro	1.30 (0.64-2.55)	0.441	0.74 (0.10-2.56)	0.698	1.46 (0.55-4.00)	0.420	0.451

Risultati (7)

Analisi statistica

Variabile	<i>N. oleander</i>			<i>Digossina</i>		
	<i>n°</i>	<i>Spearman r (IC 95%)</i>	<i>p</i>	<i>n°</i>	<i>Spearman r (IC 95%)</i>	<i>p</i>
Numero di foglie (n°)	35	+0.42 (+0.14, +0.70)	0.011	/	/	/
Dose ingerita (mg)	/	/	/	27	+0.31 (-0.11,+0.73)	0.119
Dose ingerita (mg/kg)	/	/	/	17	+0.23 (-0.37, +0.82)	0.378
Frequenza cardiaca (bpm)	48	-0.05 (-0.38, +0.27)	0.715	31	-0.07 (-0.50, +0.37)	0.724
Potassiemia (mEq/L)	62	+0.43 (+0.21, +0.66)	< 0.001	37	-0.19 (-0.51, +0.12)	0.249

Risultati (8)

Analisi univariata – *Nerium oleander*

Variabile	INTOSSICAZIONE			
	Lieve (n=23)	Moderata (n=21)	Grave (n=18)	
Digossinemia (ng/mL)	0.30 (0.10-0.88)	0.59 (0.30-0.96)	1.08 (0.56-1.44)	p = 0.014
Potassiemia (mEq/L)	4.00 (3.80-4.45)	4.50 (4.00-4.90)	4.90 (4.43-5.47)	p < 0.001
Età (anni)	36 (24-50)	50 (41-60)	56 (35.25-63)	
Variabile	Freq. Rel.(%)	Freq. Rel.(%)	Freq. Rel.(%)	
Genere				
- Maschio	39.13%	42.86%	44.44%	
- Femmina	60.87%	57.14%	55.56%	

Risultati (9)

Analisi univariata – Digossina

Variabile	INTOSSICAZIONE			
	Lieve (n=10)	Moderata (n=12)	Grave (n=15)	
Digossinemia (ng/mL)	5.30 (3.56-9.50)	5.30 (3.25-8.01)	7.00 (3.85-11.46)	
Potassiemia (mEq/L)	3.95 (3.90-4.30)	4.22 (3.88-4.70)	4.56 (4.35-6.55)	p = 0.018
Età (anni)	63 (56-70)	55.5 (48.75-67.25)	74 (57.5-85.5)	
Variabile	Freq. Rel.(%)	Freq. Rel.(%)	Freq. Rel.(%)	
Genere				
- Maschio	60.00%	16.67%	73.33%	p = 0.011
- Femmina	40.00%	83.33%	26.67%	

Risultati (10)

Analisi multivariata

Nerium oleander

Variabile	Intossicazione Moderata vs Lieve		Intossicazione Grave vs Lieve	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Digossinemia (ng/mL)	1.67 (0.59 – 4.76)	0.337	2.29 (0.77 – 6.83)	0.137
Potassiemia (mEq/L)	2.31 (0.68 – 7.80)	0.177	7.05 (1.78 – 27.89)	0.005
Età (anni)	1.03 (0.99 – 1.08)	0.095	1.02 (0.98 – 1.07)	0.289
Genere (femmina)	0.65 (0.16 – 2.64)	0.548	0.67 (0.14 – 3.24)	0.617



Digossina

Variabile	Intossicazione Moderata vs Lieve		Intossicazione Grave vs Lieve	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Digossinemia (ng/mL)	1.05 (0.80 – 1.38)	0.712	1.31 (0.98 – 1.74)	0.065
Potassiemia (mEq/L)	7.44 (0.64 – 86.92)	0.109	24.01 (1.82 – 316.67)	0.016
Età (anni)	0.94 (0.87 – 1.02)	0.120	0.98 (0.90 – 1.05)	0.528
Genere (femmina)	10.87 (1.11 – 106.95)	0.049	0.68 (0.06 – 7.25)	0.749



Conclusioni

Fattori prognostici identificati

Nerium oleander

- N° foglie assunte
- Kaliemia all'ingresso in PS
- Digossinemia
 - Nelle prime 6 h in relazione a sintomi CV

Digossina

- Kaliemia all'ingresso in PS



NERIUM OLEANDER.—LAV. DE BIANCO.
NERIUM ODOUR.—SOLANO.
NERIUM FLORIFERUM, O PURPUREO.—LAV. R.C.

Ed. Christoph. Jacquin

Conclusioni

Fattori prognostici identificati

- L'intossicazione acuta da digitalici è rara ma potenzialmente letale se non prontamente inquadrata in un corretto percorso diagnostico-terapeutico;
- I fattori prognostici all'ingresso al PS permettono di individuare i pazienti con intossicazione più grave, anche al fine di permettere un corretto approvvigionamento dell'antidoto se non disponibile
- Sarà necessario uno studio prospettico per confermare i risultati di questo studio

GRAZIE PER L'ATTENZIONE