

# PARTICULARITĂȚI CLINICO-TERAPEUTICE ÎN UNELE COME TOXICE CONVULSIVANTE

Cristina Bologa\*

## REZUMAT

Intoxicațiile acute reprezintă o cauză frecventă de comă convulsivantă, de multe ori subestimată în practica zilnică. Stabilirea diagnosticului etiologic al unei come convulsivante depinde în mare măsură de experiența clinică și măiestria medicului în a conduce interogatoriul aparținătorilor și efectuarea unui examen fizic complet. Recunoașterea toxidromului clinic din care face parte intoxicația și aplicarea rapidă a măsurilor terapeutice specifice sunt singurele care pot salva viața pacientului.

Scopul acestui material este de a sensibiliza medicul practicant asupra acestei patologii implicată în determinarea comei convulsivante. Sunt prezentate în cele ce urmează atât particularitățile clinice cât și cele terapeutice pentru câteva dintre toxicele care pot determina comă convulsivantă.

**Cuvinte cheie:** comă, convulsii, intoxicații, toxidrom

Patologia toxică, alături de cea neurologică, reprezintă o cauză frecventă de comă convulsivantă cu implicații directe asupra prognosticului vital al pacienților.

Scopul acestui material este acela de a sensibiliza medicul practicant asupra gravității unor intoxicații care se pot manifesta sub forma comei convulsivante și care duc la decesul pacientului dacă nu sunt recunoscute în timp util, iar măsurile terapeutice specifice nu sunt instituite cât mai rapid posibil.

Există o varietate destul de mare de toxice care determină comă convulsivantă [1,2,3,4,5,7,8]:

- unele soluții toxice cum sunt alcoolul metilic, etilenglicolul, insecticidele organo-clorurate, acetona etc.
- unele medicamente cum sunt hidrazida acidului izonicotinic, antidepresoarele triciclice, carbamazepina, hipoglicemiantele, betablocantele, teofilina, salicilații etc.
- unele droguri - cocaina, amfetaminele, etc.

Interogatoriul anturajului, minimalizat de mulți practicieni, este o etapă indispensabilă stabilirii diagnosticului etiologic al unei come convulsivante și luării deciziilor terapeutice ulterioare.

Interogatoriul rudelor sau eventualilor martori la eveniment are o importanță deosebită în patologia toxică și se va focaliza pe furnizarea următoarelor informații legate de toxic: care este denumirea substanței toxice incriminate; dacă s-au depistat la domiciliul pacientului ambalaje de la medicamente

## ABSTRACT

### Therapeutic-clinical characteristics in some of the convulsive toxic coma

A common cause of convulsive coma is due to acute poisonings that usually is underestimated in daily practice. In establishing the etiology of convulsive coma the doctor's experience in holding history and the physical exam are the most important clues. The recognition of the clinical toxidrome and the rapidly applying of the specific therapeutic measures are the only ones for saving patient's life.

The aim of this material is to render the physicians about the toxic pathology involved in convulsive coma appearing. Are presented the clinical and the therapeutic characteristics for a few of the toxics that can produce convulsive coma.

**Key words:** coma, convulsions, poisonings, toxidrome

sau recipiente ale unor substanțe toxice; dacă s-au depistat scrisori prin care se motivează gestul autolitic; care este cantitatea de toxic implicată (câte tablete, ce volum de soluție a fost ingerat); care este timpul scurs din momentul ingestiei sau expunerii la toxic; dacă au fost luate măsuri de decontaminare până la sosirea la spital (de exemplu producerea de vărsături, administrarea de antidot etc.) [1,2,4,5,10,11]. De asemenea, interogatoriul aparținătorilor ne poate furniza date referitoare la antecedentele patologice ale pacientului - existența unor boli cronice, a unor boli psihice sau a tentativelor autolitice în antecedente, eventualele tratamente urmate [1,2,4,5,10,11].

În patologia toxică, de cele mai multe ori, examenul fizic inițial poate fi normal dacă pacientul a fost adus în primele 30 minute - 1 oră de la producerea intoxicației, pentru că pe măsură ce toxicul este absorbit și metabolizat în totalitate să se manifeste și toxicitatea clinică cu întregirea tabloului clinic. Din aceste motive, examenul fizic se va repeta la intervale scurte de timp și se va încerca corelarea semnelor clinice cu tipul toxicului incriminat, doza declarată și evidențierea asocierilor de toxice [1,2,4,10,11].

Din toate aceste considerente, stabilirea diagnosticului etiologic al unei come convulsivante depinde în mare măsură de experiența clinică și măiestria medicului în a conduce interogatoriul aparținătorilor și efectuarea unui examen fizic complet.

Dintre toxicele care pot determina comă convulsivantă vor fi prezentate în cele ce urmează câteva dintre intoxicațiile

\*Cristina Bologa - Medic primar medicină internă, asistent universitar, Clinica Medicală, Spitalul Clinic de Urgențe, U.M.F."Gr.T.Popa" Iași

mai rar întâlnite în practică dar care pot avea o evoluție fatală dacă nu sunt recunoscute și tratate corespunzător.

## Intoxicația acută cu alcool metilic (metanol) și etilenglicol

Metanolul este un alcool incolor, cu miros asemănător etanolului, ce are multiple utilizări în industrie ca antigel, lichid pentru curățarea parbrizelor, carburant, solvent pentru lacuri și vopsele [2,4,7,8,11,12]. Intoxicațiile cu alcool metilic se pot produce atât voluntar cât și accidental, prin confuzie de recipiente, de cele mai multe ori pe fondul unei stări de etilism acut și dau o mortalitate mare dacă nu sunt prompt tratate. Doza letală de metanol poate varia între 30-500 ml, în funcție de concentrația soluțiilor respective [2,4,8,11].

Metabolizarea alcoolului metilic [2,7,8,11] este realizată prin oxidarea lui de către alcooldehidrogenază, aceeași enzimă implicată și în metabolizarea alcoolului etilic, ajungând la formaldehidă, care la rândul ei este rapid oxidată de aldehiddehidrogenază în acid formic ulterior transformat, pe calea acidului folinic, în apă și bioxid de carbon. Metanolul nu este considerat toxic prin el însuși ci prin metabolii ce se formează prin oxidarea lui, acidul formic și formaldehida. Acidul formic este metabolitul cel mai toxic care se va acumula la nivelul țesuturilor și va fi răspunzător de instalarea unei stări de acidoză metabolică precum și de apariția de leziuni la nivelul sistemului nervos central și nervului optic.

Manifestările clinice [2,4,7,8,11] în cazul ingestiei de metanol apar în primele 12-24 ore de la ingestie și se aseamănă cu "starea de beție" secundară ingestiei de alcool etilic. La debut sunt prezente manifestările digestive reprezentate de vărsături, dureri abdominale, urmate de manifestările vizuale - vedere încețoșată, diplopie, cecitate. Acidoza metabolică și simptomatologia neurologică manifestată prin convulsii și stare de comă caracterizează întotdeauna formele severe de intoxicație cu alcool metilic. Perioada de latență este cu atât mai scurtă cu cât cantitatea de metanol ingerată este mai mare și nu s-a produs ingestia concomitentă de etanol, care întârzie debutul simptomatologiei [4,7,8,11].

Acidoza metabolică și tulburările vizuale apar de obicei după 12 ore de la ingestie și constituie două dintre semnele clinice indispensabile stabilirii diagnosticului de intoxicație cu alcool metilic [2,4,7,11]. Din aceste considerente la orice pacient care prezintă comă convulsivantă însoțită de acidoză metabolică și precedată de tulburări vizuale, după excluderea etiologiei neurologice se va lua în calcul ipoteza unei intoxicații acute cu alcool metilic. Prezența bradicardiei, a colapsului sau insuficienței renale acute sunt considerate elemente de prognostic sever în intoxicația cu metanol.

Dintre investigațiile biologice, importante pentru diagnosticul pozitiv sunt calcularea găurii anionice și a celei osmolale care sunt crescute și se constituie în criterii paraclinice de diagnostic pentru intoxicația acută cu metanol [2,4,7,8,11]. Trebuie de reținut faptul că la un pacient aflat în stare de comă, cu acidoză importantă, valorile normale ale găurii anionice sau osmolale nu pot exclude o intoxicație acută cu metanol, situație ce apare frecvent la pacienții care sunt aduși tardiv la medic [2,4,7,11]. Efectuarea fundului de ochi poate evidenția prezența hiperemiei sau palidității papilei nervului optic, modificare specifică intoxicației cu alcool metilic [2,4,7,8,11].

Etilenglicolul este un lichid cu gust dulceag, solubil în

apă, incolor, inodor, utilizat ca lichid antigel și de răcire pentru automobile. Doza letală în cazul etilenglicolului poate varia între 1-1,5 ml/kgcorp, unii autori menționând ca letale chiar doze de 30-40 ml [4,11,12,13].

Metabolizarea etilenglicolului [7,8,11] se realizează la nivel hepatic de către aceeași enzimă, alcooldehidrogenaza, ce va determina formarea glicolaldehidei, care sub acțiunea aldehiddehidrogenazei va forma acid glicolic, apoi acid glioxilic și oxalic. Toxicitatea etilenglicolului asupra sistemului nervos central este determinată de acțiunea de deprimare pe care o exercită metabolii săi, glicolaldehida, acidul glicolic și acidul glioxilic.

Tabloul clinic al intoxicației cu etilenglicol [2,4,7,8,11,12,13,14] debutează la 6-12 ore de la ingestie și este dominat de simptomatologia de deprimare a sistemului nervos central - ataxie, tulburări de vorbire și tulburări ale stării de conștiență de la confuzie, somnolență, până la comă. După 24-72 ore de la ingestia de etilenglicol se instalează, de obicei, fenomenele de insuficiență renală acută. Prezența comei, a convulsiilor, a acidozei metabolice severe sau a hiperkaliemiei sunt considerați factori de prognostic sever care pot duce la exitusul pacientului dacă nu se instituie rapid hemodializa.

Ca și în cazul intoxicației acute cu alcool metilic se vor determina gaura anionică și osmolală care sunt crescute și se constituie în criterii de diagnostic pozitiv [11,12]. Determinarea nivelului seric de etilenglicol nu se efectuează de rutină, ca urmare a costului ridicat, pe de o parte și neexistând o accesibilitate largă a acestei metode, pe de altă parte [12,13]. Evidențierea oxalaților de calciu în urină reprezintă cel de-al treilea criteriu de diagnostic în intoxicația cu etilenglicol [14].

Astfel, sunt prezentate în cele ce urmează criteriile de diagnostic pentru intoxicația acută cu etilenglicol [2,4,7,11,12,13]:

### A. criteriile clinice

- existența unei perioade de latență între momentul ingestiei soluției toxice și apariția simptomatologiei
- de obicei, absența halenei de alcool
- prezența respirației de tip acidotic

### B. criteriile paraclinice

- evidențierea unei acidoze metabolice cu gaură anionică crescută
- prezența găurii osmolale crescute
- prezența oxalaților de calciu în urină
- prezența hipocalcemiei

## Tratamentul comei convulsivante din intoxicația cu alcool metilic și etilenglicol

Întrucât modul de acțiune al ambelor toxice este similar și măsurile terapeutice vor fi prezentate împreună. În afara măsurilor generale de tratament, valabile oricărei come toxice, în intoxicația cu metanol sau etilenglicol există o serie de metode specifice de tratament care trebuie cunoscute și aplicate imediat ce diagnosticul etiologic a fost stabilit.

## Măsuri specifice de tratament

1. Administrarea de antidot este o măsură terapeutică

esențială în tratamentul intoxicației acute cu metanol sau etilenglicol și trebuie inițiată cât mai precoce, în funcție de aceasta depinzând prognosticul vital al pacientului [2,4,7,11,12,13]. Se poate realiza folosind următorii agenți terapeutici:

- soluția de etanol 10% - se începe cu o doză de atac de 8-10 ml/kgcorp, ceea ce reprezintă aproximativ 500-600 ml soluție etanol 10% administrată în perfuzie intravenoasă, pentru un pacient de 70 kg, asigurându-se o alcoolemie de 100-150 mg/dl. Doza de întreținere va varia între 0,6-1,5 ml/kg/oră la nonalcoolici, 1,5-2 ml/kg/oră la alcoolici sau între 3-5 ml/kg/oră în timpul hemodializei. Administrarea de etanol are inconvenientul că necesită monitorizarea alcoolemiei la fiecare 2 ore și poate induce hipoglicemie, din acest motiv soluția de etanol va fi administrată în ser glucozat [2,4,11,12,13].

În cazul existenței unei asocieri de toxice, de tipul drogurilor deprimante ale sistemului nervos central administrarea de etanol se va face cu prudență deoarece poate precipita instalarea stopului respirator [12,13,14].

Marea majoritate a autorilor [11,12,13,14] sunt de părere că administrarea de etanol trebuie instituită la orice pacient care prezintă o creștere a găurii osmolale și/sau a găurii anionice neexplicată, și/sau acidoză metabolică la care s-a eliminat diagnosticul de intoxicație acută cu etanol.

- fomepizolul (4-metilpirazol) - este un inhibitor competitiv al alcooldehidrogenazei recent descoperit, recomandat de FDA și folosit ca antidot în intoxicația acută cu etilenglicol. Unii autori îl recomandă și în intoxicația cu metanol. Fiind foarte scump, utilizarea lui se va face la acei pacienți care îndeplinesc următoarele criterii [2,4,11,12,13,14]:
- istoric sau suspiciune clinică de ingestie de etilenglicol și două dintre criteriile paraclinice următoare: pH arterial <7,3; bicarbonatul plasmatic < 20 mEq/l; gaură osmolară > 10 mosm/kg; prezența oxalaților în urină.
- istoric recent (de câteva ore) de ingestie de etilenglicol și gaură osmolară > 10 mosm/kg
- un nivel plasmatic al etilenglicolului > 20 mg/dl

Tratamentul se începe cu o doză de atac de 15 mg/kgc administrată în 30 de minute, urmată de o doză de întreținere de 10 mg/kgc la 12 ore timp de 2 zile, iar apoi 15 mg/kg corp la 12 ore.

Administrarea de fomepizol are o serie de avantaje față de etanol [4,11,12,13] și anume faptul că nu deprimă sistemul nervos central, nu determină hipoglicemie și nu necesită monitorizarea nivelului seric la 1-2 ore. De asemenea, un alt avantaj este acela că nu determină hiperhidratare sau dezechilibre hidro-electrolitice.

- bicarbonatul de sodiu este utilizat tot în scop antidot [2,4,11,12,13], considerându-se că prin crearea unui pH alcalin se va menține acidul formic nedisociat, care astfel nu va mai putea traversa bariera hematoencefalică și să determine leziuni la nivelul sistemului nervos central și a nervului optic. Se utilizează 50-100 mEq de bicarbonat de sodiu la fiecare litru de lichide perfuzabile, încercând menținerea unui pH urinar peste 7. Este bine să se evite utilizarea unor doze

mari de bicarbonat de sodiu care pot determina apariția hiperhidratării cu toate complicațiile ei.

- acidul folic este un alt agent antidot utilizat în intoxicația acută cu metanol, cu scopul de a potența metabolizarea folatului, dependentă de acidul formic, în bioxid de carbon și apă. Dozele recomandate sunt de 50 mg acid folic intravenos la 4-6 ore [11,12,13].
- leucovorinul (acid folinic) este forma activă a folatilor și este recomandat a fi administrat în doze de 1-2 mg/kg corp intravenos la 4-6 ore.

2. Hemodializa este singura metodă terapeutică prin care se realizează de fapt epurarea metanolului sau etilenglicolului din organism [2,4,11,12,13].

Indicațiile hemodializei în intoxicația cu metanol sunt reprezentate de [2,4,11]:

- ingerarea unei doze de metanol pur mai mare de 30 ml;
- un nivel seric al metanolului peste 50 mg/dl;
- prezența unei acidoze metabolice severe (pH sub 7,2) sau care nu răspunde la tratamentul cu bicarbonat de sodiu;
- prezența insuficienței renale acute;
- existența tulburărilor de vedere secundare nevritei optice.

În intoxicația cu etilenglicol hemodializa [12,13] va fi instituită cât mai precoce deoarece odată apărute leziunile renale provocate de metaboliții toxici și în special de depunerile de oxalat de calciu, posibilitățile de tratament sunt limitate. Apariția oricărui semn de toxicitate la nivelul organelor țintă (chiar acidoza) face indicația de hemodializă obligatorie.

3. Decontaminarea gastrică - este bine de știut faptul că în intoxicația cu metanol, precum și în cea cu etilenglicol decontaminarea gastrică prin lavaj gastric sau administrare de cărbune activat nu au eficiență, ca urmare a faptului că simptomatologia apare tardiv, alcoolii fiind absorbiți rapid din stomac [2,4,6,7,9,11,12,13].

## Intoxicația acută cu betablocante

Betablocantele sunt medicamente mai rar folosite în tentativele autolitice, dar este bine să fie cunoscute ca urmare a mortalității crescute pe care o generează. Mecanismul lor de acțiune este reprezentat de blocarea receptorilor simpatici betaadrenergici ce va determina efecte cardiovasculare, prin eliberarea de catecolamine circulante, precum și efecte asupra metabolismelor, prin scăderea producerii de ciclic-AMP intracelular [2,4,15,17].

Din multitudinea de betablocante existente pe piață astăzi propranololul este cel mai frecvent folosit în tentativele autolitice, fiind cel mai ieftin și totodată cel mai cunoscut betablocant. Atunci când sunt ingerate cantități mari de propranolol apar efecte de stabilizare membranară (de tip chinidină-like) ce vor determina prelungirea QRS și apariția tulburărilor de conducere, precum și a convulsiilor, care sunt specifice intoxicației acute cu propranolol și nu apar în cazul altor betablocante [2,15,18].

O altă caracteristică importantă a betablocantelor, care influențează atât simptomatologia clinică cât și prognosticul pacienților care ingeră doze mari de betablocante, este reprezentată de hidro sau liposolubilitatea lor. Betablocantele liposolubile, de tipul propranololului, trec bariera

hemato-encefalică și se fixează la nivelul sistemului nervos central, explicând astfel starea de comă și convulsiile pe care acestea le determină [2,17,18].

La nivelul tractului gastro-intestinal, betablocantele se absorb între 30 minute - 6 ore de la ingestie. Absorbția este influențată de tipul betablocantului (fiind tardivă în cazul preparatelor cu eliberare prelungită), precum și de asocierea altor toxice (alcool, antidepressive, neuroleptice) [2,17,18]. Simptomatologia clinică în intoxicația acută cu betablocante depinde de cantitatea de toxic ingerată, de tipul betablocantului, de sensibilitatea individuală la betablocante, de coingestia altor toxice, de prezența patologiei asociate [2,15,17,18].

Semnele clinice majore care trebuie să ne facă să ne gândim la ipoteza unei intoxicații cu betablocante sunt următoarele: comă însoțită sau nu de convulsii, asociată cu bradicardie severă și hipotensiune arterială sau uneori hipoglicemie inexplicabilă asociată cu stare de comă, bradicardie și colaps.

Este bine de știut faptul că nu există investigații specifice pentru intoxicația cu betablocante [15,17,18], diagnosticul precizându-se pe seama interogatoriului aparținătorilor și a semnelor clinice sugestive prezentate.

## Tratamentul intoxicației acute cu betablocante

Cel mai important obiectiv în tratamentul intoxicației acute cu betablocante este reprezentat de restabilirea perfuziei către organele vitale prin creșterea debitului cardiac, prin îmbunătățirea contractilității miocardice și creșterea frecvenței cardiace [2,3,4,15,16,17,18].

La acești pacienți care prezintă de regulă hipotensiune arterială și bradicardie se instituie imediat următoarele măsuri [2,3,4,15,16,17,18]:

- așezarea pacientului în poziție Trendelenburg, administrarea de atropină 0,5-1mg intravenos, repetată la interval de 3-5 minute până la atingerea dozei totale de 3 mg.
- umplerea volemică prin administrarea de soluții cristalinoide izotonice, 10-20 ml/kgcorp, la care se vor adăuga agenți vasopresori (adrenalină 1 mcg/minut intravenos sau dopamină 2-5 mcg/kg/minut intravenos crescând doza la 5-10 mcg/kg/minut) în caz de persistență a colapsului.
- administrarea de glucagon 3-10 mg intravenos în bolus, urmată de o perfuzie cu glucagon 2-5 mg/oră.
- unii autori recomandă administrarea de doze mari de clorură de calciu lent intravenos, 100-1000 mg soluție 10% (specifică pentru intoxicația cu propranolol).

La pacienții cu disociație electro-mecanică sau tulburări de ritm de tip torsada vârfulilor fără răspuns la administrarea intravenoasă de magneziu, precum și la cei care nu răspund la măsurile farmacologice instituite se impune instituirea cât mai precoce a pacingului cardiac, pentru salvarea vieții acestora [2,16,17,18]. De asemenea, cazurile care nu răspund la măsurile terapeutice menționate necesită montarea unui balon de contrapulsăție aortică [2,4,16,17,18].

Convulsiile din intoxicația acută cu betablocante se pot produce prin mai multe mecanisme [2,15,16,17]: fie prin hipoglicemia secundară inhibării glicogenolizei, situație în

care combaterea lor se va face prin administrarea de ser glucozat 20% intravenos rapid, fie prin traversarea barierei hemato-encefalice a betablocantelor, tratamentul în acest caz fiind administrarea intravenoasă de benzodiazepine.

## Măsuri terapeutice specifice

1. Lavajul gastric în intoxicația acută cu betablocante [2,4,6,9,15,16,17,18] intră în discuție la acele cazuri care au fost aduse în primele 1-2 ore de la ingestie și va fi urmat de administrarea de cărbune activat 1g/kgcorp.

2. Hemodializa este recomandată numai în cazul intoxicațiilor cu betablocante care se leagă foarte puțin de proteinele plasmatică (atenolol, sotalol, nadolol, acebutol), neavând eficiență în cazul intoxicațiilor cu propranolol, metoprolol sau timolol, betablocante liposolubile care se leagă bine de proteinele plasmatică [2,4,15,16,17,18].

Este important de reținut faptul că odată suspectată o intoxicație cu betablocante se impune monitorizarea hemodinamică și electrocardiografică a pacientului, aplicarea cât mai precoce a măsurilor de decontaminare, iar pentru cazurile care se prezintă tardiv, se vor aplica toate măsurile de susținere a funcțiilor vitale.

Intoxicația acută cu Hidrazida acidului izonicotinic (HIN) este una dintre intoxicațiile mai rar întâlnite în practică, care îmbracă cel mai adesea aspectul clinic al comei convulsivante și trebuie cunoscută întrucât are o serie de particularități terapeutice care aplicate prompt salvează viața pacientului.

Hidrazida acidului izonicotinic face parte din grupa medicamentelor antituberculoase majore ce acționează la nivel metabolic prin inhibarea enzimelor piridoxal-fosfat dependente, a piridoxin-kinazei, ce va determina scăderea nivelului de piridoxină [2,4,7,11,19,20]. Consecința va fi blocarea transformării acidului glutamic în GABA, cu scăderea sintezei de GABA care este dependentă de piridoxină și apariția convulsiilor și a comei, mai ales în cazul ingestiei unor doze mari de HIN. Blocarea conversiei lactatului în piruvat prin blocarea NAD-ului va determina apariția unei acidozei lactice importante. Hidrazida se găsește sub formă de comprimate de 50,100 și 300 mg, precum și sub formă injectabilă (fiole de 50 sau 100 mg/ml) [2,7,11,19,20,22].

După ingestie, hidrazida acidului izonicotinic este rapid absorbită de la nivelul tractului gastrointestinal, determinând un nivel plasmatic maxim la aproximativ 1-2 ore de la ingestie. Dozele toxice de HIN menționate în literatura de specialitate [7,11,19,20,21,22] sunt de 1,5 - 3 grame, iar cele letale sunt cuprinse între 6-10 grame.

Manifestările clinice care preced instalarea comei sunt reprezentate de: grețuri, vărsături, fotofobie, halucinații vizuale, ulterior instalându-se ataxie, dizartrie, stupoare. Când doza de HIN ingerată este peste 30 mg/kgcorp apar convulsiile, iar dacă doza este cuprinsă între 80-150 mg/kgcorp se instalează coma însoțită de respirație acidotică și uneori de hipertermie [7,11,19,20,21,22].

Triada clinică clasică reprezentată de comă, convulsii și acidoză metabolică, ori de câte ori este prezentă trebuie să ridice suspiciunea unei intoxicații acute cu hidrazidă. [2,7,11,19,20,21] De de cele mai multe ori ne aflăm în fața unei persoane tinere, cu tentative autolitice în antecedente și care are la îndemână hidrazida (fiind sub tratament sau având în familie persoane care urmează tratament cu acest medicament). Este important de știut faptul că pacientul

poate fi asimptomatic în primele 2 ore de la ingestia unei doze toxice de hidrazidă și din acest motiv toți pacienții care vin la spital în acest interval trebuie reținuți și supravegheați chiar dacă nu prezintă tabloul clinic specific [2,11,20].

În intoxicațiile severe cu hidrazidă coma se instalează, de obicei, la 45-120 minute de la ingestie și este însoțită de convulsii tonico-clonice sau focale, hiperreflexie, hipertonie musculară și midriază, la care se asociază un alt semn clinic valoros, acidoza metabolică, toate aceste elemente fiind incluse în triada "neurotoxicității" hidrazidei [2,4,7,11,19,20].

Apariția tahicardiei, hipotensiunii arteriale, hipertermiei sau a convulsiilor subintrante sunt elemente ce indică gravitatea intoxicației cu hidrazidă și prognosticul sever al acestor pacienți.

O particularitate a convulsiilor determinate de intoxicația cu hidrazidă este aceea că acestea nu răspund la medicația anticonvulsivantă obișnuită, ci la administrarea de vitamină B6 în doze mari [21,23,24].

## Tratamentul în coma convulsivantă din intoxicația cu hidrazidă

Măsurile generale de tratament [2,7,11,20,21,26,27] sunt cele adoptate în orice tip de comă convulsivantă și se referă la asigurarea libertății căilor aeriene, asigurarea unei linii venoase pentru instituirea rapidă a umplerii venoase și administrarea de anticonvulsivante, diazepam 5-10 mg intravenos lent, cu scopul de a combate convulsiile. La cele menționate se adaugă, cât mai rapid posibil, măsurile de combatere a acidozei lactice, prin administrarea de soluție bicarbonat de sodiu în doză de 1-3 mEq/kgcorp.

Măsurile terapeutice specifice intoxicației cu HIN sunt reprezentate de:

1. măsuri de combatere a convulsiilor, în cazul în care acestea nu s-au remis după administrarea de diazepam intravenos. Acest deziderat se va realiza prin administrarea de vitamină B6, care este considerată antidotul hidrazidei [2,11,20,21,23,24]. Dozele necesare:

- dacă se cunoaște cantitatea de hidrazidă ingerată se va administra câte 1 gram de vitamină B6 pentru fiecare gram de HIN ingerată.
- dacă nu se cunoaște cantitatea de hidrazidă ingerată se vor administra 5 grame de vitamină B6 intravenos în 5-10 minute, fiecare gram de vitamină B6 fiind dizolvat în 50 ml ser glucozat; dacă convulsiile sau starea de comă persistă se repetă administrarea de vitamină B6 la fiecare 20 minute până la atingerea dozei maxime de 12 g.
- în cazul convulsiilor care nu răspund la terapia cu vitamină B6 se va asocia un barbituric cu acțiune ultrascurtă (tiopental).

2. lavajul gastric se va realiza numai la pacienții care se prezintă în primele 2 ore de la ingestie și numai după prealabila intubație oro-traheală și combaterea convulsiilor [2,4,6,9,11].

3. administrarea de cărbune activat poate avea eficiență mult mai mare decât lavajul gastric, dacă este instituită în prima oră de la ingestia hidrazidei, sunt de părere marea majoritate a autorilor, întrucât previne absorbția hidrazidei [2,4,11,20,21,23,26,27]. Ca doză inițială se administrează 1-2 g/kgcorp cărbune activat la care se adaugă un purgativ

de tipul sorbitolului 70% 1-2 g/kgcorp, ce poate fi repetată la 2-4 ore.

4. hemodializa este recomandată doar formele grave de intoxicație care nu răspund la terapia standard [11,24,26,27].

## Intoxicația acută cu salicilați

Salicilații sunt agenți terapeutici de largă utilizare ca atare sau în diverse combinații, pentru efectul lor antipiretic, antiinflamator și antiagregant plachetar.

Salicilații odată ingerați se absorb de la nivelul tractului gastrointestinal în aproximativ 1-2 ore, absorbția fiind mai prelungită în cazul comprimatelor enterosolubile sau în cazul ingestiei unor doze mari de salicilați care determină precipitarea comprimatelor la nivelul stomacului. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în 4-6 ore de la ingestie. Dozele letale menționate în literatura de specialitate [2,7,11,25,29,30] sunt de peste 500 mg/kgcorp, ceea ce înseamnă peste 35 g salicilați.

Metabolizarea salicilaților [2,7,11,29,30] se realizează la nivelul ficatului unde, aspirina este hidrolizată în salicilat, care nemailegându-se de albumină duce la creșterea salicilatului liber, cu apariția acidozei metabolice. În acest moment echilibrul de ionizare al salicilatului se deplasează către forma neionizată, care va pătrunde mult mai rapid în țesuturi. Eliminarea salicilaților este lentă și se realizează predominant renal.

Acțiunea salicilaților se exercită cu precădere la nivelul sistemului nervos central unde vor produce stimularea centrului respirator, cu hiperventilație secundară. O altă acțiune toxică a salicilaților este cea asupra metabolismelor, cu instalarea hipoglicemiei și a acidozei metabolice, care constituie unul dintre criteriile diagnostic pentru intoxicația acută cu salicilați [2,11,26,27,29]. La aceasta se mai adaugă acțiunea salicilaților asupra ficatului determinând hepatocitoliză și inhibiția sintezei factorilor de coagulare dependenți de vitamina K, ceea ce explică manifestările hemoragipare cutaneo-mucoase care apar frecvent în intoxicațiile severe cu salicilați. [2,7,11,26,29,30]

Manifestările clinice din intoxicația acută cu salicilați [2,11,25,29,30] sunt polimorfe și necesită de cele mai multe ori diferențierea de alte afecțiuni. Inițial se instalează simptomatologia digestivă - grețuri, vărsături, urmată de apariția de acufene, tinitus care pot fi confundate cu debutul unui sindrom vestibular. Apoi apare tahipneea, respirația de tip acidotic, starea de confuzie însoțită de agitație, ulterior evoluând către comă, convulsii, însoțite de diaforeză, hipertermie. De cele mai multe ori pacientul este tahicardic sau prezintă chiar aritmii, precum și manifestări hemoragipare cutanate (echimoze, purpură) sau mucoase (gingivoragii, hematemeză, melenă) [2,7,11,27].

Prezența următoarelor simptome și semne clinice în intoxicația cu salicilați se constituie în criterii de diagnostic pentru toxidromul salicilic [2,7,11,26,27,29,30]: tinitus, grețuri, vărsături, febră, convulsii, comă, acidoză metabolică sau alcaloză respiratorie, hipoglicemie și hipokaliemie.

Identificarea salicilaților în urină [2,11,25] se poate efectua utilizând clorură ferică 10% 1-2 picături, ce se adaugă într-un ml de urină. Dacă urina se colorează în roșu purpuriu testul este pozitiv și semnifică prezența salicilaților.

O altă investigație necesară este determinarea salicemiei, în funcție de care se apreciază gravitatea intoxicației:

o salicemie între 15-30 mg/dl corespunde unei intoxicații ușoare, o salicemie între 30 – 100 mg/dl unei intoxicații medii, iar o salicemie peste 100 mg/dl unei forme severe de intoxicație [2,7,11].

În intoxicația acută cu salicilați este obligatorie efectuarea următoarelor teste sanguine: dozarea glicemiei, a electroliților, calcularea găurii anionice, a gazelor sanguine, rezervei alcaline și pH-ului sanguin, testelor hepatice, indicelui de protrombină.

## Tratamentul intoxicației acute cu salicilați

Este important de reținut faptul că este bine a se interna toți pacienții care au ingerat preparate cu eliminare prelungită sau doze mari de salicilați, precum și cei la care intoxicația acută a survenit pe fondul unui consum cronic de salicilați [2,4,11,29,30].

Măsurile generale se referă la susținerea funcțiilor vitale, reechilibrarea hidrică pentru acoperirea pierderilor prin transpirații abundente și tahipnee și corectarea cât mai rapidă a hipokaliemiei [2,4,11,25,27]. De asemenea, se va începe cât mai precoce corectarea acidozei, combaterea hipertermiei și corectarea deficitului de vitamină K, dacă acestea sunt prezente.

Măsurile specifice se referă la:

- decontaminarea gastrointestinală ce presupune evacuarea stomacului și administrarea de doze multiple de cărbune activat 1g/kgcorp, repetate la 2-4 ore. La cazurile la care se suspectează formarea de conglomerate de salicilați la nivel intestinal se va asocia lavajul intestinal folosind polietilenglicol cu soluție de electroliți [2,4,6,9,11,29].
- alcalinizarea urinei se va institui ori de câte ori nivelul salicemiei va depăși 40 mg/dl și se va realiza prin administrarea unui bolus intravenos de 1-2 mEq/kgcorp soluție bicarbonat de sodiu, urmată de o perfuzie cu 1000 ml ser glucozat 5% în care se adaugă 132 mEq soluție bicarbonat de sodiu și 40 mEq soluție clorură de potasiu [2,4,11,25,29,30].

În cazul comelor salicilice care nu răspund la terapia standard, în cazul apariției edemului pulmonar acut, a coagulopatiei sau a insuficienței renale acute, cât și pentru tratarea tulburărilor electrolitice și acido-bazice severe, hemodializa sau hemoperfuzia sunt singurele măsuri terapeutice eficiente [2,11,25,29,30]. Hemoperfuzia este considerată a fi metoda ideală de epurare a salicilatului din ser, dar fiind costisitoare și greu accesibilă este folosită mult mai rar comparativ cu hemodializa.

## Intoxicația acută cu medicamente hipoglicemiente

Hipoglicemia severă care evoluează cu comă convulsivantă este una dintre marile urgențe medicale. În funcție de stabilirea precoce a diagnosticului și administrarea antidotului (glucoza) depind atât prognosticul vital al pacientului cât și apariția eventualelor sechele neurologice. Gestul autolitic prin utilizarea medicației hipoglicemiente este destul de rar întâlnit în practică, dar este bine să-l luăm în calcul în fața oricărei come convulsivante asociate cu hipoglicemie la o

persoană nondiabetică. Dintre substanțele hipoglicemiente cel mai frecvent utilizate în scop autolitic menționăm insulinele și sulfamidele antidiabetice.

Tabloul clinic determinat de hipoglicemia insulinică cuprinde două mari grupe de semne [2,31,32]: semnele adrenergice și semnele neuroglicopenice. În prima categorie sunt grupate transpirațiile reci, paloarea, tremurăturile, tahicardia și starea de anxietate, care preced instalarea comei. Din cea de a doua grupă fac parte o multitudine de semne care traduc de fapt gradul de suferință cerebrală determinat de lipsa substratului energetic principal - glucoza: cefalee, stare de agitație sau apatie, halucinații, confuzie, convulsii, comă însoțită de midriază și hipertonie musculară, semnul Babinski bilateral, semne de suferință de trunchi cerebral [2,31,32].

În funcție de tipul insulinei, de durata ei de acțiune, de calea de administrare, de asocierea cu alte toxice, simptomatologia clinică poate debuta la 30 minute, așa cum se întâmplă în cazul insulinelor rapide, la 1-2 ore cum este cazul celor intermediare sau la 4-8 ore cum se întâmplă în cazul insulinelor cu acțiune lungă [2,11,31].

Datele din literatură [4,11,31,32] arată că, de obicei, după administrarea unor doze mari de insulină cinetica de absorbție a insulinei este imprevizibilă, motive pentru care se recomandă întotdeauna internarea acestor pacienți și supravegherea lor strictă din punct de vedere clinic-biologic. Cunoașterea tipului de insulină și calea de administrare au importanță pentru aprecierea duratei tratamentului și perioadei de spitalizare a acestor pacienți.

Sulfamidele antidiabetice reprezintă o altă categorie de substanțe hipoglicemiente care pot fi folosite în tentativele autolitice. Ele sunt derivați de sulfoniluree care stimulează secreția de insulină, cresc utilizarea periferică a glucozei și inhibă producția hepatică de glucoză [11,31,32]. Sulfamidele antidiabetice se leagă foarte strâns de proteinele plasmatiche, lucru valabil mai ales pentru preparatele din generația nouă (Gliclazid, Glimepiride). Toxicitatea lor este dependentă de tipul preparatului, de doza ingerată, de timpul scurs din momentul ingestiei, precum și de asocierea altor toxice care favorizează instalarea hipoglicemiei (alcool etilic, betablocante, antiinflamatorii nesteroidiene, insulină etc.) [11,31,32].

Toxicitatea sulfonilureicelor se poate prelungi câteva zile, motiv pentru care toți pacienții cu intoxicație acută cu antidiabetice orale vor fi ținuți sub observație 2-3 zile, chiar dacă preparatul ingerat este cu durată scurtă de acțiune.

## Tratamentul intoxicației acute cu medicamente hipoglicemiente

Tratamentul comei convulsivante determinate de intoxicația acută cu medicamente hipoglicemiente (insuline sau sulfonilureice) la persoane nondiabetice urmărește normalizarea și menținerea glicemiei prin administrarea de glucoză intravenos și are o serie de particularități față de terapia comei hipoglicemice prin supradozare accidentală de medicație antidiabetică la pacienții diabetici [2,11,27,31,32].

În cazul injectării voluntare de insulină la pacienții nondiabetici combaterea hipoglicemiei se va face prin administrarea de seruri glucozate hipertone în perfuzie continuă, chiar și câteva zile, așa cum este cazul injectării de insuline cu acțiune lungă. Este bine să se asocieze administrarea de soluție clorură de potasiu, ca urmare a complicațiilor frecvente ale hipokaliemiei, care coexistă de cele mai multe ori (edem

pulmonar acut sau edem cerebral acut).

Este bine de știut faptul că în cazul injectării de insulină în scop autolitic, spre deosebire de comele hipoglicemice iatrogene la pacienții diabetici, este contraindicată administrarea de glucagon deoarece acesta determină mobilizarea rezervelor de glicogen hepatic până la epuizarea lor [11,27,31,32].

În cazul tentativelor autolitice prin ingestie de insulină nu este nevoie de tratament deoarece insulina este distrusă la nivelul stomacului și evoluția este bună de obicei [11].

La pacienții cu intoxicații acute prin ingestia de sulfamide antidiabetice [11,31,32] se va încerca prevenirea absorbției acestora prin efectuarea lavajului gastric în primele 2 ore de la ingestie, urmat de administrarea de doze repetate de cărbune activat. Se va institui perfuzie continuă cu ser glucozat până se termină metabolizarea sulfamidei antidiabetice. În cazul ingestiei de clorpropamid se poate asocia la tratament și alcalinizarea urinei până la un pH urinar de 7-8, care ar reduce mult timpul de înjumătățire al clorpropamidului [11,31,32].

La pacienții cu hipoglicemie refractară la terapia cu glucoză se mai poate încerca administrarea de octreotid, un analog sintetic al somatostatinei, 50 g subcutanat la interval de 8-12 ore [11].

## BIBLIOGRAFIE

1. Kent Olson R., Brett Roth – Update on management of the patient with poisoning or drug overdose, American College of Chest Physicians, lesson 9, vol.12, Medline
2. Bologa C. – Abordarea în urgență a stărilor comatoase, Ed. Infomedica, Bucuresti, 2003
3. Hoffman R.S., Goldfrank L.R. – The poisoned patient with altered consciousness. Controversies in the use of a „coma cocktail”, JAMA. 1995, 274: 562-569
4. Tan Shook Fong, Chan Cheng Leng, Lee How Sung - Clinical Practice Guidelines: Management of drug overdose and poisoning, Ministry of Health, Singapore 2000
5. Malik K., Hess D. – Evaluating the comatose patient: Rapid neurologic assessment is key to appropriate management, Postgraduate Medicine 2002 feb., vol.111, no.2, Medline
6. Pond S.M., Lewis-Driver D.J., Williams G.M. et al. – Gastric emptying in acute overdose: a prospective randomised controlled trial, Med.J. Austr. 1995, 163: 345-9
7. Voicu V. – Toxicologie clinică, Ed. Albatros, București 1997
8. Mogoș Gh., Sitcai N. – Toxicologie clinică, intoxicații medicamentoase, vol.2, Editura Medicală, București 1990, pp. 385-394
9. Saetta J.P., Quinton D.N. – Residual gastric content after gastric lavage and ipecacuanha-induced emesis in self-poisoned patients: an endoscopic study, J.R. Soc.Med.1991, 84: 35-8
10. Carter T. – Approach to the patient with an altered level of consciousness, Best Practice of Medicine jan. 17, 2002
11. \*\*\*SMUCR, SRFTT – Elemente de toxicologie clinică, Tg. Mureș, 2003
12. Jacobsen D.- New Treatment for Ethylene Glycol Poisoning, N.Engl. J.Med. 1999, 340 (11): 879-881
13. Scalley R., Ferguson D., Piccaro J., Smart M., Archie Th. – Treatment of Ethylene Glycol Poisoning, Am. Family Physician sep.1, 2002
14. Jacobsen D., Hewlett T.P., Webb R., Brown S.T., Ordinario A.T., McMartin K.E. – Ethylene glycol intoxication: evaluation of kinetics and crystalluria, Am.J.Med. 1988, 84: 145-52
15. Benowitz N.- Beta-adrenergic receptor blocker overdose. In: Haddad L.M., Winchester J.F., ed. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. W.B. Saunders Co 1990, 1315-26
16. Brimacombe J. – Use of calcium chloride for propranolol overdose. Anaesthesia 1992 oct, 47 (10): 907-8
17. Kerns W., Kline J., Ford M.D. – Beta-blocker and calcium channel blocker toxicity, Emerg. Med. Clin. North Am 1984 may, 12(2): 365-90
18. Reith D.M., Dawson A.H., Epid D. et al – Relative toxicity of beta blockers in overdose, J.Toxicol.Clin.Toxicol. 1996, 34(3): 273-8
19. Romero Jennifer A., Kuczler F.J.R. – Isoniazid Overdose: Recognition and Management, Am. Academy of Family Physicians, feb. 15, 1998
20. Shannon M.W., Lovejoy F.H. – Isoniazid. In: Haddad L.M., Winchester J.F., eds. Clinical management of poisoning and drug overdose, 2-nd edition Philadelphia: Saunders, 1990: 990-5
21. Wason S., Lacouture P.G., Lovejoy F.H.Jr. – Single high-dose pyridoxine treatment for isoniazid overdose, JAMA 1981, 246: 1102-4
22. Alvarez F.G., Guntupalli K.K. – Isoniazid overdose: four case reports and review of the literature. Intensive Care Med. 1995, 21: 641-4
23. Bredemann J.A., Krechel.W., Eggers G.W. – Treatment of refractory seizures in massive isoniazid overdose. Anesth. Analg 1990, 71: 554-7
24. Cash J.M., Zawada E.T. – Isoniazid overdose. Successful treatment with pyridoxine and hemodialysis. West J.Med. 1991, 155: 644-6
25. Meredith T.J., Vale J.A. et al. – Poisoning caused by analgesic drugs. In: Oxford Textbook of Medicine, 3-rd ed. 1996
26. Ferri F.F. – Practical Guide to the Care of the Medical Patient, 5-th ed. 2001 W.B. Saunders Company: toronto
27. Rosen P, Barkin R.M., Danzl D.F. et al. – Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice, 3-rd ed. Mosby 1992: 2603=2617
28. Tintinalli J.E., Krome R., Ruiz E. et al. – Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4-th ed. McGraw-Hill 1997, 772-5
29. Collman D. – Salicylate poisoning and case study, Emerg.Med. Interactive Case Management, 1999-2000 Snow Tiger Medical System, Inc.
30. Jacobsen D., Wiik-Larsen E., Bredesen J.E. – Haemodialysis or haemoperfusion in severe salicylate poisoning? Hum.Toxicol. 1988, 7: 161-3
31. Spiller H.A. – Management of antidiabetic medications in overdose. Drug Saf 1998 nov, 19 (5): 411-24
32. Roberge R.J., Martin T.G., Delbridge T.R. – Intentional massive insulin overdose: recognition and management. Ann. Emerg. Med. 1993, 22: 228-34