

1921
—2021

UN SECOLO
DI STORIA
D'AVANTI A NOI



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore

L'interpretazione del dato tossicologico nella diagnosi di intossicazione acuta: non solo una questione di numeri...



S. Mestria, S. Odoardi, G. Biosa, S. Strano Rossi
Tossicologia Forense, Sezione di Medicina Legale
Dipartimento di Sicurezza e Bioetica
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

La diagnosi di intossicazione

L'interpretazione del dato tossicologico riveste un ruolo di fondamentale importanza nella diagnosi di morte alcol/droga/farmaco correlata.

- La sola presenza di una sostanza non indica di per sé una intossicazione acuta
- molteplici variabili possono influenzare il dato stesso (inteso come valore numerico di concentrazione) e devono essere valutate e considerate nel loro insieme per l'interpretazione del singolo caso



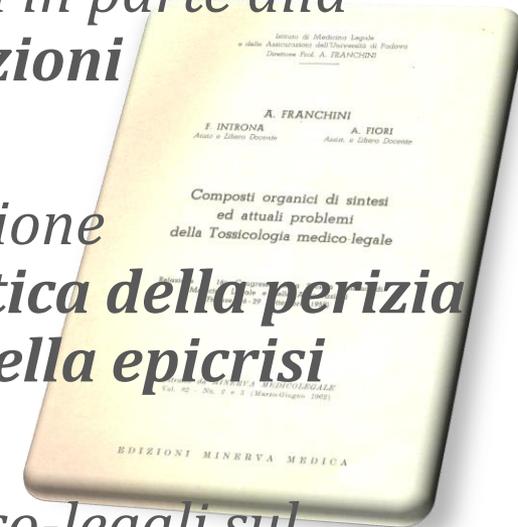
La diagnosi di intossicazione

I fattori variabili nell'avvelenamento da composti organici

«.....interviene una serie di fattori variabili, legati in parte alla natura ed alla dose del veleno, in parte alle reazioni dell'organismo all'introduzione dello stesso

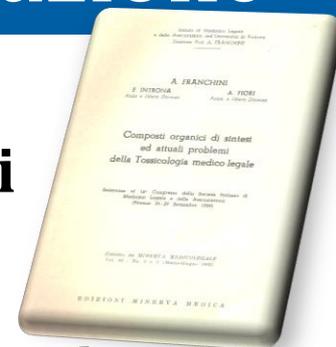
Lo studio di queste variabili e la loro qualificazione rappresentano il fondamento della parte analitica della perizia medico-legale tossicologica e quindi la base della epicrisi diagnostica conclusiva.

Per loro peculiare caratteristica le indagini medico-legali sul cadavere si occupano a posteriori di fatti di evenienza storica utilizzando a fini diagnostici dati anamnestici clinici o circostanziali, rilievi obiettivi compiuti a più o meno tempo dall'ingestione del tossico e dell'evento mortale che forniscono il quadro postmortale dei quadri chimici e anatomopatologici verificati in vita.»



La diagnosi di intossicazione

I fattori variabili nell'avvelenamento da composti organici

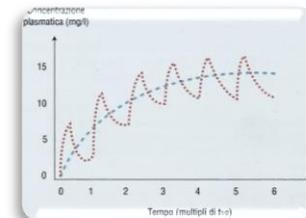


«...La parte analitica dell'indagine tossicologica medico-legale dovrà occuparsi di quei fattori variabili nel determinismo del quadro post-mortale dell'avvelenamento, chimici ed anatomo patologici che sono in rapporto con il tempo intercorso, con gli interventi terapeutici, conservazione del cadavere, trasformazioni postmortali.

*Dalle molteplici possibilità di combinazione di questa gamma di fattori, nasce la **complessità della diagnosi medico legale di avvelenamento, che solo una impostazione metodologicamente rigorosa può superare.**»*

Principali variabili

- tipologia di xenobiotico
- modalità e sede di prelievo
- variabili legate al soggetto:
 - età
 - stato di salute
 - capacità di metabolizzare dovuta ai polimorfismi dei sistemi enzimatici del CYP 450;
- possibilità di accumulo in caso di terapia cronica/raggiungimento dello stato stazionario.



Principali variabili



Tipologia di xenobiotico (lipofilia, VD):

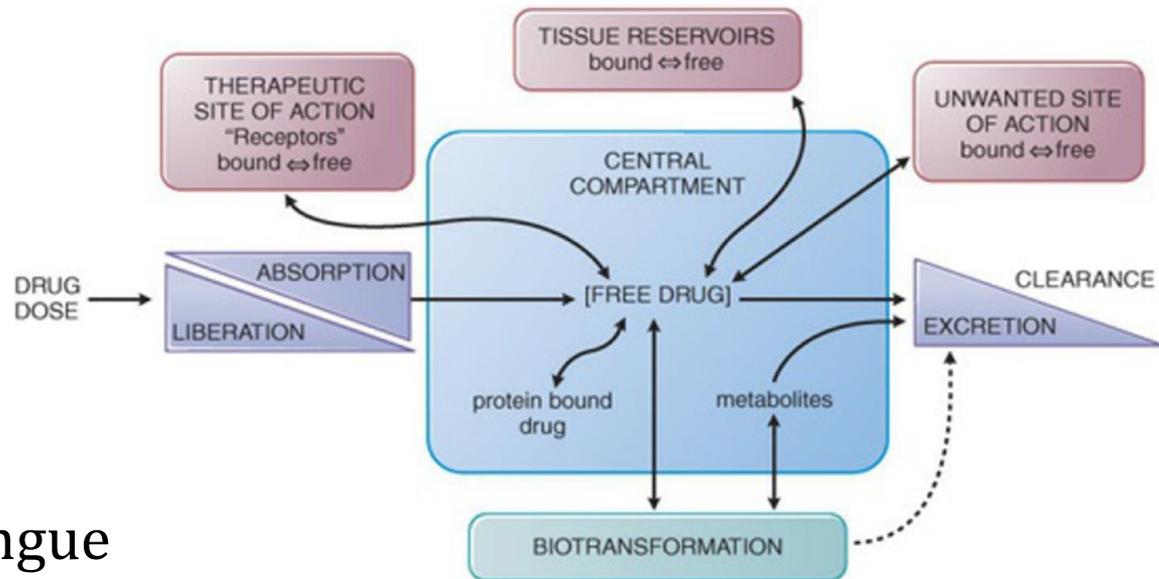
Sostanze altamente lipofile hanno un elevato Volume di Distribuzione

(polmone, fegato, muscolo, adipe,...)



Redistribuzione
postmortale

Principalmente nel sangue
centrale



Alcuni esempi

Sostanza	Sangue femorale ng/ml	Sangue cardiaco ng/ml	Aumento/ diminuzione %
Promazina (Vd 27-42 l/kg; T _{1/2} 7-17 h)	67	204	300%
Quetiapina (Vd 8-12 l/kg; T _{1/2} 2,7-9,3 h)			
	130	135	~100%
	230	250	110%
	50	60	120%
esumato (2 mesi)	130	540	415%
Metadone (Vd 4-7 l/kg; T _{1/2} 15-55 h)	435	441	101%
	160	200	125%
	244	513	210%
	600	770	128%
	180	225	125%
Media			180%



Alcuni esempi

Sostanza	Sangue femorale ng/ml	Sangue cardiaco ng/ml	Aumento/ diminuzione %
Morfina (VD 2-5 l/kg; T _{1/2} 7-17 h)			
	212	734	346%
	193	253	131%
	419	333	80%
	51	63	123%
	119	264	222%
media			180%

Sostanza	Sangue centrale 30 h	Sangue centrale 160 h
Morfina	380 ng/ml	800 ng/ml



Alcuni esempi

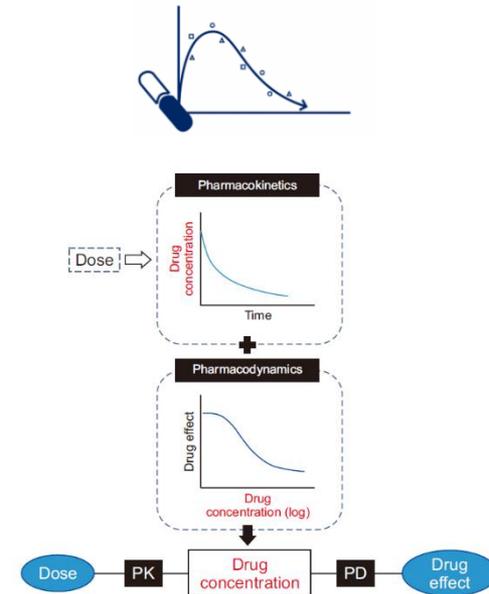
Table 1. Median (Range) of Paired Drug Concentrations (mg/L) and PM/AM Ratios with Time Elapsed to Collection

Drug	n	t ₁ (h) ^a	t ₂ (h) ^a	b/p ratio	AM drug concentration	PM drug concentration	PM/AM ratio	P-value
Antidepressants								
Amitriptyline	53	29	18	0.7–1.1	0.052 (0.001–2.3)	0.13 (0.002–2.5)	1.6 (0.37–224)	<0.001
Nortriptyline	47	28	17	1.2–1.7	0.039 (0.002–1.5)	0.064 (0.006–0.66)	1.3 (0.24–11)	<0.001
Citalopram	62	43	20	1.3–1.4	0.13 (0.012–1.6)	0.24 (0.014–4.3)	2.4 (0.04–36)	<0.001
Sertraline	30	44	15	1.1–1.2	0.054 (0.011–0.39)	0.13 (0.015–1.4)	2.4 (0.28–12)	<0.001
Paroxetine	12	33	11	1.0–1.3	0.094 (0.011–0.64)	0.19 (0.009–0.64)	1.8 (0.38–13)	0.006
Fluoxetine	18	111	15	0.8–1.0	0.12 (0.018–0.51)	0.25 (0.031–1.4)	1.8 (0.57–17)	>0.05
Mirtazapine	43	32	14	1.0	0.071 (0.012–0.32)	0.086 (0.014–1.5)	1.5 (0.20–23)	0.002
Venlafaxine	17	36	19	NA	0.49 (0.047–2.5)	0.83 (0.045–2.4)	1.4 (0.12–4.4)	>0.05
Duloxetine	11	16	14	NA	0.092 (0.017–0.29)	0.16 (0.038–0.30)	1.4 (0.49–4.8)	>0.05
Desmethylvenlafaxine	28	25	18	NA	0.35 (0.010–4.7)	0.35 (0.020–5.4)	1.2 (0.12–24)	>0.05
Antipsychotics								
Olanzapine	53	46	19	0.6	0.016 (0.001–0.47)	0.053 (0.002–2.6)	3.3 (0.25–86)	<0.001
Risperidone ^b	15	21	14	0.6–0.7	8.3 (1.8–113)	6.0 (1.3–238)	0.80 (0.12–2.7)	>0.05
Hydroxyrisperidone ^b	41	52	19	0.7–0.8	16 (1.5–825)	10 (1.6–91)	0.63 (0.03–2.6)	0.004
Quetiapine	30	20	19	0.6–0.7	0.19 (0.027–0.75)	0.080 (0.011–1.7)	0.55 (0.03–2.5)	0.02
Benzodiazepines								
7-Aminonitrazepam	16	45	17	1.0–1.1 ^c	0.063 (0.015–1.4)	0.089 (0.010–1.2)	1.1 (0.08–3.1)	>0.05
7-Aminoclonazepam	20	41	19	0.5–0.6 ^c	0.027 (0.010–0.35)	0.038 (0.015–0.24)	0.95 (0.15–6.2)	>0.05
Diazepam	135	30	15	0.6	0.19 (0.026–1.2)	0.14 (0.025–0.99)	0.75 (0.13–8.9)	<0.001
Nordiazepam	121	49	15	0.6	0.21 (0.028–1.6)	0.15 (0.025–1.3)	0.72 (0.11–11)	<0.001
Oxazepam	21	11	21	0.9–1.1	0.19 (0.028–1.5)	0.17 (0.027–2.4)	0.61 (0.13–4.9)	>0.05
Temazepam	26	28	14	0.5	0.092 (0.029–3.7)	0.059 (0.031–1.4)	0.68 (0.12–1.9)	>0.05
Alprazolam	27	34	17	0.8	0.034 (0.003–0.33)	0.016 (0.002–0.065)	0.54 (0.07–2.1)	0.001
Cardiovascular drugs								
Atenolol	35	22	20	1.1	0.20 (0.027–4.9)	0.29 (0.037–3.9)	1.8 (0.23–5.9)	0.002
Verapamil	25	27	18	0.7–0.8	0.15 (0.016–0.78)	0.17 (0.010–2.3)	1.5 (0.07–3.8)	0.04
Propranolol	11	13	27	1.0–1.6	0.084 (0.011–4.7)	0.11 (0.012–7.5)	1.4 (0.06–42)	>0.05
Sotalol	11	47	16	NA	0.58 (0.055–5.3)	0.80 (0.079–2.4)	1.3 (0.22–2.8)	>0.05
Diltiazem	13	33	23	1.0	0.051 (0.018–0.78)	0.026 (0.004–0.72)	0.69 (0.09–5.4)	>0.05
Amphetamines								
Methylamphetamine	59	18	15	0.6–0.7	0.14 (0.001–2.1)	0.073 (0.002–1.9)	0.95 (0.02–5.0)	>0.05
Amphetamine	41	14	18	0.6–1.0	0.028 (0.010–0.50)	0.029 (0.010–0.45)	0.90 (0.07–30)	>0.05
Opioids								
Pholcodine	16	20	17	1.1–1.5	0.015 (0.002–0.072)	0.18 (0.001–0.69)	16 (0.24–47)	0.001
Morphine, free	204	21	16	1.0	0.056 (0.010–4.3)	0.12 (0.011–2.1)	1.7 (0.04–122)	<0.001
Tramadol	27	23	14	1.1	0.67 (0.061–4.1)	0.75 (0.033–13)	1.2 (0.03–12)	>0.05
Methadone	42	21	14	0.7–0.8	0.20 (0.014–0.72)	0.23 (0.014–1.8)	1.2 (0.07–4.3)	>0.05
EDDP	27	11	14	0.7–0.8 ^c	0.034 (0.010–0.19)	0.052 (0.013–0.32)	1.4 (0.40–4.5)	0.008
Oxycodone	33	31	17	1.3–1.5	0.045 (0.010–0.89)	0.071 (0.010–1.9)	1.0 (0.07–9.8)	>0.05
Fentanyl ^b	10	34	21	0.8–1.0	3.2 (1.1–17)	3.2 (1.2–17)	1.0 (0.17–6.1)	>0.05
Hydrocodone	14	5	20	NA	0.002 (0.001–0.007)	0.002 (0.001–0.010)	0.93 (0.55–2.4)	>0.05
Codeine, free	52	7	16	0.9	0.073 (0.011–2.8)	0.051 (0.010–4.3)	0.88 (0.02–9.1)	>0.05
Other drugs								
Promethazine	10	19	14	0.6–0.7	0.040 (0.010–0.64)	0.060 (0.012–0.81)	1.5 (0.32–4.2)	>0.05
Levetiracetam	29	56	16	0.8–0.9	14 (6.1–41)	16 (5.9–44)	1.3 (0.25–3.0)	0.04



Le «tabelle di riferimento»

- Schede tecniche del farmaco (concentrazioni plasmatiche medie sul vivente).
- Tabelle di concentrazioni terapeutiche/tossiche/letali: riportano le concentrazioni terapeutiche/tossiche **plasmatiche sul vivente** come ausilio per il trattamento in urgenza di soggetti intossicati¹.
- Concentrazioni letali: da case reports che riportano concentrazioni postmortali di sostanze identificate in un singolo soggetto (non indicativi delle concentrazioni “letali” della singola sostanza nella generalità dei casi.)



Principali variabili

Sul vivente: studi di farmacocinetica

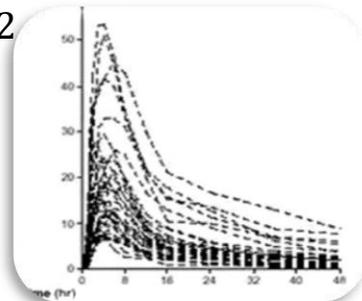
- analisi su plasma, prelievi seriali
- ampio numero di soggetti appresentativi della popolazione generale
- sempre noti dose e tempi di somministrazione

...E comunque elevata variabilità interindividuale su c_{\max} e $t_{1/2}$



Sul cadavere

- ☠️ singolo campionamento
- ☠️ campione disomogeneo
- ☠️ non sempre noti via di somministrazione, terapia in atto, ultima assunzione
- ☠️ redistribuzione postmortale
- ☠️ concentrazioni non corrispondenti a quelle del momento del decesso



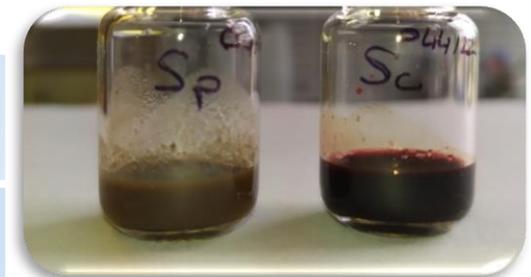
Modalità e sede di prelievo



Fondamentale per ottenere dati quantitativi quanto più possibile «simili» a quelli presenti al momento del decesso

Esempio: sangue «periferico» evidentemente anomalo: dati quantitativi inaffidabili

Incidente stradale E.E.	Sangue «periferico»	Sangue «cardiaco»	Umor vitreo
Cocaina	36 µg/ml	8 µg /ml	285 ng/ml
BEG	4 µg /ml	4.2 µg /ml	873 ng/ml
Cocaetilene	1.7 µg /ml	0.2 µg/ml	66 ng/ml
Etanolo	3.7 g/l	0.5 g/l	0.5 g/l



“the femoral vein is relatively small and it is highly likely that much of that volume will be drawn down from the larger iliac vein and inferior vena cava. It is difficult to collect more than 5–10mL from a ligated femoral vein, unless the leg is massaged. However, massaging the leg may promote release of drug from the skeletal muscle, potentially increasing the concentration of drug in the blood specimen”.

La diagnosi di intossicazione

Quesiti tipici

- Quando?
- Quanto?

Incogniti:

- ☠ Dose?
- ☠ Tempo?
- ☠ Singola assunzione?
- ☠ Via di somministrazione?
- ☠ Clearance? Tolleranza?
- ☠ Buono/cattivo metabolizzatore?
- ☠ $T_{1/2}$?


$$\text{Dose (g)} = C \text{ (g/l)} \times \text{body mass (kg)} \times V_d \text{ (L/kg)}$$

$$CL = \text{rate of elimination}/C$$

$$CL = \text{Dose}/\text{AUC}$$

$$CL = v_m / (K_m + C)$$

$$CL_{\text{renal}} + CL_{\text{hepatic}} + CL_{\text{other}} = CL$$

La diagnosi di intossicazione

- Quando?
- Quanto?



Non esistono formule o regole certe per la tossicologia postmortem.

Prestare estrema cautela nell' applicazione della farmacocinetica nei casi postmortem.

La diagnosi di intossicazione

CONCLUSIONI

Per l'interpretazione di ogni caso considerare:

- I criteri circostanziali
- I criteri anatomo-patologici
- I criteri tossicologici, valutando:
 - ☠ Concentrazione di sostanza (e sito e **correttezza del campionamento**)
 - ☠ Caratteristiche della sostanza
 - ☠ Co-somministrazione altre sostanze
 - ☠ Età e condizioni di salute del soggetto
 - ☠ Terapia cronica eventuale
 - ☠ Patologie che possano diminuire la clearance

1921 — 2021
UN SECOLO
DI STORIA
D'AVANTI A NOI



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore

GRAZIE!

