

TOSSICOLOGIA FORENSE

CAP.1: INTRODUZIONE ALLA TOSSICOLOGIA FORENSE

Par. I: Caratteristiche generali

Introduzione alla tossicologia

L'uso dei veleni è stato largamente praticato in modo empirico, sin dai primordi della storia dell'uomo, sia a scopo politico-religioso che per finalità criminose, prima che fosse noto il meccanismo di azione dei tossici. Attualmente tali meccanismi sono in larga parte noti, ma ancora ampiamente studiati dalla tossicologia, che è la scienza che studia l'interazione dei tossici con la materia vivente.

La tossicologia, intesa in tal senso, può esprimersi in diversi ambiti: forense, alimentare, ambientale, industriale, sperimentale, etc.

In ambito penalistico, l'utilizzo di sostanze venefiche ovvero di altro mezzo insidioso configura un "delitto contro la persona"; oltre a ciò, il c.p. prevede anche un "delitto contro la pubblica incolumità" (avvelenamento delle acque, di sostanze alimentari, adulterazione e contraffazione di alimenti; artt. 439-440-442-449) e vari altri "reati di pericolo" (contraffazione di medicinali, doping, etc.; artt. 441-443-445 c.p.). Lesioni e/o morte del soggetto, conseguenti ad avvelenamento, configurano i reati di lesioni personali (artt. 582-583-590 c.p.) e di omicidio (artt. 575-584-589 c.p.).

L'utilizzo di sostanze venefiche ovvero di altro mezzo insidioso determina, inoltre, circostanza aggravante (presupponendo meditazione), da cui scaturisce la pena dell'ergastolo (art. 577 c.p.).

L'applicazione dell'aggravante si effettua non solo per l'utilizzo di veleni, ma altresì di qualunque xenobiotico che risulta somministrato in modo insidioso.

Campi di studio ed obiettivi della tossicologia forense

- Campi di studio della tossicologia
 - Abuso e misuso: droghe, doping, farmaci
 - Avvelenamenti acuti: accidentali, volontari, terrorismo
 - Tossicologia iatrogena: monitoraggio dei farmaci
 - Patologie professionali: infortuni, ciclo tecnologico
 - Tossicologia ambientale: inquinamento, catastrofi
 - Tossicologia alimentare: contaminazione, cessione
- Nuovi orizzonti della tossicologia forense (TS)
 - Essa si vorrebbe porre come parte di una nuova concezione di ML, nuova concezione che affiderebbe un grosso ruolo alla prevenzione, al fine di una sicurezza della collettività
 - Studio del soggetto vivo: esso, infatti, pone la TS in una situazione in cui non sono studiate più solo le alterazioni tossicologiche sul cadavere, ma è richiesta una diagnosi circa le abitudini voluttuarie di persone quand'esse abbiano una rilevanza per la comunità (lavoratori, militati, etc.)
- Obiettivi della diagnostica tossicologica con finalità ML
 - Diagnosi di drug free
 - Leggi
 - DL n. 285/92 C.d.S. e succ. mod.
 - DPR n. 309/90 e succ. mod.
 - L. 184 del 4.5.1983
 - D. Min. San. 14.9.1994
 - Finalità
 - Idoneità alla guida
 - Idoneità alla leva

- Idoneità a mansioni militari
- Mansioni lavorative che comportano rischi per la sicurezza, l'incolumità e la salute di terzi
- Idoneità all'adozione di minori
- Idoneità al porto d'armi
- Diagnosi di uso recente
 - Guida in stato di ebbrezza
 - Guida sotto l'effetto di stupefacenti
 - Mansioni lavorative che comportano rischi per la sicurezza, l'incolumità e la salute di terzi
- Valutazione dell'impairment: questa è un'alterazione psico-comportamentale legata all'abuso di una determinata sostanza
- Diagnosi di uso
 - Leggi
 - L. n. 376/2000
 - D. Min. San. 7.8.2002
 - L. 49/2006: fissa la quantità massima di sostanza detenibile ad uso personale, che rappresenta l'elemento rispetto al quale si differenzia l'illecito penale da quello amministrativo: tale legge, inoltre, ha diviso le sostanze stupefacenti in due tabelle (vedi anche avanti). Un certo dissenso ha provocato la decisione di inserire, in maniera alquanto "punitiva", la cannabis nella prima tabella (al pari di cocaina ed altre droghe pesanti): tale scelta sembra riconducibile al fatto che la cannabis oggi viene venduta sotto forma di cannabis idroponica, a maggior contenuto di THC, con maggior probabilità di effetti allucinogeni. Oggi, inoltre, in virtù del continuo aggiornamento delle tabelle, sono stati inseriti anche gli steroidi anabolizzanti (oggi, dunque, chi fornisce steroidi anabolizzanti, prevalentemente a scopo dopante, incorre nell'accusa di spaccio) ed i composti simil-cannabinoidi (infatti, oggi sembra riprodursi quel che accadde negli anni '80, in cui sempre nuovi composti amfetamino-simili erano prodotti, ma, non essendo tabellati, chi li spacciava non era perseguibile), nonché il mefedrone (un'amfetamina modificata)
 - Finalità
 - Misure cautelari alternative al carcere
 - Tossicodipendenti militari
 - Lavoratori tossicodipendenti
 - Rispetto dell'obbligo di terapia
 - Doping

Tossicologia forense

È la disciplina che ha per oggetto la chimica analitica dei veleni, contenuti in qualsiasi materiale, la cui ricerca sia eseguita a fini di giustizia. Sia la produzione del dato analitico che la sua interpretazione sono, pertanto, finalizzati alla produzione della "prova" e del "nesso causale" ovvero alla dimostrazione dell'osservanza o meno di una norma.

Quindi, suoi obiettivi fondamentali sono:

- Fornire la "prova"
 - Predisporre idonee misure per raccolta e conservazione dei campioni da esaminare
 - Isolare, identificare, quantificare i tossici

- Usare tecniche di elevata specialità e sensibilità
- Accertare l'assenza di altri tossici
- Prevenire la contaminazione od il decadimento dei tossici presenti
- Valutarne l'"idoneità lesiva": occorre interpretare i dati analitici in funzione di:
 - Effetto della sostanza su comportamento e salute
 - Quantità del tossico assunto
 - Vie di assunzione
 - Cronologia dell'assunzione nei confronti dell'azione (letale o meno)

Par. II: Considerazioni ML

Lesività da noxa chimica

- Veleno: ogni sostanza naturale (minerale, vegetale od animale) o sintetica (organica o inorganica), solubile od atta a divenire tale, che, introdotta nell'organismo in quantità relativamente piccola, provoca avvelenamento, cioè un'alterazione dell'equilibrio preesistente lo stato morboso, di varia natura ed entità, che può condurre anche a morte. Le sostanze definite farmaco/veleno non sono le uniche che possono provocare danni, ma ogni sostanza conosciuta ha la potenzialità, attraverso meccanismi vari, di produrre danno o morte, per cui risulta più corretto parlare di lesività da noxa chimica e/o effetto tossico
- Effetto tossico
 - Effetto rivelatore di una malattia clinica ad uno stadio precoce
 - Effetto difficilmente reversibile che riflette un indebolimento della capacità dell'organismo a mantenere l'omeostasi
 - Effetto rinforzante la sensibilità dell'individuo agli altri inquinanti ambientali o sostanze tossiche
 - Effetti che spostano al di fuori del normale diversi parametri biologici che rappresentano segni precoci di alterazione di una capacità funzionale
 - Effetti che segnalano alterazioni metaboliche e biochimiche importanti
- Fattori che influenzano il comportamento di un tossico nell'organismo: la dose non fa il veleno!
 - Fattori relativi all'agente tossico
 - Caratteristiche chimico: solubilità in lipidi ed acqua, pH, etc.
 - Caratteristiche fisiche: volume delle particelle, etc.
 - Presenza di impurezze o contaminanti
 - Stabilità e caratteristiche di conservazione
 - Scelta del veicolo
 - Presenza di eccipienti: emulsionanti, surfactanti, agenti vettori o protettivi, coloranti, aromatizzanti, preservanti, antiossidanti, altri additivi intenzionali o meno
 - Fattori correlati alla modalità di esposizione
 - Dose, concentrazione e volume di somministrazione
 - Via, livello e luogo di esposizione
 - Durata e frequenza dell'esposizione
 - Tempo di somministrazione (ora del giorno, stagione)
 - Fattori costitutivi legati al soggetto
 - Situazione genetica
 - Situazione immunologica
 - Stato ormonale (ad esempio, gravidanza)
 - Stato nutrizionale

- Condizioni del SNC
- Presenza di malattie sistemiche o locali
- Fattori ambientali
 - Temperatura ed umidità
 - Pressione barometrica
 - Composizione atmosferica ambientale
 - Luce ed altre forme di radiazione

Tipi di veleni

- Gruppo I: gas: CO, CN⁻
 - Sintomi (S): apnea, asfissia, dispnea, vomito, colorito roseo o rosso della pella
 - Insorgenza dei sintomi (I): rapida insorgenza di malattia o morte
 - Luoghi di intossicazione (L): ospedali e cliniche odontoiatriche (per gas anestetici), siti industriali, laboratori di ricerca, miniere, macchine, cucine
 - Lavorazione (Lv): industrie chimiche, fornaci, industrie di colla, miniere
 - Esaminazioni aggiuntive (E): esame degli strumenti e dei vestiti; esame di polmone e cervello post-mortem
- Gruppo II: sostanze volatili: glicoli, fenoli, aniline, nitrobenzene
 - S: dolori addominali (fenoli), convulsioni (glicoli), delirio, comportamento da ubriachi (atassia, sonnolenza, alterazioni del linguaggio, allucinazioni visive), ittero (aniline, nitrobenzene), tremori, vomito
 - I: rapida se inalati, lenta se ingeriti per os
 - Storia clinica: alcolismo, sniffatori di colla (tipica dei bambini)
 - L: luoghi domestici, ospedali e laboratori di ricerca, altri luoghi comuni
 - Lv: pittori, fabbriche di plastica, siti di lavorazione del petroli, siti di produzione di profumi e gomme
 - E: bottiglie e contenitori rinvenuti vicino alla vittima (anche se vuoti), vestiti; esami di sangue ed urine in vita; esami di polmoni e cervello post-mortem; esame dell'umor vitreo, specie se il corpo è decomposto
- Gruppo III: farmaci (solventi solubili)
 - S: variabili, ma tipici per categoria:
 - Analgesici: irritazione gastrica, ematuria, sudorazione, coma, convulsioni
 - Oppiacei: miosi pupillare, fibrillazioni muscolari, bradipnea, coma, ipotensione
 - Sedativi ed ipnotici: atassia, stupor, coma
 - Stimolanti ed antidepressivi: midriasi, bocca secca, cefalea, tachicardia, tremori, convulsioni
 - I: lenta, a meno che non siano iniettati
 - L: soprattutto tra i 16 ed i 30 anni (colleges, discos, clubs, etc.), in seguito soprattutto autoprescrizioni o pazienti psichiatrici
 - E: esami di sangue ed urine ante-mortem, esami post-mortem del liquido nasale, ricerca di segni di iniezione, controllo del colorito cutaneo
- Gruppo IV: metalli
 - S: anemia, crampi, diarrea, dolore gastrico, perdita dei capelli (tallio e selenio), gusto metallico, paralisi, neurite periferica, salivazione, ritenzione urinaria, perdita di peso
 - I: solitamente dopo qualche ora; morte dopo qualche giorno
 - L: industrie, laboratori
 - Lv: lavorazioni agricole e chimiche, della ceramica, del vetro, del petrolio, etc.
 - E: esami di sangue ed urine ante-mortem; esame post-mortem di reni, contenuto intestinale, ossa, capelli, unghie

- Gruppo V: pesticidi: composti organofosfati, idrocarburi clorinati, acidi fenossiaceticiclorinati, fenoli
 - S: vomito e convulsioni sono sintomi generali, sintomi specifici sono:
 - Idrovarburiclorinati: vertigini, cefalea, tremori, debolezza muscolare
 - Acidi fenossiaceticiclorinati: bruciore, ipotensione (no convulsioni)
 - Organofosfati: miosi, salivazione, sudorazione, dispnea, anossia, cianosi
 - Fenoli e cresoli: febbre (sintomo principale!), sudorazione, anossia, ematuria, ittero
 - I: rapida se inalata o contenente derivati del petrolio, altrimenti lenta
 - L: industrie alimentari, luoghi domestici, fattorie e luoghi agricoli
- Gruppo VI: anioni: nitrato, clorato, fluorato, nitrito, fluoroacetato, fluorossalato, persulfato
 - S: vomito violento, diarrea, dolore addominale, cianosi, alterazioni del colorito di cute e mucose
 - I: solitamente in un'ora, con possibile morte in qualche ora
 - L: siti agricoli od industriali, laboratori, luoghi domestici
- Gruppo VII: miscellanea

Reperti utilizzabili per la diagnosi

- Campioni biologici
 - Provenienza
 - Da vivente: aria espirata, sangue, urina, saliva, latte, capelli, unghie, sudore, feci, meconio, contenuto gastrico, liquido spermatico, liquido sinoviale, liquido di plasmaferesi
 - Da cadavere: sangue, urina, bile, liquido pericardico, organi, adipe sottocutaneo, umor vitreo, capelli, unghie, denti, contenuto gastrico
 - NB: matrici biologiche alternative: rappresentano “finestre metaboliche” diverse rispetto a sangue ed urina. Ciò rende utili tali matrici per i controlli su guidatori, per infrazioni al codice della strada, e su lavoratori impiegati in mansioni lavorative a rischio
 - Tipi
 - Sangue: misura gli effetti nel range tra 0 ed alcune ore
 - Prelievo (P): invasivo
 - Analiti (A): parentdrug e metaboliti
 - Tempi di latenza (T): poche ore
 - Limiti: consenso
 - Urina: riflette l'uso da 1 a 2/3 giorni
 - Escrezione variabile pH dipendente
 - P: non invasivo
 - A: metaboliti >parentdrug
 - T: 2-7 giorni
 - Limiti: adulterazioni e pH
 - Capelli ed unghie: rivelano l'uso pregresso
 - Escrezione favorita su gradienti di pH e per affinità a strutture cellulari specializzate
 - P: non invasivo
 - A: parentdrug> metaboliti
 - T: mesi, anni
 - L: contaminazioni ambientali, cosmetici
 - Meconio: riflette l'esposizione prenatale a farmaci e droghe

- Accumulo di secrezioni a prevalente composizione lipidica
- Umor vitreo: rivela l'uso pregresso (è utilizzato esclusivamente in ambito forense)
 - Accumulo favorito per molecole idrofile (lento per droghe lipofile)
- Saliva
 - P: non invasivo
 - A: parentdrug > metaboliti
 - T: alcune ore
 - L: contaminazione, pH
- Sudore
 - P: non invasivo
 - A: parentdrug > metaboliti
 - T: 1-7 giorni
 - L: quantità minore del prelievo
- Miscele (inorganiche o vegetali)
- Farmaci
- Alimenti
- Altro: polveri, aria, acque, rifiuti

Diagnosi di avvelenamento: criteriologia ML

- Criterio circostanziale (o anamnestico): è l'insieme dei dati emergenti dalle indagini attinenti le circostanze spazio-temporali del presunto contatto con il tossico. Da tali indagini (deposizioni testimoniali, ispezioni tecniche, verbali di sopralluogo, etc.) si possono acquisire circostanze (ingestione di cibi, bevande, farmaci, abitudini di vita e di lavoro) o reperti utili ad indirizzare gli accertamenti tecnici oppure elementi per la ricostruzione della dinamica (accidentale, colposa o dolosa dell'evento) nonché su tipologia, causa e mezzi dell'intossicazione
- Criterio clinico-anamnestico: si avvale di anamnesi, documentazione sanitaria e sintomi, rilevati dal medico o riferiti da testimoni, al fine di correlare la sintomatologia con la probabile causa di intossicazione. Il criterio clinico non sempre è esaustivo poiché alcuni avvelenamenti possono decorrere silenziosamente o con scarsa sintomatologia, oppure i sintomi non sono stati apprezzati o sono stati valutati come espressione di altri processi morbosi indipendenti dall'avvelenamento
- Criterio AP: valuta le alterazioni morfologiche a carico di organi ed apparati. L'osservazione macro- e microscopica consente l'identificazione di lesività tossico-correlate, anche aspecifiche, utili a definire le cause del decesso. Tale criterio permette, dunque, di orientare l'indagine in 2 direzioni:
 - Escludere l'intossicazione acuta quale causa del decesso: viene, infatti, diagnosticata una malattia atta da sola a determinare la morte (IMA, etc.)
 - Rafforzare l'ipotesi di intossicazione acuta: vengono evidenziate lesioni anatomiche correlabili a specifici xenobiotici o suggestive di intossicazione mortale
- Criterio chimico-tossicologico: prevede l'identificazione ed il dosaggio del tossico nelle matrici biologiche od in altri reperti, nonché l'interpretazione e la valutazione del dato. Si fonda sulla determinazione quali-quantitativa del tossico
 - Fattori di confondimento
 - Concentrazione insufficiente scaturita da contatto accidentale o da contaminazione ambientale
 - La presenza di un tossico nel tratto GI non è prova di avvelenamento poiché bisogna dimostrare che il tossico è stato assorbito e trasportato attraverso il circolo ematico fino agli organi od altri siti recettoriali, ove è in grado di esercitare i propri effetti

- Una positività urinaria consente di provare l'assunzione pregressa di una sostanza rispetto all'exitus. Infatti, gli effetti fisiopatologici dell'esposizione a noxae chimiche so correlano solo con la concentrazione ematica e tissutale
 - Misurazione quantitativa
 - Finalità
 - L'identificazione qualitativa di uno xenobiotico non è criterio sufficiente per formulare una diagnosi di avvelenamento
 - La determinazione quantitativa polidistrettuale della sostanza è elemento indispensabile per giudicare l'idoneità lesiva del mezzo impiegato
 - Note
 - Sussistono casi di avvelenamento senza veleno se la sostanza tossica è stata completamente trasformata dall'organismo ovvero se è stata allontanata da trattamenti terapeutici (ad esempio, diuresi forzata)
 - Le indagini tossicologiche non sempre supportano od escludono con certezza la diagnosi di avvelenamento (sostanze mortali per dosi minime, etc.)
 - La putrefazione può agire da interferente per l'identificazione ed il dosaggio di alcune classi di sostanze
- Criterio della sperimentazione fisiotossica: si fonda sugli effetti prodotte dalla sostanza sospettata (dai reperti biologici), quando questa viene somministrata ad animali da esperimento (curaro > paralisi muscolare, stricnina e tossina tetanica >convulsioni, tossina botulinica > effetti letali da paralisi muscolare). Bisogna tener presente a tal proposito la refrattarietà di alcuni animali ad alcuni veleni, nonché la possibilità che alcuni veleni, derivanti dalla putrefazione, possano produrre fenomeni tossici negli animali, indipendentemente dalla presenza di sostanze velenose esogene

Indagine tossicologica a fini ML

- Tipologie
 - Generica
 - Assenza di dati circostanziali, clinici ed anamnestici
 - Aspecificità dei rilievi AP
 - Mirata: corretta indicazione o sospetto della presenza di sostanza tossica
- Prova del sospetto veneficio: la diagnosi ML di avvelenamento (o l'esclusione di tale ipotesi) non può esser basata solo sui risultati delle indagini di laboratorio, ma postula un'attenta valutazione integrata dei criteri. Soltanto in base al loro confronto, concordanza e reciproco integrarsi (o alle loro discordanze), potrà esser enunciata una corretta diagnosi ML di avvelenamento, supportata da elementi di certezza tecnica difendibili in sede civile, penale o amministrativa

Aspetti legislativi

- D.P.R. 309/1990: testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e delle sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza: finalità sono:
 - Perseguimento dell'abuso e del traffico illecito (art. 73: sanzioni per spaccio, etc.)
 - Recupero del tossicodipendente
 - Sanzioni amministrative (art. 75)
 - Sospensione della pena detentiva per reati connessi in relazione al proprio stato di tossicodipendenza
 - Uso terapeutico di medicinali a base di sostanze stupefacenti che possono esser oggetto di abuso per il loro potere tossicomaniogeno
 - NB: art. 13:

- 1. Le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo del Ministero della salute sono raggruppate, in conformita' ai criteri di cui all'articolo 14, in due tabelle, allegate al presente testo unico. Il Ministero della salute stabilisce con proprio decreto il completamento e l'aggiornamento delle tabelle con le modalita' di cui all'articolo 2, comma 1, lettera e), numero 2) .
 - 2. Le tabelle di cui al comma 1 devono contenere l'elenco di tutte le sostanze e dei preparati indicati nelle convenzioni e negli accordi internazionali e sono aggiornate tempestivamente anche in base a quanto previsto dalle convenzioni e accordi medesimi ovvero a nuove acquisizioni scientifiche
- Art. 14 (vedi avanti)
- L. 49/2006: disposizioni per favorire il recupero di tossicodipendenti recidivi e modifiche al DPR precedente (vedi anche dietro)
- L. 38/2010: dispensazione farmaci per la terapia del dolore, etc.
- Tabelle
 - Aspetti legislativi
 - DPR 309/90
 - D. 31/3/2010
 - D. 11/6/2010
 - Gruppi
 - Tabella I: sostanze stupefacenti e/o psicotrope in grado di indurre dipendenza (principi attivi puri, che non fanno parte della farmacopea ufficiale)
 - Oppio ed oppiacei
 - Coca ed alcaloidi
 - Amfetamine e derivati
 - Cannabis indica
 - Levometorfano
 - Levorfanolo
 - Indolici
 - Ogni altra pianta che procuri allucinazioni o gravi distorsioni sensoriali
 - Ogni altra sostanza che agisce sul SNC
 - Qualsiasi sostanza stereoisomera delle sostanze suddette, in tutti i casi che possono esistere, salvo che ne sia fatta espressa eccezione
 - Gli esteri e gli eteri delle sostanze suddette, a meno che non figurino in altre tabelle, compresi i Sali dei suddetti isomeri, esteri ed eteri in tutti i casi in cui essi possano esistere
 - Tabella II: farmaci contenenti sostanze in grado di indurre dipendenza
 - Sezione A: sostanze analgesiche –oppiacee, barbiturici e sostanze ipnotico-sedativo, sostanze di corrente utilizzo terapeutico che inducono grave dipendenza psico-fisica, sostanze allegato III-bis
 - Sezione B: barbiturici, BDZ e derivati pirazolo-pirimidinici, sostanze che inducono dipendenza minore di quella della sezione A
 - Sezione C: sostanze della sezione B, da solo od in associazione con altri principi attivi
 - Sezione D: BDZ per uso parenterale, alcaloidi dell'oppio con morfina no superiore all'0,05% in peso, sostanze elencate nella tabella precedente che per quantità, qualità e modalità d'uso abbiano rischi minori

- Sezione E: sostanze della tabella precedente, da sole o in associazione, che presentano rischi di abuso di gravità inferiori alle sezioni precedenti (ad esempio, barbiturici per utilizzo anti-epilettico)
- NB: la graduazione delle sostanze della tabella II è disciplinata o dalla diversa capacità di induzione di dipendenza o dalla diversa formulazione farmaceutica: ad esempio, uno stesso principio attivo può stare in una sezione superiore se assunto ev, in una posizione inferiore se assunto per via orale (e quindi con assorbimento minore)
- NB: Allegato III-bis: prescrivibilità dei farmaci (Tab. II): i farmaci utilizzabili per il trattamento di dolore severo da patologia neoplastica o degenerativa hanno una prescrizione agevolata: buprenorfina, fentanyl, coedina, ossicodone, idrocodone, metadone, morfina, diidromorfina, levorfanolo, diidrocodeina, ossimorfone, idromorfone. In sostanza, questi farmaci hanno un elevato rischio di dipendenza, ma anche un importante utilizzo terapeutico: pertanto, esse sono regolate in maniera speciali:
 - Ricettario speciale con ricetta rossa: è consegnata ai medici che ne fanno espressa richiesta (anche per utilizzo personale: ad esempio, tenere una fiala di morfina nella borse del pronto soccorso). Tuttavia, alcuni di essi, come la buprenorfina, rientrano tra i farmaci dispensati dal SSN e, quindi, può esser dispensata sul ricettario del SSN
 - Periodo massimo di 30 giorni per ogni prescrizione: in ogni ricetta è prescrivibile un solo farmaco, ma con possibili diverse formulazioni (fentanyl cerotti e fiale)
 - La prescrizione non può esser data a minori di 18 anni ed insani di mente. Ad esempio, per far assumere uno di questi medicinali ad un minore, si consegna la ricetta al tutore o si dà direttamente al paziente la singola dose
- Art. 43: obblighi dei medici-chirurghi e dei veterinari in merito alla prescrizione
 - Prescrizione medicinali tab. II-A
 - Ricettario speciale: la ricetta (non ripetibile) deve contenere
 - Nome e cognome dell'assistito
 - Dose, posologia e via di somministrazione
 - Data, timbro, firma del medico per esteso
 - Indirizzo e numero telefonico professionale del medico
 - NB: vien data copia all'acquirente per giustificare il possesso dei medicinali
 - NB: il direttore sanitario ha il compito la responsabilità del registro di carico e scarico (in cui rientrano tutti i farmaci della tabella II), compilato dal farmacista della struttura: questo registro viene vidimato in ogni sua pagina dalla guardia di finanza e c'è l'obbligo di fare una relazione annuale al Ministero della Salute per dimostrare come sono stati utilizzati i farmaci stupefacenti; il registro va tenuto per 5 anni
 - Durata della cura: massimo 30 giorni
 - Un solo medicinale
 - Trattamento di disassuefazione: rispetto del piano terapeutico
 - Prescrizione medicinali tab. II-B e C: ricetta non ripetibile > registro stupefacenti
 - Prescrizione medicinali tab. II-D: ricetta non ripetibile
 - Prescrizione medicinali tab. II-E: ricetta ripetibile fino a 5 volte in 30 giorni (se prescritta più di una confezione, diventa non ripetibile)

- Autoprescrizione: solo per i medicinali compresi nell'All. III-bis, per uso professionale urgente > ricettario speciale
- NB: per la prescrizione dei medicinali tab. II-A, B, C: per le normali esigenze terapeutiche la richiesta dovrà esser fatta in triplice copia

Art. 14 DPR 309/90: Formazione delle tabelle

1. La inclusione delle sostanze stupefacenti o psicotrope nelle tabelle di cui all'articolo 13 e' effettuata in base ai seguenti criteri:

a) nella tabella I sono indicati:

1) l'oppio e i materiali da cui possono essere ottenute le sostanze oppiacee naturali, estraibili dal papavero sonnifero; gli alcaloidi ad azione narcotico-analgescica da esso estraibili; le sostanze ottenute per trasformazione chimica di quelle prima indicate; le sostanze ottenibili per sintesi che siano riconducibili, per struttura chimica o per effetti, a quelle oppiacee precedentemente indicate; eventuali intermedi per la loro sintesi;

2) le foglie di coca e gli alcaloidi ad azione eccitante sul sistema nervoso centrale da queste estraibili; le sostanze ad azione analoga ottenute per trasformazione chimica degli alcaloidi sopra indicati oppure per sintesi;

3) le sostanze di tipo amfetaminico ad azione eccitante sul sistema nervoso centrale;

4) ogni altra sostanza che produca effetti sul sistema nervoso centrale ed abbia capacita' di determinare dipendenza fisica o psichica dello stesso ordine o di ordine superiore a quelle precedentemente indicate;

5) gli indolici, siano essi derivati triptaminici che lisergici, e i derivati feniletilamminici, che abbiano effetti allucinogeni o che possano provocare distorsioni sensoriali;

6) la cannabis indica, i prodotti da essa ottenuti; i tetraidrocannabinoli, i loro analoghi naturali, le sostanze ottenute per sintesi o semisintesi che siano ad essi riconducibili per struttura chimica o per effetto farmaco-tossicologico;

7) ogni altra pianta i cui principi attivi possono provocare allucinazioni o gravi distorsioni sensoriali e tutte le sostanze ottenute per estrazione o per sintesi chimica che provocano la stessa tipologia di effetti a carico del sistema nervoso centrale;

b) nella sezione A della tabella II sono indicati:

1) i medicinali contenenti le sostanze analgesiche oppiacee naturali, di semisintesi e di sintesi;

2) i medicinali di cui all'allegato III-bis al presente testo unico;

3) i medicinali contenenti sostanze di corrente impiego terapeutico per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di grave dipendenza fisica o psichica;

4) i barbiturici che hanno notevole capacita' di indurre dipendenza fisica o psichica o entrambe, nonche' altre sostanze ad effetto ipnotico-sedativo ad essi assimilabili ed i medicinali che li contengono;

c) nella sezione B della tabella II sono indicati:

1) i medicinali che contengono sostanze di corrente impiego terapeutico per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica di intensita' e gravita' minori di quelli prodotti dai medicinali elencati nella sezione A;

2) i barbiturici ad azione antiepilettica e i barbiturici con breve durata d'azione;

3) le benzodiazepine, i derivati pirazolopirimidinici ed i loro analoghi ad azione ansiolitica o psicostimolante che possono dar luogo al pericolo di abuso e generare farmacodipendenza;

d) nella sezione C della tabella II sono indicati:

1) le composizioni medicinali contenenti le sostanze elencate nella tabella II, sezione B, da sole o in associazione con altri principi attivi, per i quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica;

e) nella sezione D della tabella II sono indicati:

1) le composizioni medicinali contenenti le sostanze elencate nella tabella II, sezioni A o B, da sole o in associazione con altri principi attivi quando per la loro composizione qualitativa e quantitativa e per le modalita' del loro uso, presentano rischi di abuso o farmacodipendenza di grado inferiore a quello delle composizioni medicinali comprese nella tabella II, sezioni A e C, e pertanto non sono assoggettate alla disciplina delle sostanze che entrano a far parte della loro composizione;

2) le composizioni medicinali ad uso parenterale a base di benzodiazepine;

3) le composizioni medicinali per uso diverso da quello iniettabile, le quali, in associazione con altri principi attivi non stupefacenti contengono alcaloidi totali dell'oppio con equivalente ponderale in morfina non superiore allo 0,05 per cento in peso espresso come base anidra; le suddette composizioni medicinali devono essere tali da impedire praticamente il recupero dello stupefacente con facili ed estemporanei procedimenti estrattivi;

f) nella sezione E della tabella II sono indicati:

1) le composizioni medicinali contenenti le sostanze elencate nella tabella II, sezioni A o B, da sole o in associazione con altri principi attivi, quando per la loro composizione qualitativa e quantitativa o per le modalita' del loro uso, possono dar luogo a pericolo di abuso o generare farmacodipendenza di grado inferiore a quello delle composizioni medicinali elencate nella tabella II, sezioni A, C o D.

2. Nelle tabelle I e II sono compresi, ai fini della applicazione del presente testo unico, tutti gli isomeri, gli esteri, gli eteri, ed i sali anche relativi agli isomeri, esteri ed eteri, nonche' gli stereoisomeri nei casi in cui possono essere prodotti, relativi alle sostanze ed ai preparati inclusi nelle tabelle, salvo sia fatta espressa eccezione.

3. Le sostanze incluse nelle tabelle sono indicate con la denominazione comune internazionale, il nome chimico, la denominazione comune italiana o l'acronimo, se esiste. E', tuttavia, ritenuto sufficiente, ai fini della applicazione del presente testo unico che nelle tabelle la sostanza sia indicata con almeno una delle denominazioni sopra indicate, purché idonea ad identificarla.

4. Le sostanze e le piante di cui al comma 1, lettera a), sono soggette alla disciplina del presente testo unico anche quando si presentano sotto ogni forma di prodotto, miscuglio o miscela .

Repressione delle attività illecite, tutela della collettività e D.P.R. 309/90

- Art. 73: Produzione, traffico e detenzione illecita (sanzione penale):

- 1. Chiunque, senza l'autorizzazione di cui all'articolo 17, coltiva, produce, fabbrica, estrae, raffina, vende, offre o mette in vendita, cede, distribuisce, commercia, trasporta, procura ad altri, invia, passa o spedisce in transito, consegna per qualunque scopo sostanze stupefacenti o psicotrope di cui alla tabella I prevista dall'articolo 14, e' punito con la reclusione da sei a venti anni e con la multa da euro 26.000 a euro 260.000. ⁽²⁾

1-bis. Con le medesime pene di cui al comma 1 e' punito chiunque, senza l'autorizzazione di cui all'articolo 17, importa, esporta, acquista, riceve a qualsiasi titolo o comunque illecitamente detiene:

a) sostanze stupefacenti o psicotrope che per quantita', in particolare se superiore ai limiti massimi indicati con decreto del Ministro della salute emanato di concerto con il Ministro della giustizia sentita la Presidenza del Consiglio dei Ministri-Dipartimento nazionale per le politiche antidroga-, ovvero per modalita' di presentazione, avuto riguardo al peso lordo complessivo o al confezionamento frazionato, ovvero per altre circostanze dell'azione, appaiono destinate ad un uso non esclusivamente personale;

b) medicinali contenenti sostanze stupefacenti o psicotrope elencate nella tabella II, sezione A, che eccedono il quantitativo prescritto. In questa ultima ipotesi, le pene suddette sono diminuite da un terzo alla meta'

- Art. 75: Illeciti amministrativi (sanzione amministrativa):

- 1. Chiunque illecitamente importa, esporta, acquista, riceve a qualsiasi titolo o comunque detiene sostanze stupefacenti o psicotrope fuori dalle ipotesi di cui all'articolo 73, comma 1-bis, o medicinali contenenti sostanze stupefacenti o psicotrope elencate nella tabella II, sezioni B, C e D, limitatamente a quelli indicati nel numero 3-bis) della lettera e) del comma 1 dell' articolo 14, fuori delle condizioni di cui all'articolo 72, comma 2, è sottoposto, per un periodo non inferiore a un mese e non superiore a un anno, salvo quanto previsto dalla lettera a), a una o più delle seguenti sanzioni amministrative: (2)
 - a) sospensione della patente di guida, del certificato di abilitazione professionale per la guida di motoveicoli e del certificato di idoneità alla guida di ciclomotori o divieto di conseguirli per un periodo fino a tre anni; (3)
 - b) sospensione della licenza di porto d'armi o divieto di conseguirla;
 - c) sospensione del passaporto e di ogni altro documento equipollente o divieto di conseguirli;
 - d) sospensione del permesso di soggiorno per motivi di turismo o divieto di conseguirlo se cittadino extracomunitario.
- NB: il legislatore ha fatto divenire reato penale anche la distribuzione ed il commercio di tutti i precursori, perché potrebbero esser utilizzati per la sintesi chimica di stupefacenti. Infatti, composti come acetone, cloroformio, etere di petrolio, etere di etile ed efedrina , vengono utilizzati per sintetizzare droghe e quindi anche la loro distribuzione è messa sotto controllo
- NB: Iter procedurale
 - Organi di polizia: riferiscono al Prefetto gli esiti delle indagini tossicologiche sulla sostanza sequestrata
 - Prefetto:
 - Valuta le sanzioni amministrative e la loro durata
 - In caso di “tenuità della violazione”, archivia il caso
 - Invita a seguire il programma di recupero
 - L'interessato
 - Se non si presenta al colloquio > applicazione sanzioni amministrative
 - Se si sottopone al programma con esito positivo > revoca sanzione
- Altre finalità del D.P.R. 309/90
 - Provvedimenti restrittivi nei confronti di tossicodipendenti ed alcolisti che abbiano in corso programmi terapeutici
 - Sospensione dell'esecuzione della pena detentiva
 - Compiti del tribunale di sorveglianza nell'attuazione dell'art.90
 - Affidamento in prova ai servizi sociali od a comunità
 - Prestazioni socio-sanitarie per detenuti tossicodipendenti
- Compiti del Giudice: il Giudice può disporre gli arresti domiciliari in alternativa alla custodia cautelare in carcere quando l'imputato è persona tossicodipendente od alcolodipendente in trattamento terapeutico presso struttura pubblica o residenziale, se l'interruzione può pregiudicare il recupero del soggetto. Se un tossicodipendente od alcolodipendente che è in carcere intende sottoporsi ad un programma di recupero, la misura cautelare è sostituita dagli arresti domiciliari previa istanza dell'interessato e certificazione attestante l'uso abituale o lo stato di dipendenza da alcol e/o stupefacenti. Il Giudice dispone i controlli necessari ad accertare l'adesione al programma terapeutico. I responsabili delle strutture che accolgono il soggetto per il recupero socio-riabilitativo sono tenuti a segnalare all'Autorità Giudiziaria eventuali infrazioni che comportano la revoca della concessione
- Definizione delle quantità

- Singola dose media, non farmacologica (ad esempio, 5 mg di eroina costituiscono, soprattutto per un tossicodipendente abituale, una dose farmacologica), ma attiva per un soggetto tossicodipendente medio: una volta definita questa dose, si moltiplica per un fattore di moltiplicazione che indica il numero di dosi che il consumatore può portare con sé (ad esempio, 10 dosi di 10-15 mg di THC: in realtà sarebbe di 25 mg per un consumatore abituale). Quando il soggetto viene trovato in possesso di un quantitativo superiore alla dose massima che può avere con sé, scattano le sanzioni amministrative: l'obiettivo primario è, infatti, quello di riabilitare la persona, la quale, su decisione del Prefetto, viene assegnata ad una struttura qualificata (SERT territoriali). Se il soggetto, come visto sopra, segue il percorso riabilitativo, la sanzione amministrativa è cancellata; altrimenti, soprattutto per il rischio comunitario, va incontro all'applicazione di ulteriori sanzioni (non uscire nelle ore di entrata e di uscita delle scuole, presentarsi ogni mattina al commissariato, etc.)
- Tutela del tossicodipendente: il legislatore ha valutato non solo il diritto della persona ad essere curata presso strutture adeguate, ma anche la protezione del tossicodipendente nel momento in cui incorre in reati penali per altra causa. Gli artt. 89-96 disciplinano, infatti, le tutele a favore del tossicodipendente; a patto che la persona venga periodicamente controllata (soprattutto in caso di detenuti con permessi di lavoro, i quali devono subire dei controlli atti ad accertare che non abbiano assunto stupefacenti)
- Tutela della collettività
 - Art. 108: azione di prevenzione ed accertamenti sanitari per l'idoneità a mansioni militari
 - Art. 109: stato di tossicodipendenza degli arruolati (volontari) o dei militari in servizio permanente
 - Art. 124: lavoratori tossicodipendenti: "I lavoratori di cui viene accertato lo stato di tossicodipendenza, i quali intendono accedere ai programmi terapeutici e di riabilitazione presso i servizi sanitari delle unità sanitarie locali o di altre strutture terapeutico-riabilitative e socio-assistenziali, se assunti a tempo indeterminato hanno diritto alla conservazione del posto di lavoro per il tempo in cui la sospensione delle prestazioni lavorative è dovuta all'esecuzione del trattamento riabilitativo e, comunque, per un periodo non superiore a tre anni"
 - Art. 125: accertamenti di assenza di tossicodipendenza in lavoratori destinati a mansioni che comportano rischi per la sicurezza, l'incolumità e la salute di terzi: "Gli appartenenti alle categorie di lavoratori destinati a mansioni che comportano rischi per la sicurezza, la incolumità e la salute dei terzi, individuate con decreto del Ministro del lavoro e della previdenza sociale, di concerto con il Ministro della sanità, sono sottoposti, a cura di strutture pubbliche nell'ambito del Servizio sanitario nazionale e a spese del datore di lavoro, ad accertamento di assenza di tossicodipendenza prima dell'assunzione in servizio e, successivamente, ad accertamenti periodici"

Altri aspetti legislativi

- Decreto ministeriale 186/90: determinazione delle procedure diagnostiche e ML per accertare l'uso abituale di sostanze stupefacenti e psicotrope
 - Procedure ML
 - Riscontro documentale
 - Segni di assunzione abituale
 - Segni fisici/psichici in atto
 - Sindrome di astinenza in atto
 - Presenza di sostanze stupefacenti e/o metaboliti nei liquidi biologici
 - Assunzione nelle 24: valutazione clinico-funzionale di:
 - Grado di dipendenza

- Intensità dell'abuso
 - Criteri chimico-tossicologici: accertamenti clinici e di laboratorio
- Schema di intesa CSR n.99 30.10.2007 e CSR 18.09.2007: Procedure per gli accertamenti sanitari di assenza di tossicodipendenza o di assunzione di sostanze stupefacenti o psicotrope in lavoratori addetti a mansioni che comportano particolari rischi per la sicurezza, l'incolumità e la salute di terzi
- DL 09.04.2001 n. 81: testo unico in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro > verifica di assenza di condizioni di alcol-dipendenza e di assunzione di sostanze psicotrope e stupefacenti (tramite visite mediche)

Abuso di alcol

- Legge quadro sull'alcol 30.03.2001 n. 125 art. 15:
 - 1: "Nelle attività lavorative che comportano un elevato rischio di infortuni sul lavoro ovvero per la sicurezza, l'incolumità o la salute dei terzi (addetti alla sanità, insegnanti, ndr), individuate con decreto del Ministro del lavoro e della previdenza sociale, di concerto con il Ministro della sanità, da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, è fatto divieto di assunzione e di somministrazione di bevande alcoliche e superalcoliche"
 - 2: "Per le finalità previste dal presente articolo i controlli alcolimetrici nei luoghi di lavoro possono essere effettuati esclusivamente dal medico competente ai sensi dell'articolo 2, comma 1, lettera d), del decreto legislativo 19 settembre 1994, n. 626, e successive modificazioni, ovvero dai medici del lavoro dei servizi per la prevenzione e la sicurezza negli ambienti di lavoro con funzioni di vigilanza competenti per territorio delle aziende unità sanitarie locali"
 - 3: "Ai lavoratori affetti da patologie alcolcorrelate che intendano accedere ai programmi terapeutici e di riabilitazione presso i servizi di cui all'articolo 9, comma 1, o presso altre strutture riabilitative, si applica l'articolo 124 del testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza,"
 - NB: il problema è che bisogna trovare una strategia che rispetti la riservatezza del lavoratore, per non invadere la sfera dei dati sanitari sensibili, pur tutelando il datore di lavoro (responsabile di eventuali incidenti). Pertanto, vi è tutta una serie di protocolli operativi, stabiliti in ambito Stato-Regioni-Ministero della Salute, tra i quali in ultimo (nel 2009) si è stabilito che il controllo vien fatto anche come visita preassuntiva o dopo un cambio di mansioni, nonché in caso di adozione di un minore

Codice della strada

- Codice della strada
 - Art. 186: guida sotto l'influenza dell'alcol
 - 1. E' vietato guidare in stato di ebbrezza in conseguenza dell'uso di bevande alcoliche.
 - 3. Al fine di acquisire elementi utili per motivare l'obbligo di sottoposizione agli accertamenti di cui al comma 4, gli organi di Polizia stradale di cui all'articolo 12, commi 1 e 2, secondo le direttive fornite dal Ministero dell'interno, nel rispetto della riservatezza personale e senza pregiudizio per l'integrità fisica, possono sottoporre i conducenti ad accertamenti qualitativi non invasivi o a prove, anche attraverso apparecchi portatili (etilometro, ndr).
 - 4. Quando gli accertamenti qualitativi di cui al comma 3 hanno dato esito positivo, in ogni caso d'incidente ovvero quando si abbia altrimenti motivo di ritenere che il

- conducente del veicolo si trovi in stato di alterazione psico-fisica derivante dall'influenza dell'alcool, gli organi di Polizia stradale di cui all'articolo 12, commi 1 e 2, anche accompagnandolo presso il più vicino ufficio o comando, hanno la facoltà di effettuare l'accertamento con strumenti e procedure determinati dal regolamento.
- 5. Per i conducenti coinvolti in incidenti stradali e sottoposti alle cure mediche, l'accertamento del tasso alcoolemico viene effettuato, su richiesta degli organi di Polizia stradale di cui all'articolo 12, commi 1 e 2, da parte delle strutture sanitarie di base o di quelle accreditate o comunque a tali fini equiparate
- Art. 187: guida sotto l'influenza di sostanze stupefacenti
 - 1. Chiunque guida in stato di alterazione psico-fisica dopo aver assunto sostanze stupefacenti o psicotrope è punito con l'ammenda da euro 1.500 a euro 6.000 e l'arresto da sei mesi ad un anno. All'accertamento del reato consegue in ogni caso la sanzione amministrativa accessoria della sospensione della patente di guida da uno a due anni
 - 2. Al fine di acquisire elementi utili per motivare l'obbligo di sottoposizione agli accertamenti di cui al comma 3, gli organi di Polizia stradale di cui all'articolo 12, commi 1 e 2, secondo le direttive fornite dal Ministero dell'interno, nel rispetto della riservatezza personale e senza pregiudizio per l'integrità fisica, possono sottoporre i conducenti ad accertamenti qualitativi non invasivi o a prove, anche attraverso apparecchi portatili.
 - 2-bis. Quando gli accertamenti di cui al comma 2 forniscono esito positivo ovvero quando si ha altrimenti ragionevole motivo di ritenere che il conducente del veicolo si trovi sotto l'effetto conseguente all'uso di sostanze stupefacenti o psicotrope, i conducenti, nel rispetto della riservatezza personale e senza pregiudizio per l'integrità fisica, possono essere sottoposti ad accertamenti clinico-tossicologici e strumentali ovvero analitici su campioni di mucosa del cavo orale prelevati a cura di personale sanitario ausiliario delle forze di polizia
 - 6. Il prefetto, sulla base dell'esito degli accertamenti analitici di cui al comma 2-bis, ovvero della certificazione rilasciata dai centri di cui al comma 3, ordina che il conducente si sottoponga a visita medica ai sensi dell'articolo 119 e dispone la sospensione, in via cautelare, della patente fino all'esito dell'esame di revisione che deve avvenire nel termine e con le modalità indicate dal regolamento.
 - Valutazione dell'assunzione di alcol
 - Etilometro: si basa sul concetto che l'alcol circolante è proporzionale a quello dell'aria espirata, con rapporto di 1 a 2.100 (quindi, occorre espirare 2.100 ml d'aria); pertanto, occorre chiedere se l'etilometro ha il certificato di revisione. Tuttavia, anche alterazioni del soggetto possono dare risultati erronei (enfisema polmonare con incapacità respiratoria, incidente d'auto con respirazione inefficace). Il controllo con etilometro, comunque, va ripetuto due volte a distanza di 5-10 minuti, in quanto la concentrazione alcolica, dato il suo andamento gaussiano, potrebbe trovarsi in fase ascendente, di steady-state (massima concentrazione di alcol) o discendente. Questo, infatti, serve a capire quanto tempo è passato dall'assunzione di alcol.
 - Alcolemia: il prelievo ematico dà un'indicazione precisa circa l'alcolemia e così il rifiuto di sottoporsi ad esso rappresenta ammissione di colpa, con gravi sanzioni
 - Valutazione dell'assunzione di sostanze stupefacenti: non vi sono mezzi efficaci per un controllo estemporaneo, ma può utilizzarsi:
 - Saliva: i controlli estemporanei effettuati su saliva non hanno valore legale, ma rappresentano un controllo prioritario per condurre la persona presso il più vicino ospedale per i prelievi ematici ed urinari

- Conseguenze: il C.d.S. è una disciplina civile, ma gli artt. 186 e 187 sono reati penali
- Tipologie di indagini
 - Diagnosi di attualità d'uso: la prima sanzione, in caso di test positivo, è il ritiro della patente
 - Controlli per le commissioni mediche: servono per definire il tipo di vita della persona, valutando quindi l'abitudine all'uso
- Linee guida dei controlli tossicologici
 - Catena di custodia: il campione deve essere suddiviso in più aliquote, la prima delle quali viene usata per lo screening, la seconda per l'analisi di conferma e la terza per l'eventuale contraddittorio richiesto dalla persona
 - Metodi di screening adeguati per cut-off ai livelli di applicazione dei controlli
 - Analisi di conferma effettuate con spettrometria di massa: è l'unica metodologia analitica in grado di identificare la struttura chimica della sostanza definita
 - Dosaggio quantitativi da effettuarsi con standard di riferimento: l'accessibilità allo standard è riservata a strutture sanitarie, di ricerca o universitarie iscritte ad un apposito elenco del Ministero della Salute
 - Responsabilità professionale per scorretto utilizzo dei mezzi

Dati istituzionali

- Indagini per la Magistratura (art. 73)
- Indagini per la Prefettura (art.75)
- Dati provenienti dalle carceri (vengono svolti controlli su soggetti che usufruiscono di permessi premio, permessi lavorativi o misure alternative)
- Dati provenienti da ospedali, centri di igiene mentale, centri di PS, SERT, commissioni mediche locali
- NB: dai dati provenienti dalle indagini tossicologiche svolte in questi ambiti si fa la relazione annuale al Parlamento

CAP. 2: LA DIAGNOSTICA TOSSICOLOGICA SUL VIVENTE E SUL CADAVERE

Par. I: Caratteristiche generali

Introduzione

La diagnostica tossicologica costituisce un momento di grande impegno per il tossicologo forense: molto spesso, infatti, si tratta di indagini con finalità forensi o che possono divenire tali in momenti successivi; quindi, è di rigore l'accuratezza delle indagini e la certezza del dato analitico, in termini sia qualitativi che quantitativi:

- Finalità dell'indagine tossicologica
 - Clinica
 - Emergenza tossicologica
 - Monitoraggio terapeutico di farmaci o sostanze d'abuso
 - ML ed amministrativa: è finalizzata alla prevenzione dei rischi sociali connessi all'abuso di droghe eseguita in applicazione di norme legislative
- Trattamento della disassuefazione da sostanza d'abuso
 - Monitoraggio preliminare per verificare l'abitudine assuntiva del paziente
 - Valutazione clinica del soggetto
 - Impostazione della terapia
 - Controllare il programma terapeutico
 - Implementare eventualmente la terapia
 - Controllare l'adesione del paziente al programma terapeutico
 - Scongiorare l'eventuale overdose od inefficacia terapeutica per l'interazione con farmaci
 - Controllare il programma terapeutico al termine ed a distanza per tenere sotto controllo eventuali assunzioni del paziente sia verso la sostanza per cui si era instaurata la dipendenza, sia verso altre sostanze alternative
- Interazioni:
 - Farmaci che alterano il pH urinario: ad esempio, un'acidificazione del pH aumenta l'eliminazione del metadone
 - Induttori enzimatici: determinano una sindrome da astinenza: antiepilettici (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina), antibatterici (rifampicina)
 - Inibitori enzimatici di CYP1A2 e CYP3A4 con conseguente potenziamento degli effetti (antidepressivi come fluoxetina e fluvoxamina)
- Indagine a finalità ML: eseguita in applicazioni di norme giuridiche, fornisce utili elementi per una corretta diagnosi a valenza ML
 - Si basa su:
 - Conoscenza della norma giuridica
 - Appropriata analisi
 - Correttezza dell'interpretazione
 - Contesti
 - Idoneità alla guida, porto d'armi, mansioni militari, adozioni, etc.
 - Infrazioni al C.d.S.
 - Discriminazione procedimento amministrativo e penale
 - Misure cautelari alternative al carcere
 - Mansioni lavorative a rischio
- Diagnostica tossicologica: il dato tossicologico può essere utilizzato come "prova" nei procedimenti penali, per cui le procedure analitiche ed i risultati derivanti dalle indagini tossicologiche devono

essere in grado di soddisfare il rigorismo metodologico imposta dalla ML. Con il termine di procedura analitica si intende sia la scelta appropriata del campione biologico, sia l'applicazione di metodi analitici idonei per il raggiungimento del fine desiderato.

- Approccio metodologico: pur se diversificato a seconda della finalità dell'indagine, non potrà prescindere dall'applicazione della classica criteriologia ML di avvelenamento. Lo studio di questi criteri (vedi Cap. precedente) consentirà di orientare la nostra indagine tossicologica verso una determinata causa di intossicazione e solo la loro concordanza e la valutazione integrata dei dati, scaturiti dai diversi criteri, può dare la certezza della diagnosi.

Par. II: I campione biologici

Caratteristiche generali

- Corretta raccolta del campione: è il prerequisito fondamentale:
 - Scelta del campione
 - Tecnica del campionamento
 - Utilizzo di eventuali additivi o conservanti
 - Integrità ed identificazione del campione: catena di custodia: garantisce:
 - Integrità del campione e corretta identificazione del soggetto
 - Conservazione dell'aliquota necessaria per l'analisi di revisione
 - Trasparenza degli atti e rintracciabilità dell'operato e dell'operatore
 - Etichettamento (codice alfa-numerico)
 - Elementi circostanziali (terapie in corso)
 - Trasporto
 - Tempo di stoccaggio
- Documentazione: affinché l'operato di un laboratorio tossicologico sia "trasparente" è indispensabile documentare tutte le procedure necessarie alla realizzazione di un rapporto analitico:
 - Procedure da documentare
 - Accettazione della richiesta
 - Raccolta del campione
 - Iter analitico
 - Rapporto analitico
 - Smaltimento del campione biologico
 - Finalità
 - Risalire, a posteriori, alla tecnica analitica e/o strumentale usata, alla matrice biologica analizzata, etc.
 - Controllare eventuali errori, materiali o strumentali
 - Risalire all'operatore per una maggior responsabilizzazione di tutto il personale
 - Garantire da eventuali contestazioni circa l'esito delle indagini e di monitorare la "qualità quotidiana" del dato di laboratorio

Matrici convenzionali

La scelta del campione biologico, convenzionale od alternativo, dipende dalla disponibilità del campione, dalle caratteristiche chimico-fisiche dell'analita e, soprattutto, dalla finalità dell'accertamento

- Sangue: è il campione biologico di elezione
 - Caratteristiche principali
 - Direttamente correlato allo stato di intossicazione
 - Conoscenza farmacodinamica e farmacocinetica di numerosi tossici

- Interpretazione tossicologica di dose terapeutica, tossica e letale
 - Invasività del prelievo
 - Consenso
 - Rischio biologico per operatori sanitari
- Sangue intero: è il campione di scelta per provare la presenza di droga nel sangue. In questo campione, infatti, sarà presente, e quindi analizzata, sia la droga concentrata negli eritrociti sia la droga legata alle proteine (plasmatica). In genere, si esamina il sangue intero nei casi forensi ed il plasma o il siero nei casi con finalità clinica: questi, infatti, contengono poche sostanze interferenti rispetto al sangue intero
- Distribuzione: la concentrazione ematica fornisce la quantità di droga presente a livello dei siti recettoriale, ma bisogna conoscere anche la distribuzione della droga all'interno dell'organismo (organotropismo). Infatti, droghe con spiccato organotropismo verso un determinato organo avranno in quella sede una concentrazione molto elevata rispetto al valore ematico
 - Esempi
 - Solventi e sostanze liposolubili (pesticidi): tessuti adiposi e cervello
 - Digitossina ed altri glucosidi cardiaci: muscolo cardiaco
 - Droghe glucuronizzate nel fegato (morfina): bile
 - Possibile diversa distribuzione tra le parti di un singolo tessuto: ad esempio, nel sangue una droga può concentrarsi preferenzialmente nel plasma o negli eritrociti
 - Attenzione a possibili contaminanti presenti nel sangue: Vacutainer contenenti plastificanti > spiazzamento farmaci basici dai loro siti di legame proteici > redistribuzione
- Urine: è il campione biologico che valuta l'eliminazione di una sostanza
 - Caratteristiche principali
 - Facilità di prelievo
 - Grande quantità di campione biologico disponibile
 - Matrice biologica libera da proteine (bassa interferenza)
 - Utilissima per le analisi di screening con rapidi risultati e cut-off condivisi
 - Elevata concentrazione del tossico
 - Finestra metabolica maggiore che nel sangue
 - Studi clinici per la valutazione del risultato
 - Prevalente dosaggio dei metaboliti
 - Misura soltanto l'esposizione: non è possibile la correlazione del dato urinario con gli effetti prodotti
 - La concentrazione urinaria dipende dal tempo intercorso fra prelievo-assunzione della droga-tempo di formazione delle urine
 - Problema dell'adulterazione
 - Finalità
 - Ottenere un risultato negativo
 - Ottenere un risultato positivo (per beneficiare di agevolazioni legislative)
 - Invalidare l'indagine, rendendo il campione non idoneo
 - NB: gli adulteranti possono interferire con i test di screening, di conferma o possono degradare le droghe ed i loro metaboliti
 - Tipi di adulterazione
 - Esterna:
 - Diluizione con H₂O
 - Addizione di interferenti: ossidanti, acidi, basi, detergenti

- Interna: ingestione di diuretici, acqua, bicarbonato, etc.
- Sostituzione delle urine
- Interpretazione dell'accertamento urinario
 - Positivo:
 - Indicazioni sull'abitudine assuntiva del soggetto, ma non su dose, momento e modalità dell'assunzione
 - Limite: finestra di rilevabilità: campioni positivi non identificati per la breve emivita di alcune sostanze (BDZ, barbiturici a breve durata) o per la velocità con cui scendono al di sotto del cut-off utilizzato
 - Negativo
 - Eventuale assunzione saltuaria o non recente
 - Tempo intercorso tra assunzione e prelievo
 - Sensibilità del metodo analitico
 - Cut-off non idoneo
 - Campione adulterato o sostituito
 - Concomitante assunzione di farmaci interferenti
- Contenuto gastrico
 - Elevata concentrazione di tossico se assunto per os: se presenti basse concentrazioni, potrebbero essere droghe basiche che diffondono dal sangue
 - Indizi immediati (odore, alimenti, etc.)
 - Tossico immodificato

Matrici alternative

Il loro utilizzo ha assunto grande importanza in tossicologia forense (TF) sia per il monitoraggio di droghe e farmaci che per la valutazione dell'esposizione prenatale a sostanze illecite, controllo antidoping o in caso di mansioni lavorative. Vantaggi rispetto alle tecniche convenzionali sono:

- Campionamento non invasivo
- Non richiesta una supervisione speciale perché difficilmente adulterabili
- Aumento considerevole della finestra di reversibilità per numerose droghe
- Correlazione con la concentrazione ematica (saliva)
- Richiesta di tecnica di conferma altamente sensibili

Le più utilizzate sono:

- Capelli
- Saliva
- Sudore
- Umor vitreo
- Meconio

Protocollo analitico

- Identificazione di un tossico
 - Conoscenza del tossico e della sua farmacocinetica (metabolismo, accumulo)
 - Scelta del campione biologico da esaminare
 - Finalità dell'indagine
 - Intossicazione in atto o pregressa
 - Caratteristiche fisico-chimiche del tossico (metalli, pesticidi)
 - Via d'introduzione
 - Tecnica analitica e strumentale da adottare
 - Metodica estrattiva, derivatizzazione

- Head-Space, etc.
 - Dose terapeutica, tossica, letale: interpretazione del dato
- Tipologie di analisi: il tossicologo ha a disposizione una vasta gamma di tecniche strumentali e procedure analitiche per condurre un'indagine tossicologica; potrebbe anche usare una combinazione di più procedure analitiche per coprire una gamma più vasta di possibili sostanze, che non rientrano nelle normali procedure di screening. Comunque, le analisi possono riguardare:
 - Screening (metodi immunochimici, test colorimetrici): analisi preliminare volta all'identificazione di grandi gruppi di sostanze, determina, in riferimento a cut-off prestabiliti, la positività o la negatività di un campione
 - Mezzi: tecniche immunochimiche: si basano sulla reazione competitiva tra la sostanza da identificare (antigene) e la stessa sostanza marcata (antigene marcato), nei confronti di un anticorpo specifico
 - EMIT: enzima
 - RIA: I^{125}
 - FPIA: fluorescina
 - Parametri caratterizzanti le tecniche immunochimiche
 - Sensibilità: è la più piccola quantità che il metodo riesce a dosare. Tanto più è sensibile il sistema analitico, tanto più piccola sarà la sostanza dosabile. È influenzata dal marker utilizzato
 - Specificità: è la capacità del metodo analitico di dosare solo il composto in esame; dipende dal tipo di anticorpo utilizzato
 - Accuratezza: è la differenza tra il valore reale ed il valore medio ottenuto da un certo numero di determinazioni
 - Precisione: indica la concordanza tra misure ripetute sullo stesso campione
 - Cut-off: rappresenta un limite di concentrazione (valore soglia) definito per stabilire se un campione è positivo o negativo; viene utilizzato sia per le procedure di screening che per quelle di conferma
 - Variabilità in rapporto a:
 - Matrice biologica
 - Metodologia utilizzata
 - Finalità dell'indagine
 - Da indicare chiaramente nel referto, deve essere condiviso ed omogeneamente applicato in tutti i laboratori coinvolti nelle stesse tipologie di analisi
 - Vantaggi
 - Campione biologica tal quale ed in piccola quantità
 - Velocità di risposta di un'indagine
 - Possibile analisi di più sostanze con una stessa determinazione
 - Sensibilità elevata per la finalità dell'indagine
 - Bassi costi di esercizio
 - Svantaggi
 - Possibili falsi negativi e falsi positivi per adulterazione
 - Scarsa specificità
 - Sensibilità variabile all'interno di una stessa famiglia di sostanze
 - Metodiche validate prevalentemente su matrice unitaria
 - Conferma (spettrometria di massa): analisi più specifica, conferma, identifica e/o quantifica una sostanza ed i suoi metaboliti
 - Preparazione

- Estrazione liquido/liquido (L/L): si basa sul principio della ripartizione dell'analita da estrarre, tra due fasi immiscibili tra loro, in funzione della sua solubilità in esse
 - Punti critici
 - Scelta del solvente organico
 - pH
 - Forza ionica
 - Miglioramenti dell'efficienza di un'estrazione tramite:
 - Estrazioni multiple
 - Retro-estrazione
 - Svantaggi
 - Formazione di emulsioni
 - Grandi quantità di campione e di solventi tossici da utilizzare
 - Coestrazione di composti endogeni (soprattutto per estratti acidi)
 - Scarsa automazione
- Estrazione in fase solida: utilizza colonnine contenenti adatti adsorbenti (silice o resine polimeriche modificate per l'inserimento di gruppi funzionali)
 - Tipi a seconda delle modificazioni subite, e quindi delle interazioni predominanti tra analita ed adsorbente
 - Polari
 - No polari
 - A scambio ionico
 - Obiettivi
 - Estrazione e concentrazione dell'analita
 - Rimozione di sostanze interferenti
 - Cambio della matrice dell'analita
 - Vantaggi
 - Rapidità e semplicità d'esecuzione
 - Minima quantità di campione e di solventi da utilizzare
 - Elevato recupero
 - Estratti molto più puliti
 - Maggiore selettività
 - Fase strumentale
 - GM-MS con eventuale derivatizzazione
 - LC-MS
 - Tecniche specifiche (A.A., GC/HS, etc.) per un determinato analita o per una ristretta gamma di analiti
- Valutazione del dato
 - Criticità
 - Fattori preanalitici: prelievo, campione, stoccaggio
 - Fattori analitici: procedure analitiche non corrispondenti alle linee guida, metodi non selettivi né specifici, sensibilità del metodo
 - Fattori post-analitici: mancata conservazione della documentazione e dell'aliquota di revisione, errata interpretazione o valutazione

- Linee guida: costituiscono un protocollo metodologico uniforme a livello nazionale allo scopo di garantire la qualità del dato analitico. Requisiti dell'indagine di laboratorio risultano:
 - Trasparenza
 - Rintracciabilità
 - Uniformità dell'iter procedurale e dell'interpretazione del risultato
- Valutazione del risultato dell'analisi
 - Esito negativo
 - Non è stato assunto
 - È stato eliminato dai trattamenti ospedalieri
 - È stato degradato (fenomeni putrefattivi o trasformazioni post-mortali)
 - Tecnicamente non rilevabile: sensibilità del metodo, ricerca generica non sufficientemente ampia, normalmente presente nell'organismo, non corretto campionamento, non corretta T° di esposizione
 - Esito positivo
 - Confronto con i dati della letteratura
 - Rilevanza epidemiologica nazionale ed internazionale
 - Concordanza con gli altri ML
 - Idoneità del mezzo

Par. III: Indagine tossicologica post-mortem

Caratteristiche generali e morte da intossicazione acuta da stupefacenti

Viene richiesta quando si sospetta una noxa chimica nel determinismo della morte ed è indispensabile per determinare se alcol, droghe od altri veleni (noxa chimica) possono aver causato o contribuito alla morte di una persona (morte da droga).

La morte per intossicazione acuta da stupefacenti (o morte da narcotismo acuto) è un'intossicazione acuta, dovuta all'assunzione di una dose massiccia di sostanza, risultata letale in funzione del grado di tolleranza dell'assuntore. Quindi tali morti rientrano tra le morti droga-correlate.

Considerazioni importanti riguardano:

- Morti droga-correlate
 - Morte dovuta ad overdose volontaria od accidentale
 - Morte dovuta ad abuso protratto (patologie correlate: epatiti, miocarditi)
 - Suicidi/omicidi connessi con la tossicodipendenza
 - Eventi accidentali causati dalla droga (incidenti stradali e sul lavoro)
- Narcotismo acuto (overdose acuta): oggi questo termine risulta improprio sia per la relatività del concetto di overdose (sensibilità, grado di dipendenza e tolleranza dell'assuntore) sia perché non sempre si evidenziano livelli sierici e tissutali di droga tali da giustificare il decesso. Pertanto, oggi il termine è stato sostituito da quella di "reazione acuta alla droga", intendendo una abnorme reattività dell'organismo alla droga, dovuta a:
 - Poliassunzione
 - Eterogeneità quali-quantitativa dei principi attivi delle droghe circolanti
 - Imprevedibilità delle interazioni farmacologiche e farmaco-tossicologiche
 - Aspecificità e difficile correlabilità dei rilievi autoptici ed AP con una determinata sostanza d'abuso

- Sofferenza epatica: da diminuzione della sintesi degli enzimi necessari alla metabolizzazione delle droghe e quindi conseguente aumento della concentrazione ematica e dell'emivita delle droghe nell'organismo
- Via di assunzione ev: vengono oggi così assunte anche droghe un tempo tradizionalmente assunte per via inalatoria o per via orale (cocaina, metadone, psicofarmaci). Considerazioni ulteriori riguardano:
 - Variazione della DL
 - Complicanze infettive: epatite virale, infezione tetanica, AIDS
 - Patologie derivanti dall'uso di farmaci destinati ad uso orale: eccipienti per compresse, se somministrati ev, possono portare alla formazione di emboli
- Condizioni fisiche del soggetto assuntore: patologie plurifattoriali, degenerative o immunitarie possono predisporre e/o condizionare l'effetto tossico della sostanza stupefacente, la quale quindi può espletare la sua azione in dosi sub-letali, inidonee a giustificare il processo

Diagnosi di morte da droga

Rientra nello schema criteriologico cui si ricorre classicamente ogni qualvolta si debba considerare l'ipotesi di una intossicazione acuta.

È importante ricordare come si esiga di una equipe multidisciplinare (ML, AP, TS), dove ognuno, nell'ambito della propria competenza specifica, può portare il suo contributo qualitativo: questo è proprio quanto risulta imposto dalla classica criteriologia ML di avvelenamento:

- Approccio tossicologico per un'indagine post-mortem
 - Studio degli atti
 - Dato circostanziale e clinico-anamnestico
 - Campioni biologici (numerosi e vari, ma non sempre disponibili)
 - Indicazione del sito del prelievo
 - Indagine di screening e di conferma
 - Valutazione del dato
- Esempio: overdose da eroina
 - Dati circostanziali significativi: testimoniali (acquisto della stupefacente, malore, stato soporoso), rinvenimento di siringhe, residui di polvere, etc.
 - Dati clinico-anamnestici: consumatore cronico od occasionale di eroina, trattamento di disassuefazione, detenzione, ricoveri ospedaliero
 - Indagini AP: reperti polmonari significativi (congestione, edema emorragico, presenza di macrofagi nei lumi alveolari, manifestazioni flogistiche, sangue fluido per morte asfittica)
 - Esame esterno: esiti cicatriziali di vecchie o recenti punture, fuoriuscita da bocca e narici di liquido derivante dall'edema emorragico
- Campionamento: i campioni post-mortem possono essere numerosi, variabili e vengono scelti in base alla storia del caso ed ai quesiti posti dal magistrato. L'eventuale degradazione post-mortem, con i suoi cambiamenti autolitici e putrefattivi, potrebbe limitare la selezione e l'utilità dei campioni, la qualità e l'affidabilità dei risultati analitici dipendono dai campioni biologici esaminati. In generale, i campioni raccolti routinariamente durante l'autopsia includono: sangue da siti periferici e dal cuore, urine, bile, contenuto gastrico, organi (soprattutto fegato). Campioni supplementari e matrici alternative potrebbero essere raccolti per completare l'indagine tossicologica.
- Differenze tra indagini con finalità cliniche ed indagini post-mortem
 - Indagini post-mortem
 - Supportare il ML nella diagnosi di avvelenamento
 - Su sangue intero (ricco di interferenti)
 - Spesso in piccola quantità e, talvolta, unico reperto disponibile

- La concentrazione ematica post-mortem non sempre riflette la concentrazione effettiva al momento della morte
 - Finalità clinica
 - Indagini urgenti
 - Supportare il clinico in caso di avvelenamento
 - Effettuata su siero o plasma
 - Non è affetta da problemi dovuti ad interferenti
 - La gravità dell'intossicazione viene dedotta dal tasso ematico del tossico, comparato a DL, DT o D. terapeutica
 - È possibile risalire alla quantità assunta
- Concentrazione post-mortem: è influenzata dalla ridistribuzione post-mortem (RPM), ossia dal movimento de farmaco all'interno del corpo dopo la morte, con conseguente aumento della concentrazione ematica a livello centrale. Fattori che favoriscono tale ridistribuzione sarebbero:
 - Rilascio passivo delle droghe dagli organi di deposito (organi cavi o con elevata capacità concentrativa: stomaco, fegato, polmone, etc.): tali organi sequestrano alcune droghe e le rilasciano dopo la morte, ridistribuendole ai tessuti circostanti
 - Modificazioni cellulari e tissutali: cambiamenti di pH e struttura delle proteine con rottura del legame FP
 - Persistenza dei processi metabolici subito dopo la morte
 - Natura e proprietà della droga: farmaci basici con grande volume di distribuzione sono i più soggetti alla ridistribuzione post-mortem (ADT: amitriptilina, nortriptilina, imipramina; antistaminici; analgesici narcotici: ossicodone, codeina, morfina)
 - T° del corpo: la RPM è ritardata dalla refrigerazione a 4°C
 - Tempo intercorso dall'exitus: aumenta con il ritardo dell'autopsia
 - Condizioni patologiche preesistenti: possono influenzare la ridistribuzione

Indagini chimico-tossicologiche

- Capacità interpretative
 - Scelta dei reperti biologici ed indicazione del sito di campionamento
 - Interpretazione del dato
- Esatto campionamento: può limitare l'errata interpretazione dei dati tossicologici. Il campione ematico di scelta per le analisi tossicologiche è il sangue femorale, perché riflette la concentrazione ematica ante-mortem e perché il sangue periferico è meno soggetto alla ridistribuzione (potrebbe provenire soltanto dal tessuto muscolare adiacente o dal grasso). La ridistribuzione verso i vasi centrali, invece, è maggiore poiché proviene dal tratto GI, dal fegato o dai polmoni, per cui la concentrazione del sangue a livello centrale risulta maggiore.
- Interpretazione del dato: vari fattori contribuiscono alle criticità interpretative del dato tossicologico e non sempre vengono evidenziate concentrazioni tali da poter formulare una diagnosi certa di avvelenamento:
 - Tolleranza individuale
 - Variabilità biologica interindividuale
 - Interazione tra droghe e farmaci
 - Presenza/assenza di patologie preesistenti
 - Tempo di sopravvivenza (metabolismo)
 - Stabilità delle droghe
 - Cocaina: viene idrolizzata dalle colinesterasi sieriche, per cui nella valutazione occorre tener conto anche della concentrazione dei metaboliti
 - Morfina glucuronide: nel sangue cadaverico può esser convertita in morfina libera in caso di contaminazione batterica, che può scindere il legame con l'acido glucuronico

- LSD: degradata a causa della luce
- Bupropione: degradazione dipendente da pH e T
- Sostanze volatili: effetti della conservazione sulla stabilità

CAP. 3: TOSSICOLOGIA DI ALCUNE SOSTANZE D'ABUSO

Par. I: Caratteristiche generali delle sostanze stupefacenti

Fattori che influenzano gli effetti delle droghe

- Fattori chimici e farmacologici
 - Stato chimico-fisico in cui viene assunta
 - Dose
 - Via di assunzione (ad esempio, l'eroina prima si assumeva solo ev, oggi è assumibile in più modi)
- Fattori psicologici e sociali
 - Circostanze ed ambiente in cui viene assunta: ad esempio, amfetamina e composti amfetamino-simili vengono solitamente assunti in clubs e rave partys, nei quali i loro effetti sono, per il contesto stesso in cui si verifica l'assunzione, amplificati (ad esempio, l'ipertermia, l'eccessiva sudorazione e l'agitazione psicomotoria risultano aumentate)
 - Aspettative del consumatore
 - Carattere del consumatore

SNC, circuito di gratificazione del cervello ed effetti delle sostanze stupefacenti

Il principio ispiratore di tutta la normativa sulle sostanze stupefacenti è la loro capacità di indurre dipendenza, fisica o chimica, pur essendo tale capacità diversa anche tra composti della stessa classe. Tutte le sostanze hanno, in ultima analisi, come target il rilascio di neurotrasmettitori, determinando, da un lato, soddisfazione e, dall'altro, inibizione di alcune funzioni (soprattutto, respiratorie e cardiovascolari).

Par. II: Oppiacei

Caratteristiche generali

Gli oppioidi esogeni sono derivati naturali di una pianta, il *PapaverSomniferum*, che produce lattice dall'incisione della capsula ed è l'unica varietà che produce oppioidi (tutti gli altri tipi di *Papaver* non producono oppioidi in misura significativa).

Esso cresce in determinate condizioni climatiche, caratterizzate da elevate temperature ed umidità, in particolare in Afghanistan (dove si stima vi sia il 95% della produzione mondiale di oppio: bottino alquanto ricco e causa di numerose guerre, ndr) e nel Triangolo d'oro (Birmania, Laos, Thailandia).

In queste zone, la capsula del papavero, per ottenere l'oppia va incisa all'alba, unico momento della giornata in cui sussistano le condizioni di umidità e temperatura che consentano al lattice di rapprendersi e diventare una secrezione brunastra, che viene poi raschiata e raggruppata nei pani di oppio. Questo lavoro, inoltre, data l'altezza della capsula, è generalmente svolto dai bambini.

Dal pane di oppio si ricavano poi gli alcaloidi:

- Alcaloidi con nucleo benzilisoquinolinico: papaverina, narcotina, narceina: hanno soltanto un blando effetto sedativo, ma non hanno un effetto narcotico, in quanto la parte identificata dai recettori oppioidi è l'anello
- Alcaloidi con nucleo fenantrenico: morfina, codeina, tetralina: danno un tipico effetto analgesico-narcotico perché vengono riconosciuti in maniera diversa dai recettori endogeni per gli oppiacei. La quantità di morfina presente nel pane di oppio è intorno al 10% con piccole quantità degli altri alcaloidi.

Oggi, tuttavia, il riscontro di sostanze oppioidi naturali come stupefacenti è alquanto diminuito, essendo largamente aumentato il consumo di sostanze sintetiche o semisintetiche, che possono avere una struttura chimica anche completamente diversa, ma che comunque si legano agli stessi recettori.

In definitivi, gli oppioidi ad attività analgesica possono essere:

- Naturali: morfina, codeina, tebaina
- Semisintetici: eroina, diidromorfina
- Sintetici: meperidina, metadone, buprenorfina> sono utilizzati nel trattamento analgesico di pazienti neoplastici

Caratteristiche generali dell'eroina

L'eroina da strada è raramente allo stato puro, ma più frequentemente è costituita da eroina in % variabile, sottoprodotti di origine o lavorazione, diluenti (zuccheri o polveri inerti), sostanze da taglio (procaina, caffeina, paracetamolo):

- Miscele: circolano pertanto miscele con diversa denominazione:
 - Eroina bianca (cinese): si presenta come polvere cristallina bianca. Quando si estrae completamente la morfina, si purifica e si acetila, si forma l'eroina bianca
 - Brown sugar (eroina scura): si presenta in forma granulare di colore avana. Quando si estraggono tutti gli alcaloidi dall'oppio, si acetila diversamente senza separare per via chimica solo la morfina, si ottiene l'eroina scura, nella quale son presenti non solo i derivati della morfina acetilata (monoacetilmorfina, eroina), ma anche tutti gli altri alcaloidi dell'oppio, ossia i cascami di lavorazione e le impurezze di origine. Questo sistema di produzione dell'eroina, pur se meno raffinato, è altamente indicativo delle vie di traffico della droga (la strada che segue l'eroina sarebbe rintracciabile risalendo dell'eroina più pura a quella meno pura)
 - Speedball: eroina + cocaina (+ tagli farmacologicamente attivi)
- Tipologie
 - Singole dosi efficaci tagliate con farmaci attivi (sostanze sedative come la procaina, caffeina attraverso tè in polvere) o con materiali inerti (talco, zuccheri vari, lattosio)
 - Ovulo: è una bustina contenente materiale stupefacente, impermeabile, avvolto in determinati strati di nastro adesivo in plastica. Il nastro adesivo deve essere molto lungo affinché passi, ingerito dai body-packer, le frontiere: c'è infatti il rischio, dato il pH gastrico acido o intestinale alcalino, che gli ovuli si aprano con morte istantanea del soggetto. Un ovulo contiene mediamente 5-7 g di polvere abbastanza dura, poco diluita, cercando di ricavare il massimo
- Chimica dell'eroina: l'eroina (3,6-diacetilmorfina) è un derivato semisintetica della morfina: più liposolubile della morfina, attraversa più facilmente e più rapidamente la BEE per la presenza dei due gruppo acetilici al posto dei due gruppo ossidrilici in posizioni 3 e 6. Anche la maggior tossicità dell'eroina rispetto alla morfina, misurata come DL_{50} , è correlata alla rapidità con la quale l'eroina attraversa la BEE: per via ev l'eroina è 2-3 volte più tossica della MAM e circa 7 volte della morfina. In sostanza, gli effetti di 10 mg di morfina sono raggiunti con 6 mg di eroina; inoltre, data la liposolubilità elevata, possono concentrarsi 15-20 mg di eroina in 1 ml:
- Preparazione dell'eroina: si scioglie la dose di eroina in 1 ml di acqua distillata, si pone in un cucchiaino, si riscalda con accendino (la temperatura elevata favorisce la solubilità) e si può aggiungere una goccia di limone o di acido citrico per abbassare il pH e favorire la solubilità. La dose così ottenuta può essere iniettata ev: se si volesse fare lo stesso con la morfina, occorrerebbe un flacone di 20 ml

Farmacodinamica

È bene ricordare come vi siano oppioidi endogeni (encefaline, endorfine, dinorfine), che, pur con una struttura diversa da quelli esogeni (sono polipeptidi) agiscono sugli stessi recettori.

Essi, infatti, sono secreti in maniera abbondante in condizioni di stress psico-fisico (sistema di difesa) ed hanno sostanzialmente un effetto narcotico-analgescico:

- Meccanismo d'azione
 - Inibizione adenilato-ciclastasi
 - Diminuzione cAMP
 - Modifica del potenziale di membrana
 - Inibizione della trasmissione dello stimolo doloroso
- Recettori: hanno azione su diversi recettori:
 - μ 1: analgesia sovrasspinale, motilità intestinale, euforia > processo iniziale di abuso di oppioidi
 - μ 2: depressione respiratoria e dipendenza
 - κ : analgesia, sedazione, miosi (segno tipico di intossicazione acuta)
 - δ : analgesia spinale
 - σ : disforia ed allucinazioni
 - NB: un elevato numero di recettori si trova anche nell'addome; infatti, consumatori cronici di oppioidi presentano, tipicamente, crampi addominali, stipsi, nausea, vomito.

Farmacocinetica

- Assunzione
 - Ev: pratica tipica, è stata in parte abbandonata per la diffusione di patologie infettive correlate allo scambio di siringhe; oggi è per lo più utilizzata per il costo minore
 - Inalazione di polveri (sniffing) o fumi (snorting): uso saltuario :l'assorbimento dell'eroina per via inalatoria ed il suo passaggio attraverso la mucosa rinofaringea, pur se rapidi, producono effetti farmacologici pari a circa il 10-20% di quelli legati all'assunzione ev
 - NB: per l'aumento dell'utilizzo di questa via non si riscontra più il tipico segno dell'agopuntura
 - Orale
- Metabolismo:
 - Rapida distribuzione a tessuti molto irrorati: polmone, rene, fegato
 - Rapida conversione (10-15 minuti) in monoacetilmorfina (6-MAM) e poi, più lentamente (4-6 ore), in morfina (e codeina): la prima (MAM) è individuabile nell'urina in funzione della frequenza di abuso, mentre la seconda (morfina) in relazione all'assunzione abituale e fino a 4-5 giorni
 - NB: la codeina è un metabolita minore dell'eroina, ma è un metabolita anche di altri oppioidi: pertanto, risulta fondamentale il rapporto codeina/morfina, che, se elevato, può indirizzare un riscontro positivo al test verso l'assunzione di farmaci a base di codeina (o di farmaci che hanno la codeina come metabolita) piuttosto che di eroina
 - NB: il 6-MAM, metabolita primario dell'eroina, è l'elemento cardine per la diagnosi da dipendenza da eroina. La ricerca della sostanza, tuttavia, si fa prevalentemente su matrici alternative (capelli, sudore, unghia, saliva): in tali matrici, organi di deposito del composto primario piuttosto che dei metaboliti, si troverà l'eroina piuttosto che la 6-MAM (e codeina nei casi di assunzione di farmaci a base di codeina)
 - Quota convertita a livello epatico con morfina glucuronata (coniugata): questa viene riespulsata con la bile, la quale darà informazioni circa la ritualità dell'uso (concentrazioni elevate di eroina nella bile per accumulo da abuso cronico)

- Escrezione urinaria nei consumatori abituali: l'urina dà informazioni sulla sostanza consumata negli ultimi 2-3 giorni e dipende dalla modalità di assunzione:
 - Dopo iniezione ev: 65% della dose somministrata
 - Dopo somministrazione per via nasale: 26%
 - Dopo inalazione del fumo: 14%
- Studio dell'uso pregresso: capello di almeno 8 cm: consente di fare una retrodatazione delle abitudini voluttuari degli ultimi 8-9 mesi (in quanto i capelli crescono al ritmo medio di 1 cm al mese)

Caratteristiche cliniche

- Segni clinici connessi all'abuso
 - Miosi
 - Depressione del respiro fino all'apnea con cianosi
 - Sintomi correlati: ipotensione e bradicardia, ipotermia, iporeflessia
 - Stupor o coma
 - Edema polmonare
 - Alterazione della funzionalità GI: spasmo pilorico, diminuzione della peristalsi, spasmo delle vie biliari
 - Alterazioni dell'accomodazione visiva e fotofobia
 - Perdita della sensibilità dolorifica
 - Assoluta incapacità di concentrazione mentale
 - Astenia agli arti inferiori
 - Perdita completa dell'istinti sessuale (nella donna anche alterazioni del ciclo ed amenorrea)
 - Sudorazione e tremori
- Caratteristiche della dipendenza
 - Psicica: si manifesta come una spinta prepotente a continuar a prender droga ed a procurarsela ad ogni costo
 - Fisica: si instaura rapidamente e facilmente ed aumenta con l'aumentare della dose
 - Tolleranza: richiede aumento della dose
- Fattori determinanti il narcotismo acuto (superamento della soglia di tolleranza)
 - Assunzione di dosi superiori al livello di tolleranza individuale (anche per cambio di fornitori, che forniscono dosi con quantità superiori di principio attivo)
 - Uso di sostanze ad elevata purezza
 - Poliabuso (altre droghe, alcol, BDZ): particolarmente pericoloso è l'utilizzo di lidocaina come sostanza da taglio
 - Overdose nei body-packer da rottura di ovuli
- Intossicazione acuta:
 - Sintomatologia: euforia, prurito cutaneo, miosi, sonnolenza, diminuzione della frequenza e dell'ampiezza del respiro, ipotensione, bradicardia, diminuzione della temperatura corporea: tale sintomatologia può evolvere in depressione respiratoria, apnea, coma e morte
 - Terapia:
 - Ventilazione del paziente in oblio respiratorio
 - Naloxone: la sua durata d'azione è inferiore a quella degli oppiacei (e quindi i sintomi possono ripresentarsi nel giro di poche ore); pertanto, si richiedono successive eventuali somministrazioni (> osservazione del paziente per 24 ore)
- Sintomi e segni della sindrome da astinenza
 - Midriasi
 - Tachicardia

- Alterazioni GI: nausea, vomito, diarrea, crampi addominali
- Sbadigli ed aumentata sudorazione
- Tremori, pallore e “pelle d’oca”
- Agitazione, insonnia
- Aumento del secreto della mucosa nasale
- Tosse
- Spasmi muscolari e dolori localizzati a dorso ed ossa
- Bramoso desiderio di assumere l’eroina

Diagnosi di morte acuta da narcotismo

- Criterio anamnestico-circostanziale-clinico: esame esterno del cadavere:
 - Sedi dei segni di agopuntura
 - In sedi classiche: pieghe del gomito, dorso della mano, dorso del piede
 - Sedi atipiche: vena peniena, giugulare, vene tra le dita dei piedi > molti soggetti evitano di pungere zone esposte
 - Ricerca della vitalità del segno di agopuntura (per ricercare se questo è l’ultimo o è pregresso): si fa un taglietto sulla cute, si aprono i lembi a cavallo dell’agopuntura e si ricercano tutti i segni tipici della vitalità della lesione (presenza del coagulo, vari gradi di evoluzione del coagulo sottocutaneo, etc.)
 - NB: studiare bene il criterio anamnestico, in quanto una puntura vitale potrebbe esser dovuta ad eventuali accessi ev messi in atto in ambulanza o al PS
 - Segni di indurimento della tunica venosa per lesioni vecchie: sono la prova di iniezioni ripetute sempre nelle stesse zone, dove si fanno permanenti segni cicatriziali
 - Tampone della mucosa nasale per vedere se la sostanza è stata inalata: spesso, tuttavia, il soggetto morto in acuto può avere un edema polmonare acuto, con stravasamento delle vie aeree superiori dell’edema polmonare con fuoriuscita di liquido sieroso dalla cavità nasale, che dilava quello presente sulla mucosa
- Criterio AP:
 - Edema polmonare acuto:
 - Il polmone crepita ed emette molta schiuma se compresso, con fuoriuscita di liquido sieroso molto abbondante
 - Lesioni a nido d’ape: sono cisti polmonari formatesi per cicatrizzazione intorno a residui inerti delle polveri introdotte attraverso il circuito ematico. Quando il soggetto inietta la polvere senza tampone per filtrare la soluzione, le parti inerti circolanti vanno a depositarsi negli alveoli polmonari; queste sostanze insolubili vengono poi incistate per un meccanismo di tipo infiammatorio
 - NB: questi sono segni di tossicodipendenza cronica
- Criterio polidistrettuale: campionamento di matrici biologiche tradizionali ed alternative: l’umor vitreo è la sostanza più utilizzata a seguito di rinvenimento di cadavere, in quanto, poiché sita in zona protetta, soffre meno di fenomeni putrefattivi
- Criterio chimico-tossicologico: prevede il prelievo di quanti più organi disponibili (liquido pericardico, umor vitreo, bile, urina, sangue, frammenti di organo) per verificare che il pattern di distribuzione del tossico sia suggestivo di narcotismo acuto
- NB: l’integrazione di questi criteri pone le basi per la valutazione corretta della causa di morte

Diagnosi di grado di dipendenza su vivente

È molto importante, soprattutto per stabilire se quel soggetto che abbia compiuto un reato era capace di intendere e di volere (non lo sono i dipendenti cronici) o se sia compatibile con regime carcerario.

Inoltre, è importante a fini lavorativi e militari (vedi dietro).

La circolare ministeriale 186/1990 (la cui non conoscenza implica responsabilità professionale) stabilisce 3 criteri:

- Clinico-anamnestico: raccoglie tutti gli eventuali episodi di ricovero o di prescrizione medica o di overdose che il soggetto ha avuto per stabilirne la storia clinica
- Della valutazione della sindrome d'astinenza: la normativa consente di procurare la sindrome d'astinenza con la somministrazione di un antagonista specifico (collirio a base di naloxone); in alternativa, si chiude il paziente in una stanza e si aspettano 10-12 ore fin quando la crisi di astinenza non insorge. Tuttavia, poiché i tempi di insorgenza della crisi di astinenza sono proporzionali al grado di tolleranza individuale e sono tipici per i diversi oppioidi, si preferisce usare l'antagonista specifico.
 - La crisi d'astinenza va valutata secondo la tabella di Vang, dove viene attribuito un punteggio ad ognuno di questi sintomi:
 - Midriasi
 - Tachicardia
 - Alterazioni funzionalità GI
 - Sbadigli ed aumentata salivazione
 - Tremore, pallore e pelle d'oca con orripilazione
 - Agitazione ed insonnia
 - Aumento del secreto della mucosa nasale
 - Tosse
 - Spasmi muscolari e dolori localizzati a dorso ed ossa
 - Risultati
 - 1-10: negativo
 - 11-20: astinenza media
 - > 20: astinenza conclamata
 - Razionale: si considerano segni obiettivabili e non mimabili (come potrebbe esserlo l'agitazione psicomotoria)
 - Tempi di insorgenza della crisi
 - Eroina: 8-12 ore
 - Morfina: maggiori
 - Metadone: lunghissimi
- Criterio chimico-tossicologico

Terapia del consumatore abituale di eroina

- Metadone: occupa gli stessi siti recettoriali, ma non dà grossa dipendenza e consente tempi di somministrazione modulabili in funzione del grado di tolleranza del soggetto. Dà una compliance positiva al soggetto, in quanto capace di sedare i sintomi dell'astinenza. Tuttavia, può esso stesso dare dipendenza
- Buprenorfina: si utilizza non solo la formulazione sublinguale sotto forma di perle (quella che si somministra a pazienti con dolore acuto cronica e pazienti oncologici), ma anche quella in compresse, che consentono un assorbimento ancor più dilazionato nel tempo (specie per formulazioni retard). Si possono fare anche 1-2 somministrazioni settimanali, evitando la permanenza nei centri.

Inoltre, dà minore dipendenza fisica e la sintomatologia astinenziale è blanda. Tuttavia, con l'utilizzo domiciliare di buprenorfina si corre il rischio di morte accidentale perché il soggetto se la somministra ev,

Par. III: Cocaina

Caratteristiche generali

L'etyroxylon coca è un arbusto di altezza variabile, di 2-5 m, con foglia ovale o lanceolata, verde scura, a margini lisci. Il principio attivo stupefacente è la cocaina, che può presentarsi come:

- Polvere bianca (coca cloridrato): schegge o palline bianco-sporco
 - Dosi nell'uso ricreazionale: 10-120 mg (consumatori abituali tollerano fino a 5 g/gg)
 - Consumatori compulsivi: 1-7 binches nelle 24 ore
 - Tipologia di abuso
 - Sniffing e snorling
 - Injection>stereoinjection: coca da un lato ed eroina dall'altro
- Cocaina base: di colore marrone chiaro
- Crack: la cocaina base libera, che si fuma causando una immediata sensazione orgasmica incontrollabile, seguita rapidamente dalla fase down di depressione e spossatezza marcate. Perciò provoca marcatissima dipendenza psichica
- Cocaina superspeed: più additiva delle amfetamine
- Crude coca paste: neurotossica poiché contiene residui di kerosene

Considerazioni farmacologiche

- Metabolismo
 - Via delle esterasi in plasma e fegato
 - Metabolita principale: benzoil-ecgonina> urine
 - Metaboliti secondari: ecgoninametilestere, ecgonina
 - Via della metilazione dell'azoto della cocaina (via secondaria) >norcocaina
- Farmacodinamica: l'azione stimolante è indotta dal blocco della riassunzione di alcuni neurotrasmettitori
 - Quando le molecole di neurotrasmettitore vengono liberate dalle vescicole, esse attraversano la fessura sinaptica e stimolano le cellule nervose successive. Una parte delle molecole viene ricaptata
 - In presenza di cocaina il reuptake non avviene perché bloccato e l'azione stimolante aumenta con l'aumento della concentrazione di tali mediatori nella fessura sinaptica

Considerazioni cliniche

- Effetti dell'uso cronico
 - Dipendenza psicologica
 - Dipendenza fisica assente o scarsa
 - Tolleranza inversa o sensibilizzazione comportamentale
 - Psicosi, depressione, impotenza
 - Polydrug use
 - Perdita del ritmo sonno/veglia
 - Allucinazioni
 - Violenza
 - Perdita di peso

- Infiammazione della mucosa nasale
- Perforazione del setto
- Patologie cardiache: cardiomiopatia dilatativa, ipertrofia cardiaca, aterosclerosi accelerata, miocarditi, necrosi cellulare
- Overdose
 - Rapidità d'insorgenza
 - Convulsioni tonico-cloniche
 - Arresto cardiaco per fibrillazione ventricolare
 - NB: il decesso per intossicazione acuta può esser scambiato per un attacco cardiaco; quindi, l'indagine tossicologica risulta fondamentale
 - Terapia
 - Ossigeno
 - ASA
 - Nitroglicerina
 - Eparina
 - B-bloccanti
- Strategie in tossicologia analitica
 - Screening su urina
 - Concentrazione di norma maggiori del sangue
 - Metaboliti: interpretazione addizionale
 - Metodi diretti: immunoassays
 - Metodi separativi
 - Dosaggi quantitativi su siero, plasma e sangue intero
 - Prelievo addizionato con NaF obbligatorio per prevenire la decomposizione della cocaina
 - Metodi separativi
 - Risultati quantitativi indispensabili per l'interpretazione tossicologica del caso
 - Misurabili quantità di droga > prova di assunzione recente
- Astinenza da cocaina (vedi meglio dopo)
 - Depressione
 - Ansietà
 - Stanchezza
 - Sonnolenza persistente
 - Sudorazione
 - Eccitazione
 - Paranoia o delirio di persecuzione
- Dipendenza psichica: si manifesta come sindrome d'astinenza psichica, che può comparire sia dopo un periodo prolungato di uso a dosaggi elevati che dopo qualche giorno di uso compulsivo. Il potere tossicomaniaco della cocaina è tale che durante un uso compulsivo un individuo può assumere fino a 30 g in 24 ore. Il quadro clinico della sindrome da astinenza viene distinto in 3 fasi:
 - I fase: crash (crollo): esaurimento psico-fisico per deplezione acuta di neurotrasmettitori (dopo uso ripetuto di cocaina ad alte dosi)
 - Quadro: ansia, agitazione, depressione, sonnolenza, intenso craving
 - Durata: da qualche ora a qualche giorno a seconda della durata e dell'intensità dell'uso
 - II fase: withdrawal (astinenza)
 - Quadro: apatia, abulia, ridotta risposta emotiva agli stimoli gratificanti con sindrome ed amotivazionale, moderato stato ansioso, modesta craving spesso associato a stimoli ambientali legati all'uso di cocaina (incontro di amici del "giro")

- Durata: se non si verifica una ricaduta nell'uso, la sintomatologia si riduce fino ad esaurirsi nel giro di qualche settimana
 - III fase: extinction: non si accompagna ad una sintomatologia caratteristica; l'individuo tende ad un completo reinserimento. Persiste, tuttavia, una particolare sensibilità verso le situazioni correlate all'uso di cocaina che possono indurre la ricomparsa del craving. La durata di questa fase è di mesi o anni
- Danni da abuso di cocaina
 - Quadro caratteristico: effetti euforici > disforia > psicosi paranoide > convulsioni > morte per arresto cardio respiratorio
 - Quadri specifici: la cocaina provoca vasocostrizione e si può arrivare fino alla necrosi delle mucose ed alla tipica perforazione del setto nasale
 - SNC
 - Alterazioni psichiche: sono dovuti all'inibizione della ricaptazione della DA ed alla sensibilizzazione dei recettori DA
 - Psicosi cocainica: è dose-dipendente
 - Sindrome euforica: euforia, aumento della funzione intellettuale, iperattività, insonnia, ipersessualità, aggressività
 - Sindrome disforica: ansia, pianto immotivato, apatia, malinconia, anoressia, insonnia, incapacità di concentrazione
 - Psicosi paranoide: delirio di persecuzione, allucinazioni (visive, uditive, olfattive), comportamento violento
 - Alterazioni neurologiche: tali effetti sono riconducibili all'effetto simpaticomimetico indiretto della cocaina
 - Emorragia subaracnoidea
 - Rottura di aneurismi basilari
 - Convulsioni ed ipertermia
 - Cardiovascolare:
 - Infarto miocardico
 - Effetti aritmogeni
 - Rottura dell'aorta ascendente
 - Rottura di aneurismi
 - Miocardite da cocaina con necrosi dei cardiomiociti
 - Fegato: necrosi epatica da radicali liberi: la cocaina può percorrere una via ossidativa minore: norcaina>norcainanitrossido (ad opera del CYP-450): quest'ultima può tossificarsi, mediante perdita di un elettrone, in un radicale libero, capace di causare deplezioni di glutatione, con necrosi epatica da lipoperossidazione
 - Altri
 - Bronchite cronica
 - Edema polmonare
 - Aumento del tono simpatico
 - Tachicardia
 - Ipertensione
 - Ipertermia
 - Midriasi
 - Iperglicemia
 - Aumento del metabolismo basale

- Vasocostrizione delle estremità
- Diminuita secrezione gastrica ed intestinale
- Rallentata peristalsi
- Azione anoressica
- Altre complicanze vascolari
 - GI: ischemia ed infarto mesenterico, perforazione GI, insufficienza epatica, infarto splenico
 - Respiratorio: edema polmonare, infarto
 - Genitale femminile: distacco placentare, gestosi, aborto spontaneo, alterazioni embrio-fetali
 - Genito-urinario: infarto renale o testicolare, mioglobinuria con insufficienza renale
 - Venoso: vasculiti, trombosi e tromboflebiti

Par. IV: Cannabis

Considerazioni generali

Cannabis sativa è una pianta erbacea, alta 1-3 m, con inflorescenza a spiga nella pianta femminile; il principio attivo è il Δ^9 -THC. Effetti soggettivi sono euforia, comunicabilità, nausea, palpitazioni, sonnolenza; dà, inoltre, una consistente dipendenza psichica.

A dosi > 100 mg dà forte agitazione d iperattività; a dosi > 200 mg effetto psicotossico con allucinazione.

Comunque, si hanno:

- Derivati della cannabis ad attività stupefacente (THC %)
 - Marijuana: 0,5-5%
 - Hashish: 5-12%
 - Olio di hashish: > 30%
- Segni e sintomi generali da abuso di cannabinoidi (hashish o marijuana)
 - Euforia associata a sensazione di benessere fisico e psichico
 - Diminuzione delle inibizioni, con aumento della socializzazione, della comunicabilità e della loquacità, con modificazioni del linguaggio
 - Alterata percezione del tempo e dello spazio, nonché delle percezioni
 - Riduzione della soglia di risposta a stimoli acustici e visivi
 - Alterazione dei processi di memorizzazione
 - Ansietà, aggressività, aumento dell'appetito
 - Pupille invariate
 - Aumento della frequenza cardiaca
 - Orofaringiti, bronchiti, asma
 - Vasi ciliari "iniettati di sangue"
 - Diminuzione della pressione arteriosa in ortostatismo
 - Aumento degli errori automobilistici
- Segni e sintomi specifici
 - Cardiovascolari:
 - Predisposizione all'angina ed all'infarto miocardico
 - Tachicardia
 - Aumento della richiesta miocardica di ossigeno e sua ridotta redistribuzione tissutale
 - Alterazioni della curva da carico del glucosio
 - Respiratori:

- Elevato rischio di BPCO e carcinoma polmonare per la presenza di cancerogeni derivati dalla combustione del materiale inalato e per la presenza di cancerogeni specifici, assenti nel fumo di tabacco
- Blebs pleuriche
- Genito-urinari
 - Aumento del rischio di malformazioni a carico dell'embrione
 - Riduzione della capacità spermatogenetica
- SNC
 - Perdita della memoria recente
 - Atrofia cerebrale
 - Smascheramento di psicosi preesistenti
 - Sindrome amotivazionale
- Endocrini
 - Ridotti livelli di testosterone, GH, LH e FSH
 - Ginecomastia
 - Incremento di cortisolo
- Immunitari
 - Depressione dell'immunità cellulo-mediata
- Oculari
 - Iperemia congiuntivale
 - Fotofobia
 - Riduzione dell'accomodazione
 - Riduzione della pressione endoculare
- NB: Il THC è dotato di lunga emivita, in quanto altamente lipofilo, con accumulo ubiquitario, soprattutto a livello splenico
- Intossicazione acuta da Cannabis: psicosi tossica
 - Stato ansioso fino all'attacco di panico: stato di paura, sensazione di morte imminente
 - Stato paranoideo: idee di riferimento, deliri di persecuzione
 - Allucinazioni ricorrenti
- Effetti antidolorifici
 - Mediati dai recettori CB1
 - Effetto antinocicettivo centrale
 - Innalzamento della soglia dolorifica sia a livello centrale (potenziamento del GABA ed inibizione del glutammato) che a livello spinale
 - Promozione del rilascio di oppioidi nel sistema discendente del controllo del dolore
 - Effetto sul dolore neuropatico
 - Mediati dai recettori CB3: effetto antinocicettivo periferico di tipo antinfiammatorio, mediato dall'inibizione del rilascio di sostanze algogene proinfiammatorie da parte delle cellule del sistema immunitario

Par. V: Altre sostanze

Amfetamine

Sono sostanze di sintesi con effetti stimolanti simili alla cocaina; inducono dipendenza e tolleranza inversa. Le complicanze legate all'uso sono simili a quelle indotte dalla cocaina.

L'ecstasy (o MDMA: metilendioossimetamfetamina) è una droga di sintesi empatogena o entactogena: il deficit di ST che si instaura a seguito dell'assunzione di ecstasy è responsabile delle depressione che segue l'effetto stimolante dell'ecstasy.

L'intossicazione acuta da ecstasy si manifesta con gli stessi sintomi del colpo di calore; gli effetti stimolanti pregiudicano la capacità di stimare i rischi connessi a determinati comportamenti (es. guida veloce).

Metaclorfenilpiperazina

È una molecola di sintesi appartenente alla classe delle piperazine, in grado di svolgere effetti sia antidepressivi che stimolanti.

Viene usata a scopo ricreativo (discoteche, rave party) ed ha effetti sul sistema ST (ansia, confusione, tremori, vomito, paura di perdere il controllo, ipersensibilità a luce e rumore).

Derivati del Khat

Il Khat ha come principi attivi catinone e catina, che hanno effetti simpaticomimetici di tipo amfetaminosimili.

Altri

- Ketamina: è un anestetico dissociativo per uso veterinario ed umano
 - Piccole dosi: dissociazione psichica, lieve analgesia
 - Dosi più elevate: allucinazioni "pre-morte", percezione di "entità disincarnate", visioni del futuro
 - Nella fase di risveglio
 - Eccitazione
 - Sogni vividi
 - Confusione mentale
 - Comportamento irrazionale
 - Aumento del tono della muscolatura scheletrica con comparsa di movimenti tonici e clonici
- LSD
 - Allucinazioni e visioni mistiche
 - Depersonalizzazione
 - Disintegrazione degli schemi spazio-temporali
 - Sensazione di separazione dal corpo
- Psilocybe: ipertermia, stato epilettico, disordini della percezione
- Peyote: mescalina

Par. VI: Avvelenamenti da altre sostanze

Avvelenamento da CO

È una delle forme più comuni di morte suicidaria o accidentale: difatti, nonostante la sostituzione del gas illuminante col metano, la relativa facilità di formazione del CO da ogni processo di combustione non consente di escludere il rischio di intossicazione.

Oggi, una significativa produzione di CO deriva dalla presenza di questo gas nei fumi di scarico dei motori a scoppio, costituendo di fatto un reale problema di inquinamento, con conseguenti fenomeni di intossicazione acuta e cronica.

Peraltro, il fumo di sigarette contiene, per il 3-6%, CO e ciò giustifica i livelli del 2-3% di carbossiemoglobina trovati nel sangue dei fumatori (normalmente sono minori dell'1%).

Il CO, infatti, si lega reversibilmente all'Hb, formando HbCO (carbossiemoglobina), ma con un legame 240 volte più forte di quello con l'ossigeno: pertanto, un'inalazione di una concentrazione relativamente bassa di gas può influenzare significativamente la capacità dell'ossigeno di legarsi all'Hb nei globuli rossi.

Di conseguenza, se la molecola di Hb è legata al CO, diminuisce l'ossigeno disponibile per i tessuti insieme alla pressione parziale dell'ossigeno e questa situazione causa ipossia dei tessuti.

Il CO si lega, oltre che all'Hb, alla mioglobina ed alla citocromoossidasi intracellulare che incrementa l'ipossia cellulare e dei tessuti.

Comunque, la saturazione del sangue in HbCO dipende, oltre che dal contenuto in CO nell'aria ambientale, dal tempo di esposizione e dalla ventilazione polmonare.

Numerosi fattori influenzano la saturazione del sangue in HbCO e bambini, sofferenti di malattie che stimolano il metabolismo basale, gli anemici e coloro che soffrono di disturbi CV sono più sensibili agli effetti tossici del CO.

Il monossido di carbonio attiva cyclaseguanilico, che produce GMP ciclico e ossido nitrico sintase, che fa NO, ma danneggia anche il metabolismo dell'energia mitocondriale e la funzione dei citocromi, necessarie per la disintossicazione. Il monossido di carbonio innesca anche uno stress vascolare ossidativo (per produzione di cellule endoteliane di NO e di perossinitrito) e perossidazione dei lipidi del cervello. Molto significativamente, il monossido di carbonio agisce come un neurotrasmettitore gassoso nella modulazione di molte funzioni critiche tra cui la frequenza della respirazione, del battito cardiaco, la vasodilatazione, l'apprendimento, la memoria e l'adattamento durevole agli stimoli sensoriali (es. odori).

Possono aversi:

- Avvelenamento acuto
 - Segni: sono il risultato dell'anossia di tutti i tessuti, ed in particolare di encefalo e miocardio, e si correlano alla carbossiemoglobinemia:
 - 0-10% : assenza di segni clinici
 - 11-20%: emicrania modesta, dispnea e rossore (per dilatazione dei capillari)
 - 21-30%: emicrania, pulsazioni alle tempie, debolezza, adinamia occasionale
 - 31-40%: emicrania, disturbi visivi, nausea, vomito, adinamia, collasso
 - 41-50%: collasso, sincope, aumento delle pulsazioni
 - 51-60%: sincope, coma, convulsioni
 - 61-70%: convulsioni intermittenti, depressione circolatoria e respiratoria, coma
 - 71-80%: polso debole, respiro irregolare, morte entro 2 ore
 - 81-90%: morte entro un'ora
 - > 90%: morte entro 30 minuti
 - Note fisiopatologiche
 - Emicrania: sarebbe il risultato di un edema cerebrale da vasodilatazione
 - Morte: deriva soprattutto da ischemia miocardica, che può causare irregolarità della pressione e del ritmo cardiaci
 - Evoluzione

- Morte
- Sopravvivenza: lo stato del paziente ritorna normale, anche se uno stato comatoso prolungatosi per più di 24 ore lascia segni irreversibili a carico del SNC
- Reperti post-mortem
 - Color rosso vivo (rosso ciliegia) delle ipostasi
 - Organi parenchimatosi e muscolatura di color rosa brillanti
 - Sangue di color rosso brillante
 - Polmoni distesi ed edematosi
 - Piccolissime emorragie sotto la pleura
 - Encefalo edematosa ed emorragico
- Diagnosi: determinazione della carbossiemoglobinemia: si ricorda che una concentrazione post-mortale di carbossiemoglobinemia elevata può formarsi anche in corpi sommersi in acqua per un periodo prolungato ed è dovuta all'azione di microrganismi presenti nell'acqua che causano la decomposizione anaerobica di mioglobina ed emoglobina
- Avvelenamento cronico: è una malattia relativa ai lavori che si svolgono in un ambiente contenente CO (garage, ambienti cittadini fortemente trafficati ed altri luoghi in cui la concentrazione di HbCO può superare il 3-5%).
 - Clinica: poiché l'avvelenamento cronico da bassi livelli di monossido di carbonio danneggia l'ossigenazione dei tessuti, qualsiasi organo può essere interessato, insieme al cervello, al cuore e ai polmoni poiché sono i più sensibili agli effetti del monossido di carbonio. I sintomi più comuni dell'avvelenamento cronico da monossido di carbonio sono in effetti gli stessi di quelli dell'avvelenamento acuto, salvo che possono variare notevolmente nel tempo siccome si acutizzano e diminuiscono in risposta alle esposizioni da monossido di carbonio, non solo esogene, ma anche in risposta a qualsiasi stimolo cronicamente stressante, poiché tutti questi stimoli producono HO-1 per rompere le proteine eme in monossido di carbonio. I sintomi più comuni sono:
 - 1. Cefalea
 - 2. Fatica, debolezza
 - 3. Dolori muscolari, crampi
 - 4. Nausea, vomito
 - 5. Disturbi allo stomaco, diarrea
 - 6. Confusione, perdita della memoria
 - 7. Vertigine, incoordinazione
 - 8. Dolore al torace, tachicardia
 - 9. Respiro difficile o superficiale
 - 10. Alterazioni dell'udito, della vista, dell'olfatto, del gusto o del tatto
 - NB: Siccome tutti questi sintomi sono comuni a così tanti disturbi, nessuno singolarmente è considerato diagnostico dell'avvelenamento da monossido di carbonio, ma il monossido di carbonio dovrebbe essere sospettato ogni volta che la maggioranza di questi sintomi sono riferiti insieme e nessuna altra causa è determinabile, specialmente se gli stessi sintomi sono riportati da più di un occupante dello spazio chiuso (edificio, veicolo, barca o aereo).
 - NB: E.A. Poe, che probabilmente aveva subito un'intossicazione da CO, dovuta all'illuminazione con lampade a petrolio, descrisse, in un celebre racconto, i 30 sintomi tipici
 - Diagnosi
 - Scansione SPECT del cervello (molto sensibile, ma molto costosa)

- Pressione parziale dell'ossigeno nel sangue venoso
- Presenza di CO nel respiro esalato
- Livelli di carbossiemoglobinemia: è forse il più comune mezzo di diagnosi, ma fornisce informazioni solo sulla quota legata > un suo valore basso o normale non può escludere l'esposizione cronica a bassi livelli di CO
- Terapia
 - Rimozione della vittima dall'ambiente contenente CO
 - Somministrazione di ossigeno
 - HbCO < 15%: aria fresca
 - HbCO > 15%: ossigeno puro (terapia estesa di ossigeno normobarico)
 - Hb CO > 40%: ossigeno iperbarico
 - Eliminazione dei movimenti: essi determinerebbe un aumento del lavoro muscolare e quindi la domanda di ossigeno, con ulteriore diminuzione della quota cerebrale di ossigeno
- Sindrome post-intervallare: si tratta di una patologia che interessa il sistema nervoso centrale e che si manifesta con sintomi di tipo neuropsichico a distanza di 4-5 giorni, 1-2 mesi o più dall'evento lesivo. Le statistiche consentono di affermare che tale complicanza, di per sé rara, interessa più frequentemente quei soggetti che non hanno eseguito ossigenoterapia iperbarica dopo intossicazione da monossido di carbonio. Comunque, sintomi più frequenti sono: cefalea, difficoltà di concentrazione, turbe della memoria recente, difficoltà di apprendimento, alterazione della personalità, demenza, segni extrapiramidali.
 - Patogenesi: vi sarebbe delle alterazioni lipoperossidaciche (con conseguenti fenomeni disimmunitari) a carico della proteina di base della mielina, cui conseguirebbe reazioni infiammatorie ed edematose a carico del SNC

Intossicazione da alcol metilico

- Caratteristiche generali del metanolo
 - Punto di ebollizione a 60°C
 - Infiammabilità
 - Buona solubilità in acqua
 - Uso industriale come solvente organico e nella produzione di pitture e plastiche per uso di laboratorio
 - Assorbimento attraverso cute e vie aeree (tipica delle intossicazioni acute), ma anche orale (assunzione accidentale per scambio con etanolo)
- Intossicazione acuta
 - Clinica
 - 6-24 ore dopo: emicrania, nausea, vomito, fatica, vertigine, diplopie
 - In seguito: dolori addominali, disturbi visivi, salivazione, delirio, incoscienza, coma e morte
 - Patogenesi: un'acidosi pronunciata è la manifestazione dovuta ai metaboliti del metanolo. Il metanolo è ossidato dall'alcol deidrogenasi a velocità 9 volte inferiore rispetto all'etanolo, con formazione di formaldeide. La formaldeide viene poi ossigenata ad acido formico, con azione inibitoria sulla citocromo ossidasi. L'acido formico è responsabile, in ultima analisi, dello sviluppo di acidosi e la sua concentrazione è proporzionale alla quota di metanolo assunta. La presenza di acido formico nell'urina > 70 mg/24 ore conferma la diagnosi di avvelenamento. Comunque, l'effetto inibitorio dell'acido formico sulla citocromo ossidasi ritarda il danno; anche per ciò che riguarda danno visivo, degenerazione di retina e del nervo ottico, il processo è lento (anche in mesi)

- Reperti autoptici: non sono caratteristici
 - Organi edematosi ed odore di alcol in caso di assunzione di una grossa quantità
 - Possibili piccole emorragie subaracnoidee e subpleuriche
- Trattamento
 - Etanolo: per i suoi effetti competitivi impegna l'ADH, riducendo la formazione di metaboliti attivi del metanolo
 - Trattamento dell'acidosi
 - Rimozione dei metaboliti per emodialisi

Par. VII: Alcolismo

Caratteristiche generali

Per alcolismo si intende uno stato di intossicazione, acuta o cronica, determinata dall'abuso di bevande alcoliche. L'intossicazione acuta può variare da una condizione di euforia o di ebbrezza alcolica sino alla vera e propria ubriacatura: le manifestazioni cliniche, in tali casi, pur variamente intense, sono generalmente di durata transitoria, a meno che non si tratti di veri e propri avvelenamenti mortali da alcol, per la verità piuttosto rari.

L'intossicazione cronica si manifesta, invece, con un lento, ma progressivo degrado fisico e psichico dell'assuntore, correlato ad uno stato di dipendenza fisica e psichica dell'alcol (sindrome da dipendenza alcolica: SDA).

Le manifestazioni cliniche fondamentali dell'alcolismo cronico ricalcano quelle proprie di qualsiasi altro stato di tossicodipendenza:

- Craving: desiderio invincibile dell'alcol (furorbibendi): la persona ricorre a qualsiasi mezzo per procurarsi da bere
- Addiction: tolleranza alcolica: consiste nella necessità di aumentare progressivamente la dose di alcol per raggiungere l'effetto desiderato
- Obligation: dipendenza, prima psichica e poi fisica nei confronti dell'alcol
- Comparsa della crisi d'astinenza nel caso di brusca sospensione dell'assunzione cronica di alcol
- Comparsa di disturbi comportamentali con effetti nocivi non solo per l'assuntore, ma anche per la collettività
- NB: la dipendenza da alcol trova le sue principali motivazioni a livello psicologico, familiare e sociale: in tal senso, l'abuso di alcol rappresenterebbe uno dei disturbi comportamentali, sebbene il più evidente, dell'organizzazione nevrotica della personalità del paziente

Bevande alcoliche

Per bevanda alcolica si intende ogni prodotto contenente alcol alimentare con gradazione superiore a 1,2 ° di alcol e per bevanda superalcolica ogni bevanda con gradazione alcoli superiore al 21% di alcol in volume:

- Fermentate
 - Vino: prodotto che si ottiene dalla fermentazione alcolica totale o parziale del mosto di uva fresca (da parte dei saccaromiceti), con gradazione alcolica minima non inferiore all'8%
 - Birra: si ricava dalla fermentazione del malto d'orzo
 - Normale: 3%
 - Doppio malto: > 5%
 - Sidro: è ottenuto dalla fermentazione del mosto di mele ed ha un contenuto alcolico sino al 7%
 - Idromele: è ottenuto dalla fermentazione del miele ed ha un contenuto di alcol fino al 5%

- Distillate (acqueviti): sono ottenute per distillazione dei mosti fermentati di frutta o cereali diversi. Hanno un elevato contenuto alcolico, generalmente superiore al 40%
 - Acquavite
 - Brandy
 - Cognac
 - Gin
 - Grappa
 - Rum
 - Vodka
 - Whiskey
- Liqueuriose: sono ottenute aggiungendo zucchero a distillati di frutta o di erbe (limoncello), hanno un contenuto alcolica fra 25 e 50%

Intossicazione acuta da alcol

Può verificarsi sia per ingestione di bevande alcoliche sia per inalazione di vapori di etanolo (specie per motivi professionali; ma anche per motivi ricreativi, come il narghilè, ndr). La più frequente via di assunzione dell'alcol, comunque, è quella gastrica: l'assorbimento attraverso il tubo GI raggiunge il massimo della concentrazione ematica in appena 5-10 minuti se l'individuo è a stomaco vuoto, in 40 minuti se a stomaco pieno:

- Farmacocinetica
 - Assorbimento: può variare secondo:
 - Quantità di alcol ingerita
 - Grado di concentrazione alcolica della bevanda assunta
 - Stato della mucosa gastrica: assorbimento maggiore in caso di mucosa infiammata o lesa
 - Tipo di sostanza ingerita in precedenza (glucidi, lipidi, proteine)
 - Eventuale concomitante alterazione febbrile
 - Stress o affaticamento
 - Condizioni climatico-ambientali
 - Metabolismo: per il 90% l'alcol è metabolizzato a livello dei mitocondri delle cellule epatiche (ma anche intestinali), grazie all'enzima alcoldeidrogenasi (ADH). In realtà, esistono 3 vie cataboliche.
 - Via principale ADH (90%): ha come prodotto principale l'acetaldeide, che può danneggiare gli epatociti
 - NB: tale via dipende molto dall' "esperienza", ossia in un soggetto abituato a bere molto alcol è più attiva (consentendo, dunque, di ingerire più alcol con minori effetti collaterali) e viceversa in un soggetto che non beve quasi mai, dal sesso, dall'età e dal peso
 - NB: tale importante via catabolica (primo passaggio) viene bypassata in larga parte nei caso di assunzione per inalazione
 - Via MEOS (microsomaletanoloxidizing system) (8%): aumenta in caso di sovraccarico di alcol
 - Via dellacatalasi (2%)
 - Eliminazione
 - Demolizione epatica (in gran parte) > passaggio, attraverso la bile, nell'intestino > eliminazione fecale
 - Renale senza subire modificazione chimiche
 - Polmonare

- Cutanea
- Ingestione di alcol e curva alcolemica: questa è caratterizzata da una relativa rapida parte ascendente, corrispondente alla fase di assorbimento post-ingestione, e da una lenta parte discendente, corrispondente alla fase di degradazione. In sostanza, dopo l'ingestione la concentrazione di alcol nel sangue cresce rapidamente, ma il successivo ritorno a valori normali avviene lentamente. Ne consegue un pericolo mortale legata all'ingestione troppo rapida di elevate quantità di alcol: la lentezza della fase di degradazione rende conto del pericoloso fenomeno di accumulo, sino al raggiungimento della fase tossica mortale.
- Meccanismo d'azione dell'alcol: l'alcol è un depressore del SNC, tramite azione sul sistema GABAergico (specie quindi in associazione con altre sostanze con quest'effetto). La stimolazione che si avverte dopo l'assunzione di alcol è legata all'inibizione di centri inibitori
- Manifestazioni cliniche: dipendono dalla quantità assunta e dall'assorbimento
 - Concentrazioni ematiche di 0,2 mg/dL: socievolezza, espansività, rossore al volto, aumento della secrezione gastrica, errori alla guida
 - Concentrazioni ematiche 0,5-0,8 mg/dL: diminuzione dei freni inibitori, deficit delle capacità prestazionali (anche sessuali) e visive con restringimento del campo visivo. Tali concentrazioni, in media, si raggiungono con:
 - 4-5 bicchieri di vino
 - 6-7 boccali di birra
 - 4-5 bicchierini di superalcolici
 - Concentrazioni ematiche 0,8-1,2 mg/dL: azione depressiva sui centri motori con perdita dell'autocontrollo, disturbi dell'equilibrio, movimenti grossolani, insicurezza nella deambulazione (e talora nella stessa stazione eretta); deficit delle prestazioni intellettuali, riduzione dei tempi di reazione, torpore psichico, sonnolenza, sopore; cefalea, nausea, malessere generale al risveglio
 - Concentrazioni 1,2-2 mg/dL: stato di evidente ubriachezza con incoordinazione motoria, atassia ed agrafia
 - Concentrazioni > 2 mg/dL: stupor, coma, morte per paralisi dei centri respiratori e vasoparalisi
- Reperti AP: la morte si manifesta per l'azione depressiva sulla SR del tronco con collasso cardiocircolatorio ed insufficienza respiratoria:
 - Alterazioni cerebrali
 - Edema della sostanza bianca
 - Marcata congestione vasale
 - Fini emorragie del parenchima
 - Degenerazione delle cellule corticali
 - Dilatazioni dei capillari delle leptomeningi e dei plessi corioidei
 - Atrofia cerebrale diffusa

Alte manifestazioni

- Ebbrezza patologica: si verifica quando in un certo individuo esiste un'anomala reattività all'alcol, cosicché esso si intossichi anche con dosi minime. L'esordio è generalmente brusco con agitazione psicomotoria e disturbi della stato di coscienza
- Intossicazione cronica
 - Reperti somatici
 - Epatopatia alcolica sino alla cirrosi epatica (con evoluzione verso il carcinoma epatico)
 - Gastrite cronica

- Pancreatite cronica
- Miocardiopatia tossica
- Alterazioni endocrine: amenorrea, ipotrofia dei testicoli
- Alterazioni metaboliche: sindromi pellagroidi
- Encefalopatia porto-sistemica: è dovuta ad uno shunt porta-cava, per cui una parte del sangue del sistema portale passa direttamente nel sistema cavale, con quadro di iperammonemia, cui è legata l'insorgenza di coma profondo e morte. Segni tipici sono:
 - Foetorhepaticus: dovuto all'eliminazione respiratoria di un derivato della metionina
 - Flappingtremor: tremore di posizione, lento e ad ampie scosse
- Reperti neurologici
 - Polinevrite alcolica
 - Deficit sensoriali
 - Disturbi della visione
 - Tremori
 - Crampi muscolari
 - Alterazioni dei riflessi
 - Incertezza nella deambulazione e nel mantenimento della stazione eretta
 - Incertezza nella coordinazione motoria
- Markers
 - Alcolemia diretta: etanolo ematico
 - > 50 mg/dL: ebbrezza alcolica
 - > 100: ubriachezza
 - > 150: intossicazione cronica
 - Alcolemia indiretta: etilometro
 - Alcoluria
 - Markers di danno epatico
- Reperti AP
 - Miopatia acuta alcolica: si verifica nell'alcolista cronica per intossicazione acuta
 - Epatite cronica e cirrosi alcolica
 - Pancreatite cronica
 - Gastrite cronica ed ulcere
- **Sindrome fetale alcolica:** se la donna assume alcolici durante la gravidanza, questi potranno superare la barriera fetoplacentare ed essere immessi nella circolazione fetoplacentare, con gravi effetti tossici sul normale sviluppo del nascituro (epatociti fetali incapaci di contrastare l'insulto alcolico) ed azione teratogena. L'azione dell'alcol può quindi dare un quadro clinico tipico:
 - Alterazioni del setto interventricolare
 - Anomalie dei grossi vasi
 - Tetralogia di Fallot
 - Ritardo mentale: è l'aspetto più rilevante e costante
 - Disturbi della motricità fine
 - Palatoschisi
 - Anomalie dei genitali esterni

Sindromi psichiatriche da dipendenza alcolica

- Alterazione organica della personalità (pseudo-psicopatia alcolica): compromissione dei poteri intellettivi e volitivi, declassamento sociale
- Delirium tremens: è dovuto all'astinenza da alcol
 - Allucinazioni a contenuto terrifico > comportamenti criminogeni
 - Zoopsie e microzoopsie: i malati vedono sul proprio corpo mostri, animali o insetti immondi
 - Disorientamento spaziale
 - Grave episodio di tremore: crisi epilettica simile allo stato di grande male con insonnia ostinata (che recede con un sonno profondo per 2-3 giorni)
- Psicosi di Korsakow: è caratterizzata da una sindrome amnestica con incapacità di ricordare le esperienze recenti, disorientamento temporale e confabulazione; il soggetto, infatti, riempie le proprie lacune mnestiche con proprie invenzioni o racconti fantastici
- Allucinosi alcolica: allucinazioni prevalentemente uditive
- Sindrome di Wernicke: è caratterizzata dall'associazione di:
 - Oftalmoplegia
 - Atassia
 - Disturbi mentali di tipo onirico-confusionali
- Demenza alcolica
- Paranoia alcolica: soprattutto delirio di gelosia
- Malattia di Marchiafava-Bignami: encefalopatia da carenza di B1

Sindrome d'astinenza

La brusca sospensione dell'assunzione di alcol provoca la comparsa di gravi sintomi di astinenza nell'alcolista cronico consistenti in:

- Tremori grossolani a carico della lingua e dell'estremità distale degli arti superiori
- Ansia ed angoscia
- Insonnia
- Convulsioni
- Stato confusionale
- Ipertensione arteriosa
- Allucinazioni uditive e visive nelle forme più gravi

Dipendenza

- Tolleranza
- Addiction
- Craving
- Occupazione di gran parte della giornata ed interruzione delle attività lavorative e sociali

Abuso alcolico secondo il DSM-IV

- Caratteristiche
 - Ricorrenti e significative conseguenze avverse
 - Problemi sociali
- Modalità d'abuso
 - Assunzione quotidiana di notevoli dosi di alcol
 - Abitudine a bere forti dosi di alcol in alcune occasioni, come nei fine settimana
 - Periodi di sobrietà intervallati da cicli di assunzione smodata di alcol con periodi di intossicazione