

Analyse van een patiënt met intoxicatie: valkuilen

Godelieve J. de Bree, Madelon H. Butterhoff-Terlingen, Eric H.J. Vermeer, Marco Treskes, Paul D. van der Linden en Thomas A. Ruys

'Not everything that counts can be counted, and not everything that can be counted counts' [Niet alles wat ertoe doet, kan worden geteld en niet alles wat kan worden geteld, doet ertoe]

Albert Einstein

Dames en Heren,

Een intoxicatie met acetylsalicylzuur of met antivriescijde komt niet zo vaak voor en blijft daardoor een uitdaging voor de clinicus. Hoe stel je snel genoeg de juiste diagnose en maak je de keuze voor de juiste behandeling? In deze les bespreken we vier valkuilen aan de hand van twee geïntoxiceerde patiënten.

Patiënt A was een 39-jarige man met blanco voorgeschiedenis, die werd opgenomen vanwege een intoxicatie met acetylsalicylzuur. Ongeveer 12 h vóór opname zou hij 96 tabletten acetylsalicylzuur à 500 mg hebben ingenomen. Op de Spoedeisende Hulp zagen we een adequaat reagerende man die zich na enige tijd onrustig en agressief begon te gedragen. Bij lichamelijk onderzoek viel op dat hij transpireerde, licht tachypnoïsch was (ademfrequentie: 22/min) en tachycard (110/min). De bloeddruk (110/90 mmHg) en de lichaamstemperatuur (36,9°C) waren niet-afwijkend. Het geschatte gewicht van patiënt was 80 kg. Laboratoriumonderzoek toonde een geïsoleerde respiratoire alkalose (tabel 1).

12 h na de inname was de eerst gemeten salicylzuurconcentratie in plasma zeer hoog (1040 mg/l), passend bij een zeer ernstige intoxicatie. De topspiegel was mogelijk nog hoger. Patiënt kreeg geen geactiveerde kool of bicarbonaat. Bij opname op de intensive care werd hemodialyse overwogen, maar hiermee werd gewacht omdat het klinisch beeld leek mee te vallen. Vanwege onrust werd patiënt licht gesedeerd. Hij bleef tachypnoïsch (26/min), maar verder stabiel. De plasma-pH daalde geleidelijk en was 24 h na de intoxicatie genormaliseerd. De salicylzuurspiegels waren dalende (zie tabel 1). Echter, 32 h na de intoxicatie was patiënt niet meer wekbaar. Zijn klinische conditie verslechterde in korte tijd, met respiratoire uitputting, hoge koorts, longoedeem, nierfalen en een acidose(?). Patiënt werd geïntubeerd, beademd en voorbereid voor spoeddialyse. Nog vóór de hemodialyse kon plaatsvinden, daalde plotseling de bloeddruk en overleed de patiënt onder het beeld van een cardiovasculaire colaps.

Tergooiziekenhuizen, Hilversum.

*Afd. Intensive Care: dr. G.J. de Bree,
arts-assistent in opleiding tot internist;
drs. T.A. Ruys, internist-intensivist.*

*Afd. Klinische Farmacie: drs. M.H. Butterhoff-
Terlingen, ziekenhuisapotheker in opleiding;*

*dr. P.D. van der Linden,
ziekenhuisapotheker en epidemioloog.*

*Afd. Klinische Chemie en Hematologie:
dr. E.H.J. Vermeer en dr. M. Treskes,
klinisch chemici.*

*Contactpersoon: drs. T.A. Ruys
(truys@tergooiziekenhuizen.nl).*

TABEL 1 Laboratoriumuitslagen bij patiënt A

bepaling	referentiewaarde	uren na opname*									
		0	+1	+4,5	+6,5	+9	+13,5	+17,5	+19	+20	+23
kreatinine	70-115 µmol/l	107		134			176	182			191
kalium	3,8-4,8 mmol/l	4,4		4,0		3,5	3,4	2,9			3,6
glucose	3,3-7,8 mmol/l	7,3		6,8		6,6	5,8	6,1			7,1
pH arterieel	7,36-7,44	7,54		7,47		7,46	7,41	7,41		7,27	7,24
Pco ₂	4,6-6,1 kPa	4,1		4,2		3,7	4,3	4,2		6,4	7,1
HCO ₃ ⁻	23,0-27,0 mmol/l	25,8		23,0		19,7	20,1	19,3		21,1	21,9
aniongap	10-14 mmol/l	17		20		21	23	17		15	15
salicylzuur	0 mg/l	1040				810					590
pH urine			> 9		8,5				5,5		
ketonen in urinet			geen		4+				4+		

* De intoxicatie vond 12 h eerder plaats.

† Gemeten met een teststrip: 4+ = veel ketonlichamen.

Patiënt B was een 60-jarige vrouw die 's nachts werd doorverwezen vanwege een sterk verlaagd bewustzijn. Haar voorgeschiedenis vermeldde een depressieve stoornis en alcoholverslaving. Haar echtgenoot vertelde dat zij 's avonds toenemend slaperig en slap was geworden en sinds een paar uur niet meer wakker was. Een week eerder ontdekte hij dat zij slokjes spiritus had gedronken (de meest gebruikte spiritus bevat 85% ethanol en 3% methanol). Patiënte gebruikte geen medicatie. Bij lichamelijk onderzoek zagen we een comateuze vrouw

(E1M1V1) zonder alcohol-foetor. Zij had kussmaulademhaling (24/min), de bloeddruk was 215/110 mmHg, de hartfrequentie 68/min, regulair, de temperatuur 36,3°C en het lichaamsgewicht 65 kg. Overig lichamelijk onderzoek bracht geen afwijkingen aan het licht, evenals het ecg, de thoraxfoto en CT-scans van de hersenen. Cito-bloedonderzoek toonde een ernstige metabole acidose met verhoogde aniongap van 32 mmol (tabel 2) (zie kader Uitleg). Ethanol was niet aantoonbaar in het bloed (< 100 mg/l).

De werkdiagnose was 'intoxicatie met een toxisch alcohol', dat wil zeggen met ethyleenglycol of methanol. Patiënte werd geïntubeerd en 2 h na de eerste presentatie werd gestart met intraveneus ethanol (als antidotum om alcoholdehydrogenase te blokkeren; zie verder). In afwachting van de analyse op een toxisch alcohol bleek dat de lactaatconcentratie opvallend hoog was (17 mmol/l). Er ontstond onzekerheid over de werkdiagnose omdat een sterk verhoogde lactaatwaarde niet past bij een intoxicatie met ethyleenglycol of methanol. Ook klinisch waren er geen aanknopingspunten voor een ernstige lactaatacidose, zoals sepsis of diabetische ketoacidose. Om ondertussen een intoxicatie met een toxisch alcohol waarschijnlijker te maken, werden de plasmaosmolaliteit en de osmolgap bepaald. Onderzoek toonde een sterk verhoogde osmolgap (40 mosm/kg) in relatie tot de berekende osmolaliteit, die normaal gesproken < 10 mosm/kg bedraagt (zie kader Uitleg). Deze bevinding steunde de werkdiagnose 'intoxicatie met een toxisch alcohol' en daarom werd de empirische behandeling gehandhaafd.

Ongeveer 3 h na presentatie was ethyleenglycol in het bloed aantoonbaar (1300 mg/l), maar methanol niet. Na

TABEL 2 Laboratoriumuitslagen van patiënt B

	patiënt B	referentiewaarden
arteriele bloedgasanalyse		
pH	7,03	7,36-7,44
Pco ₂	1,6	4,6-6,1 kPa
HCO ₃ ⁻	3,1	23,0-27,0 mmol/l
Po ₂	19	10,0-13,5 kPa
kalium	4,4	3,8-4,8 mmol/l
natrium	143	137-144 mmol/l
kreatinine	72	70-115 µmol/l
ureum	4,3	0,0-6,7 mmol/l
calcium	2,38	2,25-2,60 mmol/l
albumine	48	36,0-50,0 g/l
chloride	108	97-105 mmol/l
glucose	9,3	3,3-7,8 mmol/l
lactaat	17	0,6-2,5 mmol/l
ethanol	< 100	0 mg/l
aniongap	32	10-14 mmol/l
gemeten osmolaliteit	340	mosmol/kg
osmolgap	40	< 10 mosmol/kg

4 h hemodialyse was de ethyleenglycolspiegel sterk gedaald en werd de behandeling gestaakt. Er ontstond echter toch een nierinsufficiëntie waarvoor tijdelijk niervervangende behandeling noodzakelijk was, met continue venoveneuze hemofiltratie (CVVH).

BESCHOUWING

SALICYLZUUR-INTOXICATIE (PATIËNT A)

De ernstige intoxicatie met acetylsalicylzuur kon bij patiënt A snel gediagnosticeerd worden aangezien hij een zeer hoge salicylzuurspiegel bleek te hebben, waaraan hij uiteindelijk overleed. Echter, waarom werd pas na 24 h besloten deze patiënt te hemodialyseren?

Valkuil: onderschatting van de ernst Tussen de hoeveelheid ingenomen acetylsalicylzuur, de salicylzuurplasmaconcentratie en de toxiciteit bestaat een grove correlatie, zoals weergegeven in tabel 3.¹

Het klinisch beeld in combinatie met bloedgasanalyse (uitslag: wel of geen metabole acidose) is een goed hulpmiddel bij de beoordeling van de ernst van een intoxicatie. Op grond van de klinische beoordeling werd de intoxicatie als mild tot matig ernstig beoordeeld en leek het op grond hiervan gerechtvaardigd niet of nog niet te hemodialyseren. Dit was een onjuiste beslissing. Wij hadden ons twee dingen niet gerealiseerd.

Ten eerste wordt in de handboeken en richtlijnen aangeraden om bij salicylzuurconcentraties > 1000 mg/l te hemodialyseren, ongeacht de klinische bevindingen (tabel 4).² Goede studies naar een afkappunt waarboven gehemodialyseerd moet worden, ontbreken. Wel is

TABEL 3 Salicylaatintoxicatie met toxicokinetiek en klinische kenmerken

ernst van de intoxicatie	ingenomen hoeveelheid	plasmaconcentratie	kliniek
mild	> 150 mg/kg	300-600 mg/l	lethargie misselijkheid braken tinnitus duizeligheid
matig	> 250 mg/kg	600-800 mg/l	tachypneu verhoogde temperatuur transpireren dehydratie ataxie
ernstig	> 500 mg/kg	> 800 mg/l	hypotensie metabole acidose nierfalen coma convulsies

TABEL 4 Indicatie voor hemodialyse bij een salicylzuurintoxicatie

nierinsufficiëntie
hartfalen
longoedeem
toenemende neurotoxiciteit
aanhoudende verslechtering van vitale kenmerken
ernstige zuur-base- of elektrolytstoornissen, ondanks goede behandeling
leverfunctiestoornis met coagulopathie
plasmaconcentratie van salicylaat (acute intoxicatie) > 1000 mg/l ondanks afwezigheid van bovenstaande verschijnselen

bekend dat het laat diagnosticeren of behandelen van een ernstige salicylzuurintoxicatie geassocieerd is met een aanzienlijke mortaliteit (15%). Veel lagere mortaliteit wordt gevonden bij vroege herkenning en behandeling van een ernstige intoxicatie.³ Wij hadden hier beter het zekere voor het onzekere kunnen nemen.

Ten tweede werd de opvallende gedragsverandering op de SEH niet herkend als teken van toenemende neurotoxiciteit door salicylzuur, wat ook een indicatie voor hemodialyse indicatie is.³

Valkuil: onjuiste interpretatie van laboratoriumuitlagen Onze patiënt werd op de IC geobserveerd en leek met intraveneuze vochttoediening klinisch stabiel. Veel klinische symptomen van een salicylzuurintoxicatie zijn direct te herleiden tot de mitochondriale toxiciteit en berusten op een verstoring van de oxidatieve fosforylering in de mitochondriën. Vanwege anaërobe metabolisering zal de lactaatspiegel stijgen.^{2,4} De aanwezigheid van het salicylzuur zelf draagt waarschijnlijk beperkt bij aan de metabole lactatacidose die zal ontstaan. Kenmerkend voor een salicylzuurintoxicatie is dat een gemengde zuur-basestoornis ontstaat vanwege de eveneens optredende respiratoire alkalose door directe stimulatie van salicylzuur op het ademhalingscentrum en daardoor hyperventilatie.^{2,4} Let wel: afhankelijk van de stoornis die het meest op de voorgrond staat, kan de pH bij een gemengde zuur-basestoornis verhoogd, verlaagd of normaal zijn. Dit was goed te zien bij onze patiënt, die zich presenteerde met een respiratoire alkalose (pH: 7,54) maar geleidelijk ook een metabole acidose ontwikkelde, hetgeen bleek uit een dalende bicarbonaatconcentratie, een oplopende aniongap en de zuur wordende urine (zie tabel 1). De toenemende metabole acidose werd eerst niet opgemerkt en een normaliserende pH werd abusievelijk geïnterpreteerd als een gunstig beloop van een salicylzuurintoxicatie.

De salicylzuurconcentratie in plasma werd vervolgd (zie tabel 1). Stijgende concentraties passen bij aanhoudende resorptie vanuit het maagdarmkanaal, maar het leek ons

UITLEG

- De aniongap en de osmolgap zijn nuttige maten bij het beoordelen van een intoxicatie.¹¹
- **Aniongap** Het totaal van anionen en kationen in het lichaam houdt elkaar in evenwicht (elektrisch neutraal). Na^+ vertegenwoordigt circa 90% van alle kationen en $\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-$ circa 80% van alle anionen in het lichaam. Het verschil tussen die 90% en 80% ontstaat door ongemeten anionen: de aniongap. Die bedraagt gewoonlijk 8-12 mmol/l. De gap bestaat dus in werkelijkheid niet, maar is een handige maat om vast te stellen of er bij een intoxicatie bijvoorbeeld anionen (HCO_3^-) worden weggevangen door zuren (acidose). Dan neemt de gap namelijk toe.
- **Osmolgap** De osmolgap is het verschil tussen de gemeten osmolaliteit van het bloed (referentiewaarde: 275-300 mosmol/kg) en de berekende osmolaliteit. Bij de berekende osmolaliteit gaat men uit van de belangrijkste stoffen die bijdragen aan de osmolaliteit: natrium, glucose en ureum, met de formule: $2 \times [\text{Na}^+] + [\text{ureum}] + [\text{glucose}]$. Maar doordat niet alle osmotisch actieve stoffen in de berekening worden betrokken, is de berekende osmolaliteit lager dan de gemeten osmolaliteit. Het verschil is de osmolgap; die bedraagt gewoonlijk < 10 mosmol/kg. Bij een intoxicatie met een alcohol neemt de osmolgap toe, want het alcohol draagt wel bij aan de gemeten osmolaliteit, maar niet aan de berekende.

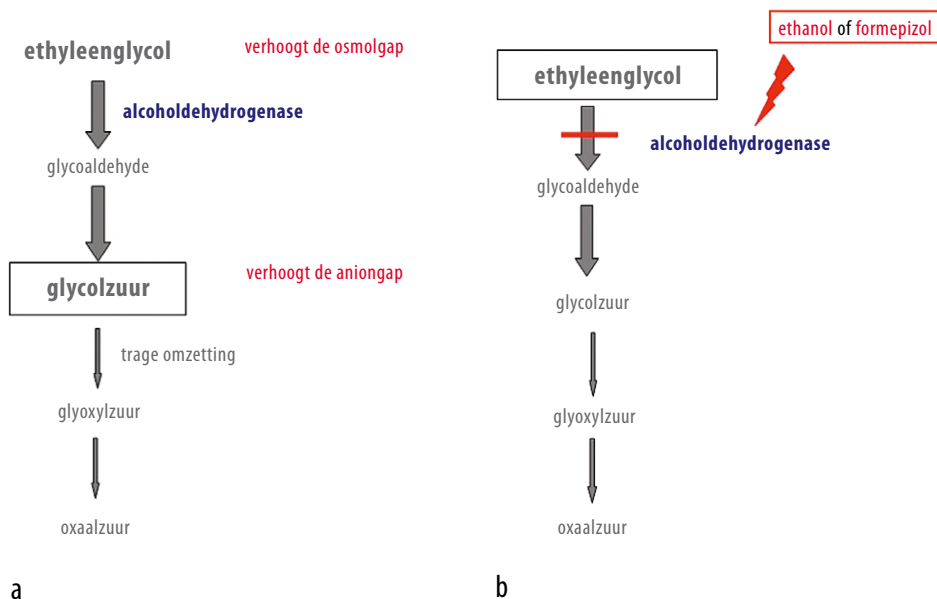
onwaarschijnlijk dat dat 12 h na inname nog gaande was. Er werden dalende salicylzuurconcentraties gemeten. Dit vormde een valkuil omdat hierop gevaren werd, zonder

dat wij beseften dat er nog wel degelijk sprake kon zijn van toenemende toxiciteit. Verder had het gebruik van toxicologische beslisprotocollen wellicht kunnen voorkomen dat hemodialyse steeds werd uitgesteld.⁵ Dalende salicylzuurconcentraties kunnen inderdaad veroorzaakt worden door toenemende klaring van salicylzuur, maar ook door een groter wordend verdelingsvolume. In een zuur milieu (pH: < 7,4) verplaatst salicylzuur (ongeïoniseerde vorm) zich namelijk meer naar de weefsels (hersenen) en dit gaat gepaard met meer toxiciteit, zoals bij onze patiënt. Ongeveer 18 h na presentatie ontstond een acidose die gepaard ging met meer toxiciteit, ondanks een dalende plasmaconcentratie die het gevolg was van een toenemend verdelingsvolume.

ETHYLEENGLYCOL-INTOXICATIE (PATIËNT B)

Ondanks de diagnostische problemen bij patiënte B, werd vastgehouden aan de waarschijnlijkheidsdiagnose en de empirische behandeling. Dat betekende bij een onzekere diagnose toch snel een antidotum geven bij het vermoeden van een antivries- of spiritusintoxicatie.

Valkuil: geen aandacht voor de osmolgap Onze patiënte had een forse hoeveelheid antivries gedronken. Ethyleenglycol is een kleurloze, geurloze en zoet smakende vloeistof die onder meer verwerkt is in koelvloeistof en remvloeistof. Reeds uit 1950 dateert een klassieke beschrijving van de kliniek na inname waarbij achtereenvolgens neurologische symptomen (1-12 h), cardiopulmonale symptomen (12-24 h) en nierfalen (24-72 h) op de voorgrond

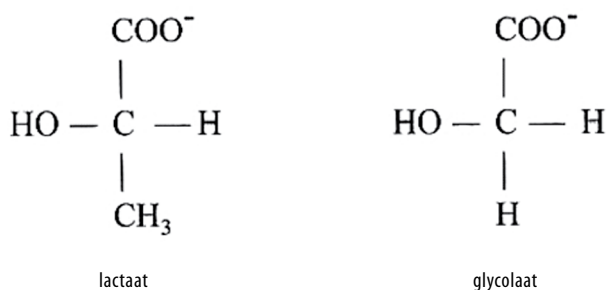


FIGUUR 1 (a) Omzetting van ethyleenglycol in toxische metabolieten en (b) de remming daarvan door ethanol of fomepizol.

staan.⁶ Bij verdenking op een intoxicatie met een toxisch alcohol (ethyleenglycol of methanol) kan door middel van gaschromatografie op volbloed een kwantitatieve bepaling worden gedaan.⁷ In tegenstelling tot de directe toxiciteit van acetylsalicylzuur wordt ethyleenglycol pas toxisch nadat het wordt omgezet in metabolieten (figuur 1a).⁶

De belangrijkste pijlers van behandeling van een ethyleenglycolintoxicatie zijn: (a) voorkómen van metabolisering van ethyleenglycol en (b) hemodialyse.⁶ Om metabolisering zo veel mogelijk te voorkomen, moet men zo snel mogelijk een antidotum geven.^{8,9} Met ethanol kan men alcoholdehydrogenase blokkeren; ethanol heeft een grotere affiniteit voor alcoholdehydrogenase dan ethyleenglycol. Ethanol is goedkoop en makkelijk beschikbaar. Ook kan men fomepizol toedienen, eveneens een competitieve antagonist van alcoholdehydrogenase, dat echter duurder is en in de meeste ziekenhuizen nog niet voorradig (zie figuur 1b). Zolang ethanol in voldoende concentratie aanwezig is (> 1000 mg/l), wordt ethyleenglycol niet omgezet in toxische metabolieten. Wat beide intoxicaties gemeen hebben is het ontstaan van een metabole acidose met een verhoogde aniongap. In geval van een ethyleenglycolintoxicatie wordt dit vooral veroorzaakt door accumulatie van de metaboliet glycolzuur (in geïoniseerde vorm: glycolaat).

Ethyleenglycol zelf, en niet de metaboliet glycolzuur, veroorzaakt vooral vroeg in het tijdsbeloop van de intoxicatie een verhoogde plasmaosmolaliteit en verhoogde osmolgap. Hoewel een verhoogde osmolgap inderdaad niet specifiek is voor een ethyleenglycolintoxicatie, kan ieder klinisch-chemisch laboratorium deze bepaling snel en goedkoop doen en de uitslag kan erg nuttig zijn als een eenvoudige surrogaatmarker. Immers, een sterk verhoogde osmolgap (≥ 40 mosm/kg) in combinatie met een metabole acidose en verhoogde aniongap is meestal alleen te verklaren door de aanwezigheid van methanol of ethyleenglycol. Let wel, kort na inname van ethyleenglycol is nog relatief weinig glycolzuur gevormd en hoeft een metabole acidose nog niet op de voorgrond te staan.



FIGUUR 2 Structurele gelijkens van lactaat en glycolaat.

- De ernst van een salicylzuurintoxicatie wordt gemakkelijk onderschat.
- Bij een ernstige salicylzuurintoxicatie (serumconcentratie > 1000 mg/l) is hemodialyse geïndiceerd, ongeacht de klinische bevindingen.
- Bij verdenking op een ethyleenglycol- of methanolintoxicatie moet een antidotum gegeven worden om vorming van toxische metabolieten te voorkomen.
- Bij een ethyleenglycolintoxicatie kan een foutief verhoogde lactaatconcentratie gevonden worden bij gebruik van een routinematige bloedgasanalyser.

Nadat bij onze patiënte de verdenking op een toxisch alcoholintoxicatie was ontstaan, was het in afwachting van een definitieve diagnose makkelijker geweest wanneer ook direct een osmolgap bepaald was en de lactaatbepaling juist achterwege was gelaten.

Valkuil: een onbegrepen hoge lactaatwaarde De opvallend verhoogde lactaatconcentratie (17 mmol/l) kon niet verklaard worden door een intoxicatie met een toxisch alcohol. Zoals gezegd, werd er desondanks gestart met een empirische behandeling. Later bleek de verhoogde lactaatwaarde niet te berusten op een andere ernstige metabole verstoring bij de patiënt, maar op interferentie van het in structuur verwante glycolzuur met de lactaatmeting bij gebruik van een bloedgasanalyser waarmee tegenwoordig ook elektrolyten en metabolieten bepaald kunnen worden in een arterieel bloedmonster; deze interferentie is eerder beschreven (figuur 2).¹⁰ In ons geval werd de meting verricht op een ABL-systeem (Radiometer (Radiometer Medical ApS, Brønshøj, Denemarken)). Deze foutief verhoogde uitslag werd niet gevonden bij herhaalde analyse op een standaard-chemieautomaat waarmee het laboratorium een groot deel van de routine-diagnostiek verricht. Aanvullende analyse met complexere technieken bevestigde een verhoogde glycolzuurconcentratie van 16 mmol/l bij een slechts licht verhoogde lactaatconcentratie van 3 mmol/l.

Het is belangrijk dat u zich realiseert dat een foutief verhoogde lactaatconcentratie verkregen kan worden wanneer het lactaat op een bloedgasanalyser gemeten wordt bij een patiënt met een ethyleenglycolintoxicatie. Dit voorkomt verwarring en tevens het risico dat toediening van een antidotum wordt vertraagd.¹⁰

Dames en Heren,

Aan de hand van twee relatief weinig voorkomende intoxicaties hebben we met u de valkuilen in de diagnostiek en de inschatting van de ernst van de intoxicatie besproken. Bij beide intoxicaties was kennis noodzakelijk

van klinische symptomen, zuur-basestoornissen, toxiciteitsanalyses en van potentiële meetbias bij gebruik van bloedgasanalysers. Bij intoxicaties die een arts relatief zelden tegenkomt, adviseren wij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) te consulteren (www.rivm.nl/over-rivm/organisatie/mev/vic/), een ziekenhuisapotheker of een klinisch chemicus. Een goede inschatting van de ernst van een intoxicatie is nog steeds alleen mogelijk na zorgvuldige beoordeling van klinische bevindingen en laboratoriumuitslagen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 7 maart 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1605

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- Greene SI, Dargan PI, Jones AL. Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. *Postgrad Med J*. 2005;81:204-16.
- Flomenbaum NE. Salicylates. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, redacteuren. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Achtste editie. Hfdst 35. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 550-64.
- Thisted B, Krantz T, Strom J, Sorensen B. Acute Salicylate Self-Poisoning in 177 Consecutive Patients treated in ICU. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1987;31:312-6.
- O'Malley GF. Emergency Department Management of the Salicylate-Poised Patient. *Emerg Med Clin North Am*. 2007;25:333-4.
- Dargan PI, Wallace CI, Jones AL. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose. *Emerg Med J*. 2002;19:206-9.
- Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37:537-60.
- Mestrom M, Grouls RJE, Wessels-Basten SJW, Bindels AJGH, Roos AN. Monografie Ethyleenglycol: Toxicologische behandelinformatie. Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, Commissie Analyse en Toxicologie, Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM. Versie 1.0. Bilthoven: RIVM; 2008.
- Brent J. Fomepizol for Ethylene Glycol and Methanol Poisoning. *N Engl J Med*. 2009;360:2216-23.
- Lepik KJ, Levy AR, Sobolev BG, et al. Adverse Drug Events Associated with the Antidotes for Methanol and Ethylene Glycol Poisoning: a Comparison of Ethanol and Fomepizole. *Ann Emerg Med*. 2009;53:439-50.
- Fijen JW, Kemperman H, Ververs FF, Meulenbelt J. False Hyperlactatemia in Ethylene Glycol Poisoning. *Intensive Care Med*. 2006;32:626-7.
- Bartlett D. Understanding the anion and osmolal gaps laboratory values: what they are and how to use them. *J Emerg Nurs*. 2005;31:109-11.