

# PRIMO INTERVENTO NELL'AVVELENAMENTO: BASTA CON LA LAVANDA?

MARIA DE GIACOMO

Centro Antiveneni del Policlinico Agostino Gemelli, Università Cattolica di Roma

**GASTRIC LAVAGE, EMESIS, AND ACTIVATED CHARCOAL: ARE THEY EFFECTIVE AS ROUTINE MANAGEMENT OF POISONED CHILDREN?** (*M&B* 8, 506-510, 1997)

## Key words

Poisoning, Gut decontamination, Gastric lavage, Emesis, Activated charcoal

## Summary

Gastric lavage and emesis have been employed widely in gut decontamination of poisoned patients, but these procedures lack clear demonstration of clinical benefit, at least as a routine treatment. Moreover, complications and contraindications of these measures are well documented: laryngospasm, mechanical injury to the gut, oesophageal perforation and gastric haemorrhage, aspiration pneumonia in comatose patients, particularly if hydrocarbons were ingested, hypernatraemia and water intoxication particularly in children. Cathartics as well have not shown to reduce significantly drugs and toxic agents with a few exceptions (acids, alkalis, ethanol, methanol, ethylene glycol, iron and lithium). Comparative studies have indicated that activated charcoal is better than either gastric lavage or syrup of ipecacuanina in reducing drug absorption. If no life-threatening symptoms are present, the first measure to be taken is calling a poison centre for appropriate advice.

L'industria chimica ci ha inondato di sostanze diventate ormai parte integrante delle nostre abitudini quotidiane: la cura della persona, la pulizia della casa, il trattamento dei vegetali e degli animali destinati all'alimentazione, l'utilizzo dell'automobile, l'uso, a volte incontrollato, di farmaci.

La proliferazione di sostanze chimiche ha determinato un proporzionale incremento del rischio di intossicazione. A tale rischio sono più o meno esposti tutti: bambini, adulti, maschi, femmine; ma, come vedremo da alcuni dati epidemiologici, i bambini sono le vittime più numerose.

## EPIDEMIOLOGIA

L'ISTAT ha effettuato nel 1989 una ricerca riguardante l'intero ambito degli incidenti in ambiente domestico, intervistando un campione di 22.939 nuclei familiari comprendenti 70.675 persone<sup>1</sup>. I risultati sono stati estrapolati sul totale della popolazione italiana di quel periodo (*Tabella I*). Gli incidenti domestici, verificatisi nel corso dell'anno precedente alle interviste, hanno coinvolto 2.083.000 persone, pari al 3,7% della popolazione generale. L'ingestione o l'inalazione accidentale di sostanze ha riguardato 10.000 persone, pari allo 0,5% del totale degli incidenti. Da questi dati non si evince però l'età delle vittime; per ottenere questa informazione dobbiamo attingere ai dati dei Centri Antiveneni (CAV).

L'ultima relazione cumulativa sulle intossicazioni acute in Italia risale al 1994. La ripartizione per classi d'età effettuata su questi dati (*Tabella II*) evidenzia, come soggetti a mag-

gior rischio, i bambini tra 1 e 4 anni, con un'incidenza del 35,4%, e mostra come il fenomeno non sia trascurabile anche fra i bambini di età inferiore a 1 anno, con un'incidenza dell'8,7%.

Nel tentativo di ottenere un dato assoluto, anche se molto approssimativo, mettendo in relazione quest'ultimo dato (44,1% d'incidenza nei bambini) con il risultato ottenuto dall'ISTAT per l'anno 1988 (10.000 casi di intossicazione acuta nell'ambiente domestico), possiamo dedurre che ogni anno almeno 4400 bambini in Italia sono soggetti a intossicazione acuta.

Questo dato è verosimilmente sottostimato. Infatti, non tutti i casi di intossicazione acuta arrivano all'attenzione dei CAV, non tut-

LE CAUSE DEGLI INCIDENTI  
IN AMBIENTE DOMESTICO  
IN ITALIA  
Indagine ISTAT 1989

Causa	n. casi	%
Cadute	621.000	29,9
Utensili da cucina	402.000	19,3
Mobili e infissi	225.000	10,8
Elettrodomestici	136.000	6,5
Attrezzi da lavoro	123.000	5,9
Forni e fornelli	112.000	5,8
Alimenti bollenti	74.000	3,6
Veltri	56.000	2,7
Sostanze ingerite o inalate accidentalmente	10.000	0,5
Altro	316.000	15,1
<b>TOTALE</b>	<b>2.083.000</b>	<b>100</b>

Tabella I

COMPENDIO NAZIONALE 1994

Ripartizione per classi di età (in anni) dei casi di intossicazione acuta effettuata da 7 CAV per un totale di 45.908 prestazioni

< 1	4045	8,7%
1-4	16.194	35,4%
5-9	2060	4,5%
10-14	923	2%
15-19	1855	4,0%
20-49	11.713	25,5%
50-69	4361	9,5%
>70	1880	4,1%
Non rilevato	2907	6,3%

Tabella II

ti i CAV italiani partecipano al progetto della CEE che impone una relazione annuale sulla propria attività e, inoltre, questo numero non tiene conto di tutti i casi che si verificano fuori dell'ambiente domestico (Tabella III).

DECONTAMINAZIONE GASTROENTERICA (Tabella IV)

Lavanda gastrica

La lavanda gastrica è stata ed è ancora, da oltre 180 anni, un intervento indiscutibile nel caso di ingestione di sostanze velenose. Se un paziente intossicato (realmente o sospetto), adulto o bambino, giunge a un Pronto Soccorso, generalmente il medico di guardia, prima ancora di indagare sul tipo di tossico assunto e sul tempo intercorso, si appresta rapidamente a praticargli una lavanda gastrica per poi, eventualmente, interpellare in seconda istanza un CAV.

Soltanto negli ultimi decenni, a seguito della costituzione delle Scuole di Tossicologia Clinica e dei CAV, si è posta in dubbio la validità di questa pratica e si è iniziata una valutazione obiettiva dei suoi benefici e dei suoi limiti<sup>3</sup>.

Efficacia clinica

Numerosi studi condotti su pazienti intossicati non hanno dimostrato un maggior beneficio terapeutico in seguito all'attuazione della lavanda gastrica. In realtà si è visto in avvelenamenti da farmaci quali il paracetamolo<sup>4</sup>, gli antidepressivi triciclici<sup>5</sup> e i barbiturici<sup>5,7,8</sup> che soltanto piccole quantità di farmaci vengono recuperate con questa tecnica. Inoltre le possibilità di recupero diminuiscono nel tempo. In pazienti con avvelenamento da barbiturici la lavanda gastrica ha permesso di asportare, nel

AAPCC

Distribuzione per età e sesso dei casi di intossicazione nell'uomo

Età (anni)	Maschi %	Femmine %	Sconosciuto %	Totale %
>1	51,8	47,0	1,2	6,5
1	52,8	46,8	0,5	16,3
2	53,4	46,3	0,3	17,3
3	54,5	44,9	0,5	8,0
4	55,2	44,3	0,5	3,7
5	55,9	33,6	0,6	2,0
Età sconosciuta > = 5	39,4	34,9	25,7	0,1
6-12	56,2	42,9	0,9	6,3
13-19	41,8	57,6	0,6	7,1
Età sconosciuta "Bambini"	38,9	37,0	24,1	0,2
Totale bambini > 20	52,4	46,9	0,7	67,8
20-29	44,4	55,3	0,2	8,1
30-39	42,9	56,9	0,2	7,6
40-49	41,0	58,8	0,2	4,3
50-59	38,0	61,8	0,2	2,1
60-69	36,2	63,6	0,1	1,3
70-79	34,6	65,1	0,3	1,0
80-89	30,1	69,7	0,3	0,5
90-99	26,6	73,1	0,4	0,1
Età sconosciuta "Adulti"	39,5	58,30	2,2	6,4
Età sconosciuta	35,9	45,6	18,5	0,9
Totale adulti	41,2	58,2	0,6	31,4
<b>Totale</b>	<b>48,7</b>	<b>50,5</b>	<b>0,8</b>	<b>100</b>

Tabella III

40-50% dei casi, oltre 200 mg di barbiturico quando effettuata entro 4 ore dall'assunzione, ma molto meno nei casi trattati dopo un maggior numero di ore<sup>5,8</sup>. Infine, i migliori risultati sono stati raggiunti per pazienti in coma, probabilmente perché la quantità assunta era molto elevata. In alcuni casi, già dopo 2 ore dall'ingestione, la lavanda gastrica ha permesso di rimuovere ben poco<sup>9</sup>.

Controindicazioni

L'abitudine ad effettuare di routine la lavanda gastrica in Pronto Soccorso non solo può essere inutile ma, in alcuni casi, costituisce un pericoloso errore terapeutico che può peggiorare il meccanismo tossico del prodotto ingerito.

È questo il caso dell'ingestione di:

□ **Sostanze irritanti e/o schiumogene** (detersivi per indumenti, stoviglie, lavatrici; detersivi per superfici dure; saponi, shampoo, bagno schiuma). *Rischio di indurre il vomito durante l'introduzione della cannula con conseguente inalazione di vomito schiumogeno e irritante per le vie respiratorie.*

□ **Sostanze caustiche** (detersivi per lavastoviglie e per gabinetti, disgorganti, candeggina o varechina, acidi, ammoniaca). *Rischio di peggioramento delle eventuali lesioni caustiche e, nei casi estremi, di perforazione.*

□ **Sostanze volatili** (petrolio e suoi derivati, solventi, smacchiatori, insetticidi liquidi). *Rischio di indurre il vomito durante l'introduzione della cannula, inalazione di vomito contenente solventi e conseguente pericolo di insufficienza respiratoria e polmonite chimica.*

Complicazioni

Anche se rare, sono state riscontrate complicanze alla lavanda gastrica quali:

- Laringospasmo<sup>7</sup>
- Danno meccanico dell'esofago, dello stomaco ed emorragie gastriche<sup>5,10,12</sup>
- Incremento della frequenza cardiaca<sup>15</sup>
- Formazione di piccole emorragie
- Ipernatremia da lavaggio effettuato con grandi quantità di soluzione salina e intossicazione da acqua, soprattutto nei bambini, durante lavaggio prolungato<sup>16</sup>.

Infine non bisogna sottovalutare l'impatto psicologico che questa pratica invasiva ha, soprattutto nel bambino.

ALTRE MISURE

Sciroppo d'ipecaacuana

Nell'intento di indurre il vomito per rimuovere il tossico sono state adottate innumerevoli misure quali: stimolazione del faringe, somministrazione di soluzione salina concentrata, iniezione intramu-

CARATTERISTICHE DELLE DIVERSE TECNICHE DI DECONTAMINAZIONE GASTROENTERICA

Trattamento	Indicazioni	Controindicazioni	Modalità d'uso	Limiti
<b>Lavanda gastrica</b>	Ingestione di quantità elevate di sostanze sicuramente tossiche	Sostanze irritanti e/o schiumogene, sostanze caustiche e sostanze volatili	Introdurre dalla bocca sondino (diametro in relazione all'età) ed effettuare lavaggio preferibilmente con soluzione isotonica non fredda introducendo piccoli volumi (20-50 ml per volta) e aspirando subito dopo	Rimozione parziale Limite temporale (1 ora circa dall'ingestione, 2 ore per farmaci a lento assorbimento). Complicazioni: laringospasmo, danni meccanici, aspirazione polmonare, ipernatremia Stress psicologico
<b>Carbone attivato</b>	Tutti i farmaci e le sostanze chimiche tranne: etanolo, metanolo, glicole etilénico, ferro e litio	Sostanze irritanti e caustiche. Pazienti in stato comatoso salvo preventiva intubazione con protezione delle vie aeree	Diluire il carbone, 1 g/kg in circa 100 ml di acqua o altra bevanda	Difficile accettazione da parte dei bambini
<b>Sciroppo di ipecacuana</b>	Come per la lavanda gastrica	Come per la lavanda gastrica	Nel bambino di età inferiore a 2 anni: 5 ml di sciroppo seguiti da 100 ml di acqua Nel bambino di oltre 3 anni: 10 ml seguiti da 150-200 ml di acqua (non superare la dose di 15 ml/kg di acqua)	Come per la lavanda gastrica. Inoltre: gli alcaloidi dell'ipecacuana sono di per sé tossici (vomito, diarrea)
<b>Purganti</b>	Farmaci e sostanze chimiche a lento assorbimento e/o a escrezione principalmente fecale	Sostanze irritanti e caustiche	Dosi di 250 mg/kg diluite in 100 ml di acqua	Sconsigliati nei bambini per rischio di disidratazione e squilibrio elettrolitico

Tabella IV. Nel caso in cui un bambino abbia ingerito una sostanza tossica o sospetta tale già da 1-2 ore, il primo approccio terapeutico dipende quindi dal tipo di tossico e dalla presenza o meno di gravi segni di intossicazione.

Di fronte a gravi problemi vitali il trattamento sintomatico e supportivo deve essere immediato, e solo in seconda istanza, assicurate le funzioni vitali, si deve indagare sulla terapia disintossicante più adatta interpellando un CAV. Di fronte a un bambino asintomatico, interpellare un CAV dovrebbe essere il primo atto, in modo da evitare misure terapeutiche inutili e invasive.

scolo di apomorfina, somministrazione di sciroppo di ipecacuana.

Quest'ultimo, ottenuto dalle radici essiccate di *Cephaelis ipecacuanha* e *Cephaelis acuminata*, agisce come emetico grazie agli alcaloidi emetina e cefalina. L'emetina induce il vomito per azione irritante diretta sulla mucosa gastrica; inoltre, sia l'emetina che la cefalina agiscono come stimolanti del vomito a livello del sistema nervoso centrale.

La dose consigliata nel bambino di età inferiore a 2 anni è di 5 ml di sciroppo, seguiti da 100 ml di acqua; nel bambino di oltre 3 anni di 10 ml, seguiti da 150-200 ml di acqua (non superare la dose di 15 ml/kg di acqua). Il vomito viene indotto con elevata frequenza in 20-30 minuti. Questa pratica presenta i limiti riportati per la lavanda gastrica. Infatti,

in studi su volontari è stato riscontrato che l'assunzione di sciroppo di ipecacuana dopo 90 minuti dall'ingestione di paracetamolo e teofillina<sup>17</sup> o di salicilati<sup>18</sup> non permette il recupero di quantità significative delle sostanze ingerite, mentre più efficace si dimostra, nello stesso studio, l'uso del carbone attivato. Altri studi clinici sono pervenuti alla stessa conclusione<sup>10,19</sup>.

Molte controindicazioni sovrapposte per la lavanda gastrica sono sovrapponibili; questo avviene nei casi di assunzione di sostanze irritanti e/o schiumogene, caustiche e volatili.

Infine, gli alcaloidi dell'ipecacuana sono di per sé tossici, e quindi sussiste il rischio di indurre vomito ripetuto, talvolta diarrea e sonnolenza, con comprensibile complicazione per la diagnosi.

### Carbone attivato

Il carbone attivato è carbone vegetale sottoposto a procedimenti che lo rendono particolarmente poroso, aumentando così la superficie adsorbente.

Numerosi studi su volontari hanno dimostrato un significativo beneficio in seguito alla somministrazione di carbone attivato, soprattutto quando si effettua entro 60 minuti dall'ingestione del tossico e in quantità rilevante (nell'adulto e nel bambino 1 g/kg). Sostanze come: aminofillina<sup>17</sup>, ampicillina<sup>20</sup>, aspirina<sup>18, 21</sup>, carbamazepina<sup>22</sup>, digossina<sup>21</sup>, acido mefenamico<sup>23</sup>, paracetamolo<sup>24</sup>, fenobarbitale<sup>22</sup>, fenitoina<sup>21</sup>, tetraciclina<sup>17</sup>, teofillina<sup>25</sup> sembrano essere ben assorbite dal carbone attivato. Tuttavia questi studi presentano il limite di essere stati condotti su volontari a digiuno, ai quali

erano state somministrate dosi non tossiche dei rispettivi farmaci.

Uno studio clinico su pazienti intossicati da paracetamolo ha comunque evidenziato una significativa riduzione nell'assorbimento gastroenterico del paracetamolo e ha dimostrato, in tal senso, un effetto superiore a quello ottenuto con la lavanda gastrica e con lo sciroppo di ipecacuana<sup>4</sup>.

Il maggior beneficio del carbone attivato rispetto agli altri sistemi di decontaminazione gastroenterica è stato avvalorato anche da studi su volontari<sup>17,18,26,27</sup>.

#### Indicazioni e controindicazioni del carbone attivato

□ Molti sono i farmaci e le sostanze chimiche che possono essere adsorbite dal carbone attivato.

□ Non vengono adsorbiti: etanolo, metanolo, glicole etilico, ferro e litio.

□ È controindicato nell'ingestione di sostanze irritanti e caustiche.

□ È controindicato nei pazienti in stato comatoso, salvo preventiva intubazione con protezione delle vie aeree e somministrazione del carbone per sonda nasogastrica.

La somministrazione di carbone attivato nei bambini incontra oggettive difficoltà, tranne nei casi in cui il bimbo sia in coma e si possa quindi procedere con sondino naso-gastrico previa intubazione endo-tracheale. Sono in realtà questi i casi di intossicazione grave in cui è probabile l'ingestione di quantità elevate di sostanze tossiche, per esempio farmaci, e pertanto la somministrazione di carbone attivato può essere significativa nell'adsorbire il tossico anche a livello intestinale (vedi antidepressivi triciclici, farmaci a metabolismo entero-epatico). La somministrazione del carbone attivato, pertanto, in molti casi è indicata anche a distanza di 1-2 ore. Informazioni precise in tal senso sono reperibili interpellando un Centro Antiveleni che in base ai dati di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione del tossico, possono indicare l'effettivo o meno significato terapeutico del carbone.

Nei casi in cui sia necessario somministrare il carbone attivato a bambini vigili lo si può mischiare a una bevanda che lo renda più accettabile da parte del bambino (negli Stati Uniti consigliano, ad esempio, la Coca Cola).

#### Purganti

I purganti vengono spesso usati, da soli o assieme al carbone attivato, per accelerare il transito e quindi ridurre

l'assorbimento del tossico. L'uso dei soli purganti non si è dimostrato significativo, mentre l'associazione di sorbitolo e carbone attivato sarebbe significativa<sup>28,29</sup>. Tuttavia, tenendo presente, soprattutto nel paziente pediatrico, gli effetti negativi che si possono instaurare (squilibrio idro-elettrolitico), la catarsi risulta una tecnica sconsigliabile.

#### CONCLUSIONI

La lavanda gastrica risulta di scarso beneficio terapeutico tranne nei casi in cui siano state ingerite elevate quantità di sostanze tossiche e il tempo trascorso dall'assunzione non sia superiore a 1 ora, al massimo 2 ore per farmaci a lento assorbimento. Analogamente si può concludere per lo sciroppo di ipecacuana, tenendo anche presenti le controindicazioni e le complicità di tali pratiche terapeutiche.

La somministrazione del carbone attivato (tranne nei casi citati) risulta di maggior beneficio terapeutico, con minore effetto invasivo e quindi minor rischio di complicanze.

Possiamo concludere che la pratica routinaria, presso i Pronto Soccorso, di terapie di decontaminazione gastroenterica quali la lavanda gastrica e induzione del vomito, sia da abbandonare. Questo è ancora più vero quando il paziente è un bambino. Questi approcci terapeutici hanno infatti sul piccolo paziente un'entità di insulto non giustificabile con l'incidenza, relativamente bassa, di bambini che sviluppano una grave intossicazione. Bassa è infatti la percentuale di bambini che ingeriscono quantità elevate di potenziali tossici.

Il primo approccio del pediatra di Pronto Soccorso, di fronte a un piccolo paziente intossicato che non presenti gravi problemi vitali (in tal caso il trattamento sintomatico e supportivo deve essere immediato), dovrebbe essere quello di interpellare un Centro Antiveleni, in modo da evitare inutili e invasive misure terapeutiche e mettere invece in atto, al bisogno, misure terapeutiche appropriate.

#### Bibliografia

1. ISTAT *Notiziario*. Serie 4-foglio 41. Anno X, n.17, dicembre 1989.
2. Litovitz TL, Felberg L, Soloway RA et al: 1994 Annual report of the American Association of Poison control centres Toxic exposure

Surveillance System. *Am J Emerg Med* 13, 5, 1995.

3. Proudfoot AT: Abandon gastric lavage in the accidental and emergency department. *Arch Emerg Med* 2, 65-7, 1984.

4. Underhill TJ, Greene MK, Dove AF: A comparison of the efficacy of gastric lavage, ipecacuana and activated charcoal in the emergency management of paracetamol overdose. *Arch Emerg Med* 7, 148-154, 1990.

5. Matthew H, Mackintosh TF, Tompsett SL, Cameron JC: Gastric aspiration and lavage, in acute poisoning. *BMJ* 1, 1333-7, 1966.

6. Watson WA, Leighton J, Guy J, Bergman R, Garriot JC: Recovery of cyclic antidepressants with gastric lavage. *J Emerg Med* 7, 373-7, 1961.

7. Allan BC: The role of gastric lavage in the treatment of patients suffering from barbiturate overdose. *Med J Australia* 2, 513-4, 1961.

8. Writh JT: The value of barbiturate estimations in the diagnosis and treatment of barbiturate intoxication. *Quarterly J of Med* 24, 95-108, 1955.

9. Comstock EC, Faulkner TP, Boisubain EV, Olson DA, Comstock BS: Studies on the efficacy of gastric lavage as practiced in a large metropolitan hospital. *Clin Toxicol* 18, 581-597, 1981.

10. Kulig K, Bar-Or D, Cantrill SV, Rosen P, Rumack BH: Management of acutely poisoned patients without gastric emptying. *Ann Emerg Med* 14, 562-7, 1985.

11. Justiniani FR, Hippalgaonkar R, Martinez LO: Charcoal-containing empyema complicating treatment for overdose. *Chest* 87, 404-5, 1985.

12. Wald P, Stern J, Weiner B, Golfrank L: Esophageal tear following forceful removal of an impacted oral-gastric lavage tube. *Ann of Emerg Med* 15, 80-2, 1986.

13. Harstad E, Moller KO, Simesen MH: Über den wert del magenspülung bei der behandlung von akuten vergiftungen. *Acta Med Scand* 112, 478-514, 1942.

14. Spray SB, Zuidema GD, Cameron JL: Aspiration pneumonia: incidence of aspiration with endotracheal tubes. *Am J Surg* 131, 701-3, 1976.

15. Thompson AM, Robins JB, Prescott LF: Changes in cardiorespiratory function during gastric lavage for drug overdose. *Human Tox* 6, 215-8, 1987.

16. Leclerc F, Martin V, Gaudier B: Intoxication par l'eau secondaire au lavage d'estomac. *Nouv Presse Méd* 10, 1149-50, 1981.

17. Neuvonen PJ, Vartiainen M, Tokola O: Comparison of activated charcoal and ipecac syrup in prevention of drug absorption. *Eur J Clin Pharmacol* 24, 557-62, 1983.

18. Curtis RA, Barone J, Giacona N: Efficacy of ipecac and activated charcoal/cathartic: prevention of salicylate absorption in simulated overdose. *Archiv of Intern Med* 144, 48-52, 1984.

19. Pond SM, Lewis-Driver DJ, Williams GM, Green AC, Stevenson NW: Gastric emptying in acute overdose: a prospective randomized control trial. *Br Med J* 163, 345-9, 1995.

20. Tenenbein M, Cohen S, Sitar DS: Efficacy of ipecac-induced emesis, and gastric lavage in aspirine overdose. *Ann Emerg Med* 16, 838-41, 1987.

21. Neuvonen PJ, Elfving SM, Elonen E: Re-

duction of absorption of digoxin, phenytoin and aspirin by activated charcoal in man. *Eur J Pharm* 13, 213-8, 1978.

22. Neuvonen PJ, ELonen E: Effect of activated charcoal on absorption and elimination of phenobarbital, carbamazepine and phenylbutazone in man. *Eur J Clin Pharmacol* 17, 51-7, 1980.

23. El-Bahie N, Allen EM, Williams J, Routledge PA: The effect of activated charcoal and hyoscine butylbromide alone and in combination on the absorption of mefanamic acid. *Brit J Clin Pharmacol* 19, 836-8, 1985.

24. McNamara RM, Aaron CK, Gemborys M, Davidheiser S: Sorbitol catharsis does not

enhance efficacy of charcoal in a simulated acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med* 17, 243-6, 1988.

25. Lim DT, Sing P, Nourtsis S, Cruz RD: Absorption inhibition and enhancement of elimination of sustained-release theophylline tablets by oral activated charcoal. *Ann Emerg Med* 15, 1303-7, 1986.

26. Neuvonen PJ, Oikkola KT: Activated charcoal and syrup of ipecac in prevention of cimetidine and pindolol absorption in man after administration of metaclopramide as an antiemetic agent. *Clin Toxicol* 22, 103, 1984.

27. Cordonnier J, Ven Den Heede M, Heyndrickx A: Activated charcoal and ipecac syrup

in prevention of tilidine absorption in man. *Vet Human Toxicol* 29, suppl. 2, 105-6, 1987.

28. Goldberg MJ, Spector R, Park GD, Johnson GF, Roberts P: The effect of sorbitol combined with activated charcoal on serum theophylline concentrations after slow-release theophylline. *Clin Pharmacol Therap* 41, 108-111, 1987.

29. Keller RE, Schwab RA, Krezelok EP: Contribution of sorbitol combined with activated charcoal in prevention of salicylate absorption. *Ann Emerg Med* 19, 654-6, 1990.



## Digest

### MELATONINA

#### MECHANISM OF DISEASE: MELATONIN IN HUMANS

BREZINSKI A

*N Engl J Med* 336, 186, 1997

*Questa review trova una naturale attenzione in un momento storico caratterizzato, sul versante sociale, dal naturismo di New Age, dalle polemiche sull'ora legale, dall'uso di farmaci alternativi tanto più usati quanto più misteriosi e presunti portatori di superpoteri e, sul versante medico, dal bisogno di attribuire ogni funzione a un sistema molecolare, e di dare ad ogni molecola una funzione. La melatonina, dopo le endorfine, corrisponde a tutte queste funzioni e a questi bisogni, che sono da una parte il bisogno di sperare e dall'altra quello di sapere.*

La melatonina, o N-acetil-5-metossitriptamina, è stata isolata nel '58 dalla ghiandola pineale di bue, ed è un prodotto di sintesi dal triptofano. La sintesi della melatonina è inibita durante il giorno: la stimolazione luminosa dei recettori retinici blocca la produzione ipotalamica di noradrenalina, che a sua volta è il neurotrasmettitore in entrata della pineale; l'oscurità libera il sistema retina-ipotalamo-pineale, e quest'ultima immette in circolo la melatonina.

Questo ritmo circadiano non si raggiunge però prima dei 3 mesi; e in buona parte a questa mancata attivazione va attribuito il carattere erratico del sonno nel piccolo lattante. Nel divrezzo il livello notturno di melatonina è di circa 350 pg; nell'adulto i valori medi notturni sono di 600 pg e quelli diurni di 10 pg; nel vecchio si assiste di nuovo a una deregolazione con valori notturni più bassi; nei viaggiatori d'aereo che cambiano fuso orario, nei soggetti che lavorano la notte, in quelli che hanno un ritmo del sonno spostato (addormentamento e risveglio tardivi), in alcuni ciechi, in soggetti sottoposti a illuminazione costante, un'alterazione del ritmo di iniezione della melatonina è stato dimostrato.

Il ritmo circadiano della melatonina è però regolato primariamente da un controllore interno, il nucleo supraottico o soprachiasmatico, che funziona autonomamente, e il cui ritmo viene soltanto modificata dalla esposizione alla luce. La melatonina viene rapidamente metabolizzata dal fegato; la melatonina assunta per os a dosi convenzionali di 1-5 mg/die (negli Stati Uniti confezioni sintetiche di melatonina sono correntemente in vendita nei drugstores) dà picchi ematici molto superiori a quelli fisiologici, per ottenere i quali sono sufficienti dosi di 0,1-0,5 mg/die.

La melatonina agisce su recettori di membrana ad alta affinità che inibiscono l'adenilciclasi in cellule del nucleo supraottico e della pars tuberalis dell'ipofisi, su recettori di membrana a bassa affinità

localizzati sui vasi, e su recettori citoplasmatici (calmomodulina). Recettori della melatonina si trovano in diverse zone dell'encefalo, nelle ovaie, nella parete vasale, nell'intestino. I recettori encefalici governano probabilmente il ritmo circadiano del sonno, quelli sui vasi la temperatura corporea (e le sue oscillazioni nictemerali), quelli sull'ipofisi e sulle ovaie le funzioni legate alla riproduzione e al parto e i loro ritmi stagionali e nictemerali.

Oltre a queste funzioni di orologio biologico, la pineale, o meglio la melatonina, ha funzioni di "scavenger", cioè di inibitore dei radicali idrossilici altamente citotossici, di attivatore della risposta immune, stimolando la produzione di interleukina 2 e di interleukina 4, inibendo l'apoptosi delle cellule emopoietiche e controllando direttamente o indirettamente la crescita tumorale; è a queste funzioni, sicuramente dimostrate in vitro e nell'animale, ma insufficientemente valutate sull'uomo, che vengono attribuite alla melatonina i superpoteri di elisir di lunga vita.

In pratica, l'effetto della melatonina sul sonno è stato dimostrato nell'adulto e nel vecchio, sia alla dose di 1 mg/die che alle dosi di 0,1-0,3 mg; alla dose di 5 mg è in grado di correggere gli effetti del "jet-lag", il disturbo del sonno da scambio di fusi orari.

L'effetto sulla sfera riproduttiva è dimostrato nelle specie animali con estro stagionale (durante il periodo dell'anno con minor luce vi sono un'augmentata produzione di melatonina e una ridotta o abolita attività sessuale) e solo sospettato nell'uomo (negli eschimesi il concepimento è più infrequente d'inverno che d'estate; nell'amenorrea delle atlete e nell'amenorrea delle anoressiche la melatonina è più elevata). La diminuita iniezione di melatonina con l'età è stata associata ai disturbi del sonno del vecchio; ma alcuni dati sull'animale suggeriscono che tale ridotta iniezione possa essere non solo effetto ma anche causa di alcuni fenomeni dell'invecchiamento. Vanno ricordati in questo senso: la funzione protettiva nei riguardi della crescita tumorale; gli effetti inibitori sulla moltiplicazione cellulare in vitro; gli effetti sui recettori specifici nei tumori mammari estrogeno-dipendenti e gli effetti modulatori sulla sorveglianza immunologica. Sperimentazioni dell'effetto della melatonina in alte dosi come antitumorale d'appoggio non mancano (tumori encefalici, cancro mammario, melanoma).

Per ora, tuttavia, l'unico consenso acquisito sull'uso clinico della melatonina riguarda il controllo sul ciclo del sonno (ma le dosi non sono definite con sicurezza, potendosi ottenere effetti vantaggiosi, senza effetti indesiderati dimostrabili sia con le dosi "fisiologiche" che con le dosi elevate). L'uso della melatonina, in genere a dosi elevate, come farmaco antitumorale d'appoggio (oltre ad esercitare un'azione diretta aumenta la tolleranza soggettiva nei riguardi dei danni da radiazione) è da considerare ancora sperimentale; quello sull'invecchiamento sta ancora nel mondo dei sogni.