

Nuovi farmaci per vecchi problemi: stipsi e polietilenglicole

MASSIMO FONTANA, LAURA MARTELLI, VALENTINA CONDO

Unità Operativa di Pediatria, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano

Questa è la quarta messa a punto di questo numero che la redazione si permette di giudicare perfetta; anche questo contributo modificherà certamente alcune routine correnti per molti pediatri. Non rivoluzionario, ma imperdibile. Vi preghiamo di voler perdonare questo piccolo eccesso di orgoglio, peraltro assolutamente indiretto (nel senso che il merito è dell'autore).

La stipsi è un disturbo molto frequente in età pediatrica, dove è responsabile del 3% delle visite ambulatoriali di pediatria generale e del 25% delle visite specialistiche di gastroenterologia e chirurgia pediatrica¹.

Spesso il genitore definisce la stipsi in base alla frequenza delle scariche, ma la definizione più aderente alla clinica si riferisce invece alla evacuazione difficoltosa o dolorosa di feci di consistenza aumentata. Ne consegue che il fine del trattamento non deve essere tanto quello di ottenere evacuazioni frequenti, quanto piuttosto quello di consentire che la defecazione cessi di essere un problema per il bambino (e per la sua famiglia). Questo scopo può essere raggiunto con diversi provvedimenti che, sebbene descritti separatamente, in realtà, nella maggior parte dei casi, devono essere messi in atto contemporaneamente:

- ❑ Rimozione dell'eventuale ingombro fecale in ampolla rettale
- ❑ Rammollimento delle feci
- ❑ Stimolazione della contrattilità (lassativi stimolanti propriamente detti)
- ❑ Rieducazione all'uso regolare della tazza o del vasino (toilet training),

NEW DRUGS FOR OLD PROBLEMS: CONSTIPATION AND POLYETHYLENE GLYCOL

(Medico e Bambino 2004;23:706-711)

Key words

Constipation, Polyethylene glycol

Summary

Drugs which are commonly used to soften the stools include mineral oils and osmotic laxatives. While the former are not recommended in paediatric patients, the latter, such as lactulose and lactitol, which are equivalent, must be given at significantly higher dosage than recommended by Italian manufacturers and their effect is at least partially due to modification of bacterial flora. Polyethylene glycols (PEG) are molecules of diverse weight which cannot be absorbed nor metabolized. PEG (either PEG 3350 or PEG 4000), at the concentration of 7.1 percent keeps the accompanying water in the intestine without any further drawing in of water from the intestinal wall, thus avoiding the risk of dehydration. High volumes of PEG can be used for complete intestinal lavage, as for colonoscopy, or for treating severe foecal impaction. Low volumes, on average 1 g/kg/die, i.e. 15 ml/kg/die solution to be increased or reduced depending on effect, are effective in the great majority of cases for treating chronic constipation. In PEG products manufactured in Italy salts give an unpleasant flavour which is not present in a product recently marketed in the US, which contains only pure PEG.

che consentirà di mantenere nel tempo il successo ottenuto nel breve-medio termine

Il rammollimento delle feci è essenziale, perché proprio il dolore alla defecazione è l'elemento centrale del circolo vizioso dolore→ritenzione→feci dure→dolore, che è alla base del cro-

nicizzarsi della stipsi nel bambino. Solo l'evacuazione regolare di feci morbide consentirà al bambino di dimenticare la sensazione di dolore e la paura della defecazione². Questo obiettivo passa sostanzialmente attraverso l'aumento del contenuto di acqua nelle feci e può essere ottenuto sia attraverso la dieta (fibre, zuccheri o altre molecole poco o

nulla assorbite dall'intestino) che attraverso alcuni farmaci; nella maggior parte dei casi ci si avvale di entrambi.

In questo articolo ci occuperemo esclusivamente dei farmaci comunemente impiegati per questo scopo, cioè i cosiddetti rammollitori fecali. Schematicamente, essi comprendono:

- Olio minerale
- Lassativi osmotici

L'olio minerale, che in realtà agisce più come lubrificante che come vero e proprio rammollitore, è di tradizionale efficacia ma presenta numerosi inconvenienti che ne limitano l'utilizzo pediatrico³. Tra questi la scarsa palatabilità, lo "sgocciolamento" di olio dall'ano se assunto in quantità eccessive, e il possibile ostacolo dell'assorbimento delle vitamine liposolubili; particolarmente temibile è il rischio di inalazione durante un eventuale episodio di vomito, con conseguente polmonite da corpo estraneo, soprattutto possibile nel bambino piccolo, in cui l'assunzione può essere un poco "forzata".

LASSATIVI OSMOTICI

Tra i lassativi osmotici, oltre ad alcuni prodotti con scarsa o nulla diffusione in Italia (latte di magnesia, estratto di malto), la maggior esperienza pediatrica è detenuta dal lattuloso, seguito dal lattitolo; a questi si è di recente aggiunto il polietilenglicole.

Il lattuloso (fruttosio- β -galattosio) e il lattitolo (β -galattosil-sorbitolo) sono disaccaridi non assorbibili, di simile peso molecolare e solubilità, che richiamano acqua nel lume intestinale con meccanismo osmotico dopo essere stati fermentati dalla flora batterica intestinale⁴.

Nati per il trattamento dell'encefalopatia porto-sistemica, sono stati successivamente impiegati nella terapia della stipsi. La loro efficacia, in entrambe le situazioni, sembra essere sovrapponibile⁵⁻⁷; in alcuni lavori è suggerita una modesta maggior palatabilità del lattitolo (meno dolce del lattuloso) e una minor flatulenza con il suo utilizzo⁵.

In realtà, l'aumento del gas intestinale (soprattutto idrogeno e anidride carbonica, ma anche metano) è un effetto pressoché obbligatoriamente collegato alla fermentazione batterica, e quindi al meccanismo d'azione stesso di questi farmaci. Peraltro, la composizione della flora intestinale del singolo individuo condiziona la velocità con cui il disaccaride è fermentato, la quantità e il tipo di gas sviluppato, il tipo di prodotti risultanti dalla fermentazione e quindi, in ultima analisi, influenza sia la risposta clinica che l'entità degli effetti collaterali.

Il dosaggio raccomandato per il lattuloso (1-3 ml/kg/die della sospensione al 7%)² è sensibilmente superiore a quello consigliato dai produttori italiani (5-10 ml al giorno per bambini di 1-6 anni). Questa discrepanza dà ragione di gran parte degli "insuccessi" incontrati con questi prodotti; d'altra parte, l'eccesso di gas che si accompagna pressoché invariabilmente alle dosi più elevate limita grandemente il loro utilizzo nel lungo periodo.

Un aspetto piuttosto negletto dell'utilizzo di questi farmaci sono le modificazioni da essi indotte sulla flora intestinale. Come era prevedibile, poiché alcuni batteri utilizzano più di altri alcuni substrati, vi sono segnalazioni che dimostrano come l'abbondanza di un certo substrato stimoli in modo selettivo la crescita di alcune specie batteriche, aumentando la concentrazione intestinale di alcuni metaboliti da essi prodotti, o addirittura modificando il tipo di metaboliti che vengono prodotti (es. da acido lattico ad acido acetico o formico)⁸. Gli effetti che queste modificazioni possono avere sull'ospite sono attualmente in larga parte inesplorati.

Mentre lattuloso e lattitolo dipendono dalla flora intestinale per esercitare il loro effetto lassativo, questo non è il caso del polietilenglicole.

Il polietilenglicole (PEG), chiamato anche *macrogol* dall'industria farmaceutica, è un polimero dell'ossido di etilene. Esso è altamente solubile, chimicamente inerte, non viene praticamente assorbito dall'intestino umano né degradato dagli enzimi digestivi;

non viene neppure fermentato dai batteri intestinali.

Si distinguono diversi PEG in base a un numero che indica il peso molecolare medio della particolare miscela (infatti ogni PEG è in realtà una miscela di molecole di diverso peso molecolare, con una variabilità del 10% circa intorno al p.m. medio).

La consistenza del PEG è variabile, e dipende dal suo p.m. medio: i PEG con p.m. superiore a 3000 (come quelli usati a scopo lassativo) sono solidi, disponibili in forma fioccosa o sotto forma di polvere⁹, mentre quelli con p.m. inferiore si presentano sotto forma di pasta o addirittura liquidi.

Grazie a queste proprietà e alla loro inerzia chimica, i PEG sono da tempo larghissimamente usati dall'industria dei cosmetici (come addensante e come veicolo per creme e paste), dalla farmaceutica (come involucro per le capsule) e dall'industria alimentare (come addensante).

Il PEG utilizzato a scopo lassativo è indicato come PEG 3350 dalla Farmacopea Ufficiale europea e statunitense, ma anche come PEG 4000 dalla F.U. giapponese e britannica, pur trattandosi in realtà della stessa miscela; a ciò si aggiunga che i PEG con p.m. compreso tra 1500 e 6000 hanno sostanzialmente tutti le stesse proprietà fisico-chimiche e biologiche⁹. Questo PEG non viene metabolizzato e non ha effetti sistemici. Solo una quota di prodotto non superiore allo 0.1% è costituita da particelle di peso molecolare sufficientemente basso da poter essere assorbite dalla mucosa gastrointestinale^{10,11} sia di un soggetto sano (assorbimento <0.06%) sia di un soggetto affetto da malattie infiammatorie intestinali (assorbimento <0.09%): questa quota di prodotto viene comunque filtrata immodificata a livello glomerulare¹¹.

PEG e "lavaggio" intestinale

Il meccanismo d'azione del PEG che viene sfruttato a scopo lassativo si basa sull'effetto osmotico: esso infatti "trattiene" nel lume intestinale l'acqua somministrata insieme a esso (alle concentrazioni raccomandate, infatti, il

PEG è iso-osmolare, trattiene cioè l'acqua che l'accompagna, ma non ne richiama altra dalla parete intestinale, cosa che esporrebbe il paziente, soprattutto il bambino piccolo, al rischio teorico di disidratazione¹². Per contro, non sembra esservi alcun effetto diretto del PEG sulla motilità intestinale, a differenza di quanto avviene con i lassativi propriamente detti (es. sennosidi, bisacodil ecc.). Un lavoro francese¹³ ha studiato 6 pazienti adulti con stipsi cronica severa e 6 controlli sani dopo somministrazione di PEG (per 4 settimane): pur osservandosi un aumento della frequenza delle scariche (da 1.7 a 6.7/settimana), non vi è stata alcuna modificazione dei reperti manometrici (colon sinistro e retto-sigma), e, inoltre, l'instillazione locale di PEG non determinava alcun aumento della peristalsi (a differenza di quanto avveniva con i lassativi stimolanti).

In campo gastroenterologico i prodotti a base di PEG sono stati introdotti circa 20 anni fa e rappresentano oggi lo standard per la preparazione a procedure diagnostiche (es. colonscopia) o a interventi di chirurgia addominale^{14,15}. Il loro uso si è dimostrato, per questi scopi, efficace e utile sia in età adulta^{14,15} che in età pediatrica^{12,16,17}. In questi contesti vengono somministrati volumi di soluzione molto elevati in un breve periodo di tempo (nell'adulto 3-4 litri in 2 ore circa). Questo tipo di impiego ha fatto sorgere il timore (in realtà mai verificato) della possibile induzione di squilibri elettrolitici; ciò spiega perché queste "soluzioni di lavaggio" contengano tutte cautelativamente una aggiunta di elettroliti (principalmente sali di sodio e potassio)¹⁸. La *Tabella I* riporta alcuni dei prodotti in commercio in Italia.

PEG come lassativo di mantenimento

Negli ultimi 10 anni è stata introdotta, prima nell'adulto e poi anche in età pediatrica, la possibilità di somministrare quotidianamente piccoli volumi di soluzione di lavaggio per la terapia di mantenimento della stipsi cronica funzionale.

Almeno quattro studi su pazienti adulti documentano l'efficacia lassativa e l'ottima tollerabilità del PEG^{19,22}.

PRODOTTI A BASE DI PEG IN COMMERCIO IN ITALIA (AGOSTO 2004)

Nome commerciale	Azienda	Confezioni disponibili	Concentrazione (g/l)*	Costo (euro)
KLEANPREP	Norgine Italia	4 bust 68,95 g	59	10.50
MOVICOL	Norgine Italia	20 bust 13,8 g	105	10.70
ISOCOLAN	Bracco	8 bust 17,4 g	59	6.97
ISOCOLAN	Bracco	8 bust 34,8 g	59	10.38
PERGIDAL	Valeas	20 bust 7,3 g	58	9.50
SELG 250	Promefarm	16 bust 17,5 g	59	11.90
SELG 1000	Promefarm	4 bust 70 g	59	10.80

*Sono stati ignorati i prodotti che non contenessero il solo PEG come principio attivo
Dopo ricostituzione della soluzione secondo le indicazioni del produttore

Tabella I

Purtroppo, la già citata presenza di sali conferisce a questi prodotti un sapore un poco sgradevole che ha a lungo limitato il loro impiego nel bambino sino agli anni recenti quando, sul mercato americano, è comparso un prodotto contenente esclusivamente PEG (come detto, per sua natura incolore e insapore). La disponibilità di questo prodotto ha stimolato lo studio del suo utilizzo in campo pediatrico.

L'efficacia di soluzioni a base di PEG (senza elettroliti) è stata studiata in 37 bambini stitici (2-16 anni), randomizzati a PEG (0.3 g/kg/die, range 0.2-0.5) o lattuloso (1.3 g/kg/die): il PEG è risultato significativamente più efficace nel ridurre il tempo di transito colico, senza differenze statisticamente significative per frequenza e consistenza delle scariche e difficoltà di evacuazione, ma con una netta miglior tollerabilità (il 73% dei bambini o dei genitori esprimeva preferenza per il PEG)²³.

La dose ottimale è stata determinata da uno studio su 24 bambini con stipsi cronica (18 mesi - 12 anni), trattati per 8 settimane. In tale studio, partendo dalla dose di 1 g/kg/die, i genitori erano incoraggiati a modificare la dose di PEG del 20% (in più o in meno) ogni tre giorni, fino a ottenere l'evacuazione di due scariche morbide al giorno. Si è così arrivati a una dose finale media di 0.84+0.27 g/kg/die (range = 0.27-1.42

g/kg/die), corrispondente a 4-20 ml/kg/die della soluzione (7.1%) utilizzata in tutti i lavori americani²⁴. Tale variabilità sottolinea la necessità (comune a tutti i lassativi osmotici, lattuloso compreso) di adattare la dose alla risposta del singolo paziente.

La sicurezza e il mantenimento dell'efficacia nel lungo periodo sono stati verificati in uno studio su 28 bambini (4-17 anni) trattati con PEG (0.6 + 0.2 g/kg/die) per oltre un anno²⁵.

Un ulteriore più recente studio²⁶ ha confermato efficacia e sicurezza del PEG in 82 bambini con stipsi cronica (2-17 anni; di cui 39 presentavano anche encopresi), trattati con PEG per 3-30 mesi (media 8.7). In questo studio sono stati osservati solo modesti e rari effetti indesiderati; tra questi, diarrea saltuaria (10%) per lo più risolta riducendo la dose, flatulenza (6%) e dolore addominale (2%); non sono state evidenziate alterazioni significative dei comuni parametri di laboratorio. Anche questo lavoro ha mostrato un'ottima compliance e una preferenza per il PEG in confronto ai lassativi assunti in precedenza.

Sale sì o sale no?

Come già sottolineato, le soluzioni a base di PEG nascono per la preparazione alla colonscopia e tutte nascono con aggiunta di sali, probabilmente per scongiurare l'induzione di iponatremia

GRADIMENTO DI UN PREPARATO COMMERCIALE DI PEG (ISOCOLAN)*

Giudizio	Acqua	Latte	Fanta	Coca-Cola	Tè	Spremuta d'arancia
Bleah	A-C	A-B-E	E	A-B-D-E	A	E
Cattivo	D-E		A	C	C-D	A-B
Medio	B		D		E	C-D
Buono			B-C		B	

*Gradimento di un preparato commerciale di PEG (Isocolan), sciolto in diversi veicoli, da parte di 5 bambini sani (8-11 anni). I bambini, identificati con le lettere dell'alfabeto, hanno assaggiato in cieco le diverse soluzioni, attribuendo un giudizio di gradimento (Laura Martelli, 2002 - dati non pubblicati)

Tabella II

(effetto di cui non esistono comunque segnalazioni certe). D'altra parte è stato sollevato il timore che l'assunzione di volumi anche piccoli, ma continuata per lunghi periodi, possa determinare un sovraccarico di sodio. Pur non essendo ben definibile un apporto "massimo" di sodio, disponiamo di alcune informazioni che ci dicono che:

- L'introito medio quotidiano di un italiano adulto si aggira intorno a circa 3.5 g/die²⁷ - di questa quantità, circa il 60% è assunto con gli alimenti comuni (es. pane ecc.; cosiddetto sodio non discrezionale) e solo il 40% è realmente controllato dall'individuo come aggiunta volontaria (sodio discrezionale)
- L'escrezione media urinaria di Na⁺ (e quindi più o meno l'introito medio) in bambini italiani dell'età di 11 anni è di circa 3 g/die²⁸
- L'introito minimo raccomandato in adulti è di circa 500 mg/die²⁹⁻³⁰
- 250 ml/die di SELG o ISOCOLAN (dose media per un bambino di 25-30 kg) forniscono un apporto di 0.7 g/die di Na⁺

Sembra quindi di poter concludere che la quantità di sodio fornita dall'uso cronico delle soluzioni di PEG attualmente in commercio in Italia rientra nella normale variabilità dell'apporto alimentare e non è destinata a creare problemi al bambino peraltro sano; ciò non toglie che essa debba, invece, essere presa in considerazione nei rari pazienti (insufficienza renale, cardio-

patia congestizia ecc.) in cui è richiesta una stretta limitazione dell'introito di sodio³¹.

Tuttavia, anche se non nociva alla salute, la presenza di sali rende poco palatabili queste soluzioni. Un nostro piccolo esperimento (L. Martelli, 2002 - dati non pubblicati) mostra che, qualunque sia il veicolo, viene sempre riconosciuta come sgradevole la presenza del farmaco; forse solo il sapore di arancia riesce a ottenere un minimo di gradevolezza (Tabella II). In queste diverse soluzioni abbiamo misurato un'osmolalità media in vitro solo di poco superiore alla semplice soluzione in acqua (362 mOsm/kg vs 287 mOsm/kg): esse potrebbero dunque essere usate senza il rischio di squilibri idroelettrolitici per induzione di diarrea osmotica.

PEG per il disimpatto fecale

La stessa strategia usata per il lavaggio intestinale può essere impiegata per trattare il cosiddetto "impatto" fecale, cioè la presenza nel retto di feci tanto dure e/o voluminose da far considerare improbabile la loro evacuazione spontanea.

Un recente lavoro prospettico, randomizzato e in doppio cieco, ha studiato l'effetto di quattro diverse dosi di PEG (da 0.25 a 1.5 g/kg/die in un volume uguale per tutti di 10 ml/kg/die, per 3 giorni) in 40 bambini (3-13 anni) con segni di impatto fecale³². Nel 75% dei pazienti si è ottenuto il disimpatto, con significative differenze tra le dosi (95% con 1 e 1.5 g/kg/die e 55% con le

dosi inferiori; $p < 0.005$), e con minimi effetti collaterali (diarrea o vomito nel 5%, flatulenza nel 18%). Tutti i bambini avevano assunto il PEG per os senza difficoltà (ricordiamo che il prodotto americano è privo di sali, e quindi insapore).

Quanto costa?

Come per tutte le terapie croniche, anche per quella della stipsi è necessario tenere in considerazione l'aspetto economico, soprattutto trattandosi di prodotti il cui costo è totalmente a carico dell'assistito.

La Tabella III riporta il costo stimato per tre mesi di terapia in un ipotetico paziente di 20 kg cui vengano somministrate le dosi medie raccomandate di lattulosio, lattitolo o PEG.

Come si vede, il trattamento con PEG è quello meno costoso, e l'uso delle confezioni maggiori consente di ridurre significativamente il costo totale.

Pericoli veri?

Pur non essendovi, come abbiamo visto, rischi significativi nell'uso cronico (sono ormai pubblicate casistiche che comprendono lattanti di 18 mesi e con trattamenti superiori a un anno), è comunque opportuno ricordare che, a tutt'oggi, sono stati segnalati 5 casi pediatrici di insufficienza respiratoria acuta da aspirazione polmonare massiva di PEG; in tutti la somministrazione era avvenuta attraverso sondino nasogastrico (SNG) per lavaggio intestinale. In almeno due casi la corretta posizione del SNG era stata verificata con ascoltazione e aspirazione. In un caso la Rx del torace ha mostrato una risalita del SNG in esofago; negli altri casi è stato ipotizzato che l'aspirazione polmonare abbia fatto seguito a un episodio di vomito. In almeno due casi i sintomi si sono aggravati gradualmente nel tempo, man mano che procedeva la somministrazione, e quindi avrebbero potuto essere colti tempestivamente da un operatore sensibilizzato. Da segnalare che almeno un caso³³ è stato rapidamente risolto con una tempestiva broncoscopia e conseguente broncolavaggio eseguiti entro 15 ore dall'inizio

COSTO MEDIO PER CICLO DI TERAPIA*

Nome commerciale	Confezione	Costo (euro)
PEG (10 ml/kg/die soluzione 5.9%)		
KLEANPREP	4 bust 68,95 g	52
ISOCOLAN	8 bust 17,4 g	63
ISOCOLAN	8 bust 34,8 g	52
PERGIDAL	7 bust 7,3 g	68
SELG 250	16 bust 17,5 g	56
SELG 1000	4 bust 70 g	52
LATTULOSIO (2 ml/kg/die sosp 67% = 1.34 g/kg/die)		
BIOLAC UPS (scir)	180 ml 67%	134
DIACOLON (scir)	180 ml 67%	136
DUPHALAC (scir)	200 ml 67%	117
EPALFEN (adulti)	20 bust 6 g	124
EPALFEN (bambini)	20 bust 3 g	206
EPALFEN (scir)	180 ml 67%	124
LAEVOLAC (scir)	180 ml 67%	160
LASSIFAR (scir)	200 ml 67%	120
LATTULAC (scir)	180 ml 67%	110
LATTULOSIO DOROM (scir)	200 ml 67%	88
LATTULOSIO GNR (scir)	180 ml 67%	98
LATTULOSIO IBI (bust)	20 bust 10 g	78
LATTULOSIO IBI (scir)	200 ml 67%	122
LATTULOSIO PLIVA (scir)	180 ml 67%	98
LATTULOSIO RAT (scir)	180 ml 67%	120
LATTULOSIO TEVA (scir)	200 ml 67%	99
LIS (scir)	200 ml 67%	141
NORMASE (scir)	200 ml 67%	122
OSMOLAC (scir)	200 ml 67%	108
SINTOLATT (scir)	200 ml 67%	130
LATTIULO (circa 1,3 g/kg/die)		
PORTOLAC (scir)	200 ml 67%	128
PORTOLAC	30 bust 5 g	129
PORTOLAC	20 bust 10 g	107
PORTOLAC	10 bust 5 g	218
PORTOLAC	polvere 200 g	107

*Costo medio per ciclo di terapia (bambino di 20 kg trattato per 3 mesi al dosaggio medio indicato) con alcuni dei prodotti in commercio in Italia (da: Prontuario Farmaceutico 2004)

della sintomatologia respiratoria (dispnea e tachipnea ingravescenti).

Viste le sequele potenzialmente gravi di questa rara evenienza, è consigliabile usare qualche cautela quando si impiegano volumi elevati in breve tempo, soprattutto se la somministrazione avviene con sondino.

Soprattutto, è essenziale verificare la posizione del sondino, radiologicamente o con la verifica del pH del materiale aspirato, prima di iniziare la somministrazione; non bisogna poi esitare a ripetere tale valutazione se si verificano episodi di vomito ricorrente durante la somministrazione del PEG³³.

CONCLUSIONI

La somministrazione continua di soluzioni di PEG rappresenta il principale progresso comparso negli ultimi anni nella terapia della stipsi funzionale del bambino, come sottolineato anche in una recente revisione delle linee guida correnti sulla terapia della stipsi cronica funzionale³⁴. Queste soluzioni, unitamente alle modificazioni dietetiche, consentono di spezzare il circolo vizioso dolore→ritenzione→dolore che sta alla base del cronicizzarsi del problema.

Allo stato attuale, la scarsa palatabilità dovuta alla presenza di sali nelle soluzioni in commercio in Italia costituisce l'ostacolo principale alla loro diffusione nel nostro Paese.

Addendum

È recentissima la comparsa di un lavoro retrospettivo su 28 lattanti di età compresa fra 3 e 17 mesi, trattati con PEG (0.88 g/kg/die) per una media di 6 mesi. La stipsi si è risolta nel 97% dei casi, con minimi effetti collaterali (aumento del flatul in un lattante e diarrea transitoria in 4).

Questo lavoro conferma quindi l'efficacia e la sicurezza del PEG anche in lattanti di età inferiore ai 18 mesi³⁵.

Nota. Parte di questo articolo è stata presentata alle "Giornate di Medico e Bambino", tenutesi a Brescia il 16-17 aprile 2004.

MESSAGGI CHIAVE

□ I farmaci impiegati per rammollire le feci sono gli oli minerali e i lassativi osmotici.

□ I primi presentano alcuni inconvenienti nell'età pediatrica; tra i secondi, il lattulosio e il lattitolo, equivalenti, vanno dati, per essere efficaci, a una dose consistentemente superiore a quella indicata dai produttori italiani, ed esercitano un effetto in parte mediato dalle modificazioni della flora intestinale. Così non è per i polietilenglicoli (PEG), molecole di diverso peso molecolare, non assorbibili e non metabolizzabili.

□ Il PEG (indicato come PEG 3350 o come PEG 4000), alla concentrazione usuale (7,1%), trattiene nell'intestino l'acqua di accompagnamento, ma non ne richiama altra dalla parete, mettendo così al riparo dalla disidratazione. Queste soluzioni contengono comunque, a scopo cautelativo, un'aggiunta di sali.

□ Con alti volumi di soluzione si ottiene un lavaggio completo dell'intestino (richiesto per la colonscopia), ovvero il disimpatto (richiesto per la stipsi cronica severa).

□ Con piccoli volumi (in media 1 g/kg/die, 15 ml/kg/die di soluzione, da aumentare o da ridurre a seconda dell'effetto) si ottiene la soluzione quasi certa del problema della stipsi cronica.

□ La presenza di sali (nelle soluzioni sul mercato italiano) conferisce alla soluzione un gusto vagamente sgradevole. Sul mercato statunitense è comparso un preparato contenente esclusivamente il PEG, incolore e perfettamente insapore.

titol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a meta-analysis. *Hepatology* 1992;15:222-8.

7. Pitzalis G, Deganello F, Mariani P, et al. Lactitol in chronic idiopathic constipation in children. *Pediatr Med Chir* 1995;17:223-6.

8. Kontula P, Suihko ML, Von Wright A, Matilla-Sandholm T. The effect of lactose derivatives on intestinal lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 1999;82:249-56.

9. Henning T, Littau C. Polyethylene glycols (Macrogols, PEGs) in laxatives. *Drugs* 2001;44:43-5.

10. DiPiro JT, Michael KA, Clarck BA, et al. Absorption of polyethylene glycol after administration of a PEG-electrolyte lavage solution. *Clin Pharm.* 1986;5:153-5.

11. Brady CE, DiPalma JA, Morawski SG, Santa Ana CA, Fordtran JS. Urinary excretion of polyethylene glycol 3350 and sulfate after gut lavage with a polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *Gastroenterology* 1986;90:1914-8.

12. Sondheimer JM, Sokol RJ, Taylor SF, Silverman A, Zelasney B. Safety, efficacy and tolerance of intestinal lavage in pediatric patients undergoing diagnostic colonoscopy. *J Pediatr* 1991;119:148-52.

13. Herve S, Leroi AM, Mathiex-Fortunet H, et al. Effects of polyethylene glycol 4000 on 24-h manometric recordings of left colonic motor activity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:647-54.

14. Goldman J, Reichelderfer M. Evaluation of rapid colonoscopy preparation using a new gut lavage solution. *Gastrointest Endosc* 1982;28:9-11.

15. Einstoff JJ, Howard DA, Marshall JB, et al. A randomised blinded clinical trial of a rapid colonic lavage solution (Golytely) compared with standard preparation for colonoscopy and barium enema. *Gastroenterology* 1983;84:1512-6.

16. Gremse DA, Sacks AI, Raines S. Comparison of oral sodium phosphate to polyethylene glycol-based solution for bowel preparation for colonoscopy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:586-90.

17. Dahshan A, Lin CH, Peters J, Thomas R, Tolia V. A randomised, prospective study to evaluate the efficacy and acceptance of three bowel preparations for colonoscopy in children. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3497-501.

18. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology* 1980;78:991-5.

19. Andorsky RL, Goldner F. Colonic lavage solution (Polyethylene glycol electrolyte lavage solution) as a treatment for chronic constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 1990;85:261-5.

20. Corazziari E, Badiali D, Habib FI, et al. Small volume isosmotic polyethylene glycol electrolyte balance solution (PMF-100) in treatment of chronic nonorganic constipation. *Dig Dis Sci* 1996;41:1636-42.

21. Attar A, Lemann M, Ferguson A, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut* 1999;44:226-30.

22. Corazziari E, Badiali D, Bazzocchi G, et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of low daily doses of isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution

(PMF-100) in the treatment of functional chronic constipation. *Gut* 2000;46:522-6.

23. Gremse DA, Hixon J, Crutchfield A. Comparison of polyethylene glycol 3350 and lactulose for treatment of chronic constipation in children. *Clin Pediatr* 2002;41:225-9.

24. Pashankar DS, Bishop WP. Efficacy and optimal dose of daily polyethylene glycol 3350 for treatment of constipation and encopresis in children. *J Pediatr* 2001;139:428-32.

25. Loening-Baucke V. Polyethylene glycol without electrolytes for children with constipation and encopresis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:372-7.

26. Pashankar DS, Loening-Baucke V, Bishop WP. Safety of polyethylene glycol 3350 for the treatment of chronic constipation in children. *Arch Pediatr Adolescent Med* 2003;157:661-664.

27. Turrini A, Saba A, Lintas C. Study of the Italian reference diet for monitoring food constituents and contaminants. *Nutr Res* 1991;11:861-73.

28. Leclercq C and Ferro-Luzzi A. Total and domestic consumption of salt and their determinants in three regions of Italy. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:151-9.

29. EC Commission, 1993. Nutrient and energy intakes for the European Community. Reports of the Scientific Committee for Food. Thirty-first series. Office for Official Publications of the European Communities. Luxembourg.

30. Nat Res Council, 1989. Recommended Dietary Allowances. 10a ed. Washington, DC. National Academy Press.

31. Geraint M. Letter to the editor. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:707.

32. Youssef NN, Peters JM, Henderson W, Shultz-Peters S, Lockhart DK, Di Lorenzo C. Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction. *J Pediatr* 2002;141:410-4.

33. Liangthanasarn P, Nemet D, Sufi R, Nusbaum E. Therapy for pulmonary aspiration of a polyethylene glycol solution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:192-4.

34. Bell EA, Wall GC. Pediatric constipation therapy using guidelines and polyethylene glycol 3350. *Ann Pharmacother* 2004;38:686-93.

35. Michail S, Gendy E, Preud Homme D, Mezzoff A. Polyethylene glycol for constipation in children younger than eighteen months old. *JPGN* 2004;39:197-9.

Bibliografia

- Levine MD. Children with encopresis: a descriptive analysis. *Pediatrics* 1975;56:412-6.
- Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, et al. Constipation in infants and children: Evaluation and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:312-626.
- Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1201-9.
- Pontes FA, Silva AT, Cruz AC. Colonic transit time and the effect of lactulose or lactitol in hospitalized patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:441-5.
- Camma C, Fiorello F, Tinè F, Marchesini G, Fabbri A, Pagliaro L. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993;38:916-22.
- Blanc P, Daures JP, Rouillon JM, et al. Lac-

Parole rubate

La saggezza è qualcosa di freddo e perciò di stupido. La fede, invece, è una passione. Si potrebbe anche dire: la saggezza non fa che dissimulare la vita (la saggezza è come la fredda cenere che ricopre la brace).

Ludwig Wittgenstein
Pensieri diversi, 1947