

INTOSSICAZIONI DA ALCHIL NITRITI "POPPERS": CASISTICA RILEVATA DAL CENTRO ANTIVELENI DI MILANO, 2004-07

Franca Davanzo¹, Laura Settimi², Ida Marcello³, Fabrizio Sesana¹, Elisabetta Urbani⁴, Maurizio Bissoli¹,
Marcello Ferruzzi¹, Rossana Borghini¹, Tania Giarratana¹, Angelo Travaglia¹, Francesca Assisi¹, Paola Moro¹,
Paolo Severgnini¹, Ilaria Rebutti¹, Valeria Dimasi¹, Antonella Pirina¹, Tiziana Della Puppa¹ e Roberto Binetti³

¹Centro Antiveleni, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

³Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

⁴Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

I nitriti di amile, butile e isobutile sono esteri volatili dell'acido nitroso diffusi come droghe inalanti con la denominazione comune di "poppers" (1, 2). In passato, il nitrito di amile è stato usato come farmaco per il trattamento dell'*angina pectoris*, attualmente, il suo impiego è limitato come antidoto nelle intossicazioni da cianuro. Gli altri due alchil nitrati sono stati inizialmente commercializzati negli USA come profumatori per l'ambiente, con l'intento di rendere disponibili a fini di abuso analoghi del nitrito di amile, la cui vendita come farmaco era stata oggetto di restrizioni alla fine degli anni '60 (1). I tre composti agiscono come potenti vasodilatatori e possono provocare effetti acuti quali: irritazione a carico di pelle, trachea e bronchi, difficoltà respiratorie, cefalea, ipotensione, vertigini, perdita di coscienza, cianosi, metaemoglobinemia e coma (3). La loro assunzione abituale è stata associata a un incremento di rischio per infezioni virali trasmissibili per via sessuale, quali l'immunodeficienza umana (HIV), e per il sarcoma di Kaposi, uno dei tumori più diffusi tra i pazienti immunodepressi (1,3). Queste osservazioni sono state confermate da studi sperimentali che hanno caratterizzato gli alchil nitrati come immunosoppressori e promotori della replicazione virale e delle cellule tumorali (3). Inoltre, indagini recenti hanno associato l'assunzione di questi composti in età adolescenziale a un aumentato rischio per comportamenti devianti e problemi mentali (2).

In considerazione delle loro caratteristiche di tossicità e della loro diffusione

come droghe inalanti, negli USA la produzione e vendita al dettaglio di alchil nitrati è stata vietata nel 1990 (4). In Europa, gli alchil nitrati non risultano oggetto di misure restrittive mirate a limitarne l'uso come sostanze di abuso (5). La classificazione di pericolo riportata nell'Allegato I della Direttiva 67/548/CEE è la seguente (6):

- nitrito di butile: facilmente infiammabile; tossico per inalazione e ingestione (F; R 11 | T; R 23/25);
- nitrito di amile: facilmente infiammabile; nocivo per inalazione e ingestione (F; R 11 | Xn; R 20/22);
- nitrito di isobutile: facilmente infiammabile; nocivo per inalazione e ingestione; possibile cancerogeno; mutageno, possibilità di effetti irreversibili (F; R 11 | Xn; R 20/22 | Carc. Cat 2; R 45 | Muta Cat.3; R 68).

In conseguenza, ne deriva che i preparati contenenti nitrito di butile o di amile in concentrazioni pari o superiori al 25% si classificano come le sostanze pure e quindi, rispettivamente, come tossici (con frase R 23/25 per il nitrito di butile) o nocivi (con frase R 20/22 per il nitrito di amile). I preparati contenenti nitrito di isobutile in concentrazioni pari o superiori allo 0,1% si classificano come possibili cancerogeni (R 45) e mutageni con possibilità di effetti irreversibili (R 68). Inoltre, a partire dal 2005 nell'Unione Europea (UE) e dal 2007 in Italia, il nitrito di isobutile, essendo classificato come cancerogeno, in ottemperanza della direttiva 76/769/CEE relativa alle restrizioni d'uso, non può essere immesso sul mercato e destinato alla vendita al pubblico sia come sostanza sia all'interno di preparati (7, 8). Con riferimento a questa

direttiva, nel 2006 è stato ritirato dal mercato un prodotto denominato incenso liquido e contenente isobutil nitrito al 95%, segnalato tramite il Rapid Alert System for Non-Food Products (RAPEX), sistema comunitario di allarme rapido con scambio tempestivo delle informazioni fra gli Stati membri e la Commissione riguardo a misure adottate per prodotti di consumo che presentano un rischio grave per la salute e la sicurezza dei consumatori (9).

In Italia gli alchil nitrati non sono considerati stupefacenti ai sensi di legge (10) e il loro uso come droghe inalanti è scarsamente documentato. In una recente indagine condotta dalla ASL città di Milano è stata osservata una elevata frequenza di assunzione di questi agenti tra gli studenti universitari (R. Gatti, comunicazione personale).

Nel mese di dicembre 2007, il Centro Antiveleni (CAV) di Milano ha rilevato un numero inatteso di richieste di consulenza per esposizioni ad alchil nitrati (due casi nel corso di una settimana). Questa osservazione ha stimolato la revisione della casistica presa in esame nel periodo 2004-07 in riferimento a questi agenti al fine di contribuire alla caratterizzazione del loro uso. Nel presente contributo vengono riportate le principali osservazioni effettuate.

Il CAV di Milano viene consultato da tutto il territorio nazionale per la diagnosi e la gestione di casi di intossicazione (11). Ogni consulenza telefonica effettuata viene registrata vocalmente e su supporto elettronico utilizzando una scheda standard. Il data-base generato a partire dal 2004 con questa procedura ►

viene attualmente condiviso con l'Istituto Superiore di Sanità per controlli di qualità, classificazione e analisi dei dati raccolti. Da questa base informativa sono stati estratti tutti i casi verificatisi nel periodo 1° gennaio 2004-31 dicembre 2007 nei quali l'agente di esposizione era classificato come "sostanza di abuso" e apparteneva alla classe chimica "alchil nitriti". Le informazioni relative a ciascun caso identificato sono state esaminate da un tossicologo clinico del CAV di Milano che ha valutato l'associazione tra quadro clinico riportato ed esposizione e ha classificato i pazienti nelle seguenti categorie: "non intossicazione", per soggetti asintomatici e con esposizioni tossicologicamente non rilevanti; "intossicazione da alchil nitriti", per condizioni in cui le manifestazioni cliniche e l'esposizione riportata sono risultate compatibili tra loro; "intossicazione non valutabile", se le informazioni disponibili non hanno permesso di valutare l'associazione tra esposizione ed effetti clinici. I casi di intossicazione da alchil nitriti sono stati ulteriormente valutati in termini di gravità (12).

Nel periodo esaminato sono stati rilevati 25 casi riferiti a esposizioni ad alchil nitriti: 1 preso in esame nel 2004, 3 nel 2005, 10 nel 2006 e 11 nel 2007. Le regioni di provenienza dei casi sono state Lombardia (n. 16), Veneto (n. 3), Emilia-Romagna, Lazio, Calabria, Puglia, Sardegna e Sicilia, ciascuna con un caso. La maggior parte dei soggetti presi in esame era di genere maschile (n. 20) con un'età mediana di 27 anni, compresa tra un valore minimo e massimo di 15 e 47 anni. La modalità di esposizione è risultata volontaria a scopo di abuso per 22 casi, accidentale in età pediatrica, non nota e a fini autolesivi per un caso, rispettivamente. Venti pazienti sono risultati esposti solamente ad alchil nitriti, mentre per cinque casi è stata riportata l'assunzione contemporanea di altre droghe (cocaina in tre casi, acido gamma idrossi butirrico (GHB) in due casi, uno dei quali esposto anche a cocaina, psicofarmaci e alcol). Per 13 casi la via di esposizione riportata è stata l'inalatoria, per 9 l'orale e per 3 è risultata non nota. Ventuno casi sono stati classificati come intossicazioni da alchil nitriti. Per questi soggetti sono state rilevate le seguenti manifestazioni cliniche: coma (n. 5), emolisi (n. 3), dispnea (n. 3), ipotono (n. 2), vomito (n. 2), midriasi (n. 2), ipertermia (n. 2), cefalea (n. 2), faringodinia (n. 2) bradicardia (n. 1), tachicardia (n. 1), broncospasmo (n. 1) agitazione motoria (n. 1), miosi (n. 1), cianosi diffusa (n. 1), ustioni di I grado (n.

1), edema delle labbra (n. 1). La gravità dell'intossicazione è risultata elevata, moderata e lieve per 7 casi per ognuna di queste categorie.

Per 3 casi è stato possibile risalire alla fonte di esposizione, costituita da un formulato contenente 10 ml di nitrito di isoamile al 98%, commercializzato da una ditta italiana come smacchiatore e acquistabile via Internet. A seguito di questa osservazione è stata condotta una ricerca tramite i più comuni motori disponibili in rete, utilizzando il termine "poppers". L'informazione disponibile sul web ha portato a identificare, in contrasto con quanto stabilito dalla direttiva 76/769/CEE, oltre al preparato associato ai tre casi sopra menzionati, altri cinque prodotti contenenti nitrito di isobutile, acquistabili online in confezione da 10 ml con destinazione commerciale di smacchiatore (n. 4) o profumatore per l'ambiente (n. 1).

Le osservazioni effettuate dal CAV di Milano nel periodo 2004-07, sebbene riferite a un numero molto limitato di casi, suggeriscono che in Italia a partire dal 2006 si sia verificata una maggiore diffusione nell'uso di alchil nitriti come sostanze di abuso. La constatazione che questi agenti sono acquistabili come smacchiatori e profumatori per l'ambiente pone un problema di una adeguata regolamentazione sia a livello nazionale sia europeo in considerazione delle loro caratteristiche di tossicità, delle concentrazioni presenti nei formulati e della loro diffusione come droghe inalanti. ■

Riferimenti bibliografici

1. Haverkos HW, Kopstein AN, Wilson H, et al. Nitrite inhalants: history, epidemiology, and possible links to AIDS. *Environ Health Perspect* 1994;102(10): 858-61.
2. Wu L, Schlenger WE, Ringwalt CL. Use of nitrite inhalants ("poppers") among American youth. *J Adolescent Health* 2005;37:52-60.
3. Haverkos HW, Dougherty JA (Eds). *Health hazard of nitrite inhalants*. NIDA Research Monograph 83. Washington DC. US Government Printing Office; 1988.
4. US Code: Title 15, 2057b. Banning of isopropyl nitrite and other nitrites. November 29, 1990.
5. Nutt D, King LA, Saulbury W, et al. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 2007;369:1047-53.
6. Rettifica della direttiva 2004/73/CE della Commissione, del 29 aprile 2004 recante 29° adeguamento al progresso

tecnico della direttiva 67/548/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose. *Gazzetta Ufficiale* L 216 del 16 giugno 2004. Recepimento: DM 28 febbraio 2006 Supplemento Ordinario n. 100. *Gazzetta Ufficiale* n. 92 del 20 aprile 2006 (Versione consolidata dell'Allegato I).

7. Direttiva 2005/90/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18 gennaio 2006 che modifica, per la ventinovesima volta, la direttiva 76/769/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati Membri relative alle restrizioni in materia di immissione sul mercato e di uso di talune sostanze e preparati pericolosi (sostanze classificate come cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione-CMR). *Gazzetta Ufficiale* L 33 del 4 febbraio 2006.
8. Decreto del Ministero della Salute 9 marzo 2007. Recepimento della direttiva 2005/90/CE riguardante restrizioni in materia di immissione sul mercato di talune sostanze e preparati pericolosi (sostanze classificate come cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione-CMR), 29ª modifica della direttiva 76/769/CEE. *Gazzetta Ufficiale* n. 128 del 5 giugno 2007.
9. Unione Europea (UE). The Rapid Alert System for Non-Food Products (RAPEX). Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/consumers/dyna/rapex/create_rapex.cfm?rx_id=110
10. Ministero dell'Interno. Tabelle degli stupefacenti, aggiornate al DM della Salute 18 luglio 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.interno.it/mininterno/export/sites/default/it/assets/files/3/2006313174430.pdf> (ultima consultazione: 20.2.2008)
11. Davanzo F, Settimi L, Carbone P, et al. *Esposizioni a farmaci prese in esame dal Centro Antiveleeni di Milano nel 2004*. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporti ISTISAN 07/13).
12. Persson H, Sjöberg G, Haines J, et al. Poisoning Severity Score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36(3):205-13.

Comitato editoriale BEN

Nancy Binkin, Paola De Castro,
Carla Faralli, Marina Maggini,
Stefania Salmaso
e-mail: ben@iss.it