

Supplemento N. 4/2022 di Open Source in Medicine,
testata giornalistica registrata presso il Tribunale di Napoli - Aut. n. 32 del 18/05/2016

ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA DI PAZIENTI USTIONATI SOTTOPOSTI AD ANALGOSEDUZIONE DURANTE LE PROCEDURE DI MEDICAZIONE

Anna Lanza, Romolo Villani

AORN "A Cardarelli", Terapia Intensiva Grandi Ustionati (TIGU), Napoli

ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA DI PAZIENTI USTIONATI SOTTOPOSTI AD ANALGOSEDUZIONE DURANTE LE PROCEDURE DI MEDICAZIONE

Anna Lanza, Romolo Villani

AORN "A Cardarelli", Terapia Intensiva Grandi Ustionati (TIGU), Napoli

ABSTRACT

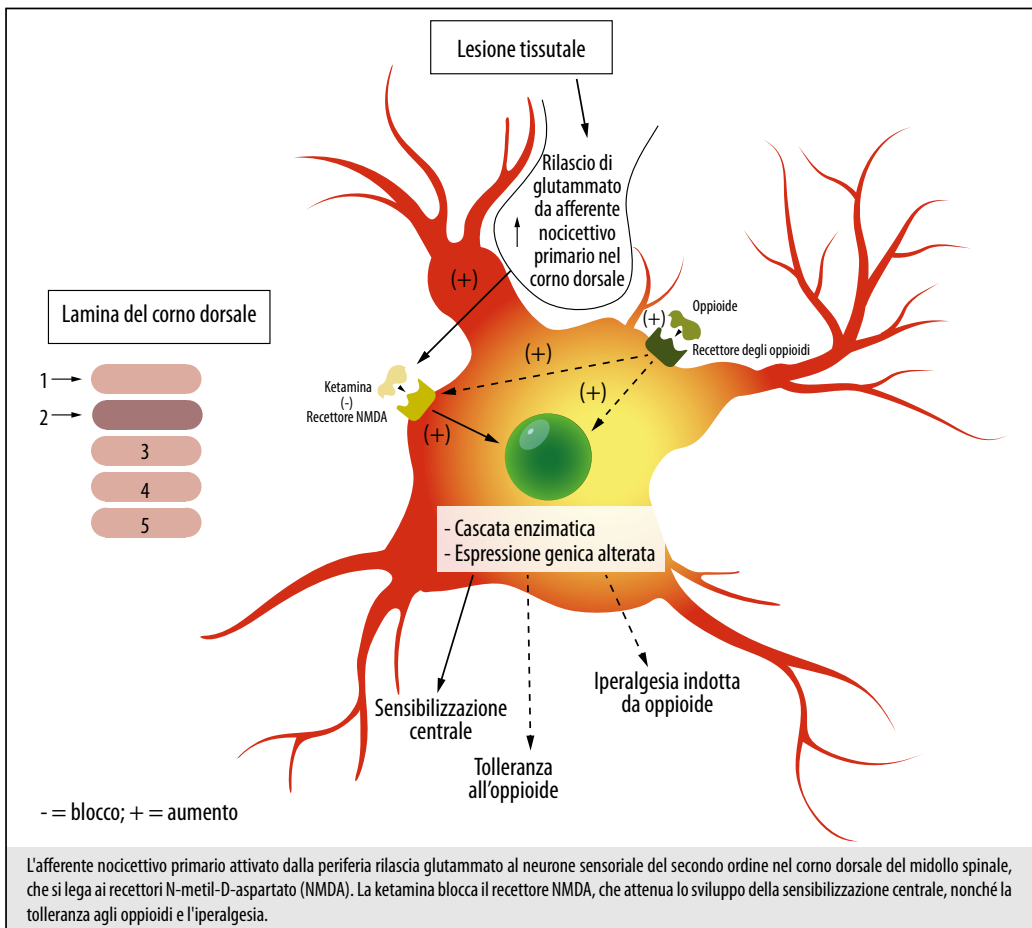
Le linee guida italiane e internazionali sottolineano la necessità di un'adeguata gestione del dolore peri-procedurale nel paziente ustionato. L'associazione ketamina + midazolam poggia il suo razionale sui meccanismi di azione dei due farmaci che permettono di sfruttare e rinforzare le proprietà analgo-sedative della ketamina, riducendone gli effetti collaterali e trattando al contempo l'ansia legata alle procedure dolorose. Inoltre, questa associazione permette l'uso di dosi più basse di oppioidi, limitandone quindi gli eventi avversi legati in particolare alla depressione del sistema respiratorio. Questa analisi osservazionale ha dimostrato l'efficacia, e confermato il buon profilo di tollerabilità, dell'associazione ketamina + midazolam + fentanil a basse dosi in termini di sollievo dal dolore, sedazione e qualità di vita (QoL) in pazienti ustionati sottoposti a medicazioni ripetute presso la Terapia Intensiva Grandi Ustionati dell'AORN "A Cardarelli" di Napoli.

INTRODUZIONE

I pazienti ustionati sperimentano comunemente alti livelli di dolore acuto e ansia, in particolare durante i cambi di medicazione e altre procedure mediche¹. Le linee guida europee e italiane per la gestione del paziente ustionato sostengono l'importanza dell'analgesia durante la medicazione^{2,3}, eventualmente associata all'ansiolisi². È noto, infatti, che l'ansia esacerba la sensazione dolorosa¹ e che alti livelli di ansia pre-operatoria sono associati all'insorgenza di delirio, all'aumento del dolore post-operatorio e ad un più alto consumo di analgesici⁴. La gestione del dolore è dunque un aspetto critico nel trattamento delle ustioni anche se di piccole dimensioni; tuttavia, spesso non viene affrontato adeguatamente⁵. Inoltre, per quanto riguarda la scelta delle te-

rapie molti farmaci vengono scelti al di fuori delle raccomandazioni da linee guida. La ketamina è un farmaco ad azione anestetica generale, ad uso prevalentemente parenterale, non barbiturico, ad azione rapida, che causa un'anestesia dissociativa, con depressione del sistema talamo-corticale e attivazione del sistema limbico. Il blocco della sensibilità dolorosa avviene a livello tegumentario e non viscerale⁶. L'effetto della ketamina si svolge, tra l'altro, attraverso l'azione antagonista sul recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) (**Figura 1**) che determina una riduzione dell'eccitazione neuronale legata al glutammato⁵. L'azione della ketamina sui recettori NMDA attenua lo sviluppo della sensibilizzazione centrale così come riduce i fenomeni di tolleranza agli

Figura 1. Meccanismo di azione della ketamina



Adattato da Natoli S, et al. 2021⁷

oppioidi e di iperalgesia⁷. I principali vantaggi della ketamina nei pazienti con ustioni sono il mantenimento della pervietà delle vie aeree e la funzione respiratoria spontanea, fornendo al contempo una buona sedazione e analgesia. Permette quindi l'uso di basse dosi di oppioidi (es. fentanil) riducendo il rischio di depressione respiratoria. La ketamina ha dunque un ruolo importante nell'anestesia ripetuta per le medicazioni per ustioni sia negli adulti che nei bambini^{7, 8}.

Un altro aspetto nella gestione del dolore nel paziente ustionato è la concomitante gestione dell'ansia. Per questo, le benzodiazepine (BDZ) sono comunemente utilizzate in questi pazienti^{1,2}. Il midazolam è una BDZ a breve durata di azione che agisce come modulatore allosterico positivo del recettore dell'acido gamma-amino-butirrico (GABA)-A, e deve il suo potente effetto ipnotico all'interferenza con il re-uptake del GABA⁹ (**Figura 2**). Il midazolam è tra i farmaci più comunemente usati in pre-anestesia; quando associato alla ketamina, la sua azione sul recettore GABA nelle zone talamica e limbica ne riduce gli effetti dissociativi e il rischio di insorgenza di delirio⁸.

Il rationale per la combinazione di midazolam e ketamina si basa quindi sul presupposto di sfruttare l'ansiolisi fornita dal midazolam, rinforzando le proprietà sedative e analgesiche della ketamina riducendone al contempo gli effetti collaterali. Inoltre, l'associazione ketamina + midazolam permette l'utilizzo di basse dosi di fentanil prevenendo così gli effetti depressivi della funzione respiratoria dell'oppioide⁴.

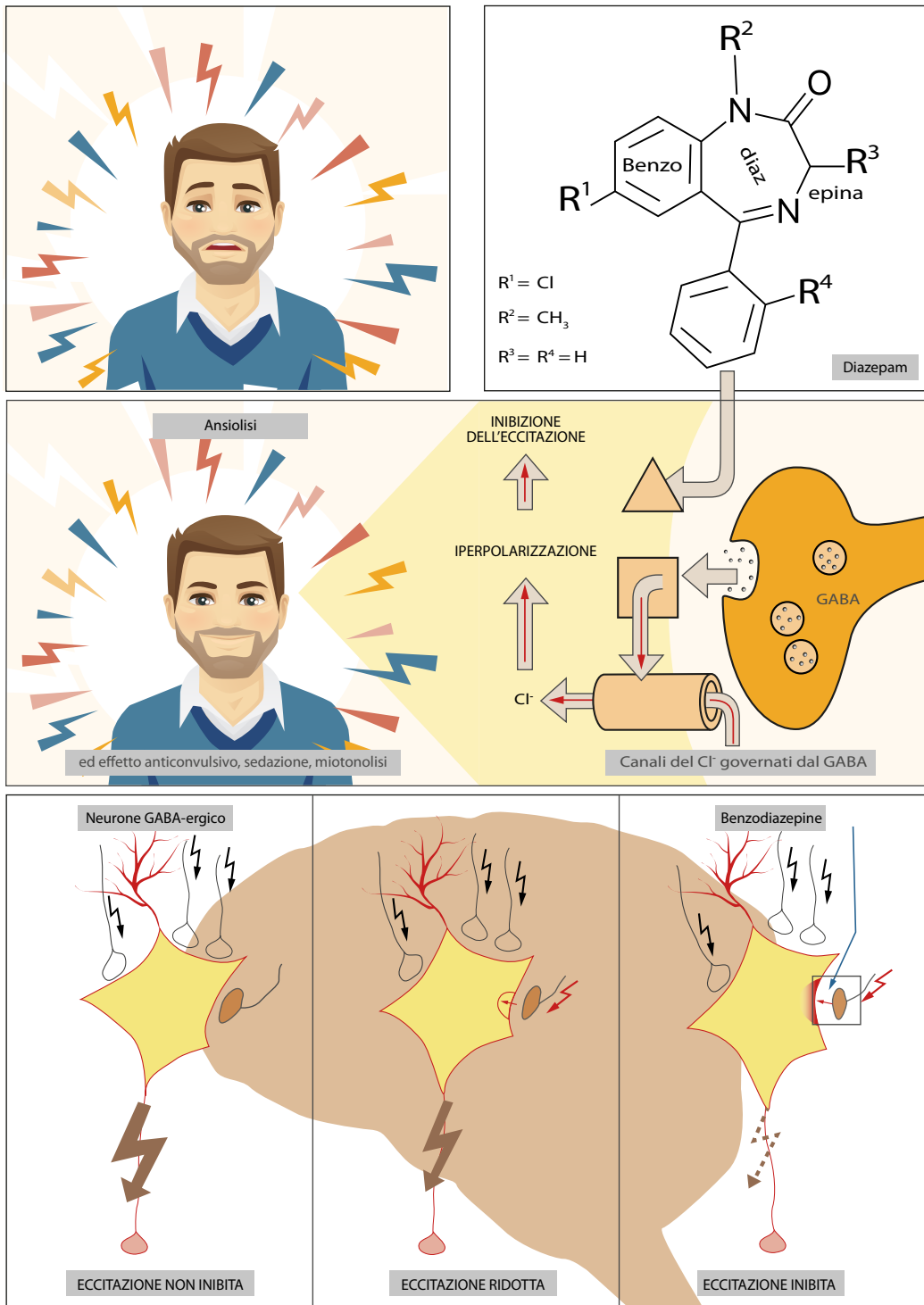
Obiettivo di questa analisi osservazionale è valutare l'efficacia analgesedativa dell'associazione ketamina + midazolam (in rapporto 10:1) in aggiunta a fentanil a basso dosaggio in pazienti ustionati sottoposti a medicazioni dolorose quotidiane in termini di sedazione e qualità di vita (QoL).

PAZIENTI E METODI

Questa analisi retrospettiva ha incluso i pazienti ricoverati nel 2020-2021 presso la Terapia Intensiva Grandi Ustionati dell'AORN "A Cardarelli" di Napoli per ustioni da alcool o da acqua bollente. Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti con disturbi psichiatrici e le ustioni da freddo.

Il trattamento in oggetto di valutazione e somministrato prima della medicazione consisteva in una miscela di ketamina 100 mg, midazolam 10 mg e fentanil 50 mcg diluiti in 20 ml (o 10 ml in pazienti con ustioni estese ad almeno il 20% del corpo).

Figura 2. Meccanismo di azione delle benzodiazepine



Adattato da Lullmann H, Farmacologia per immagini, Centro scientifico Editore (2006)¹⁰

L'analgosedazione veniva effettuata al letto del paziente. La durata media della medicazione era di 30-50 minuti.

L'efficacia del trattamento in termini di sollievo dal dolore è stata misurata mediante scala visuale analogica (Visual Analog Scale, VAS) da 0 (= assenza di dolore) a 10 (= peggior dolore possibile)¹¹. Il grado di sedazione è stato valutato mediante la scala Richmond Agitazione-Sedazione (RASS) a 10 livelli (da +4 "combattivo" a -5 "non risvegliabile")¹² e lo stato al risveglio mediante scala ALDRETE¹³.

Infine è stata valutata la QoL mediante la registrazione dell'eventuale rifiuto del pasto dopo la medicazione (Loss-of-Lunch, LOL).

RISULTATI

Sono stati valutati i dati di 15 pazienti trattati con analgosedazione prima delle procedure di medicazione.

Di questi, in 3 casi non era disponibile l'informazione sul tipo di ustione: i dati di questi pazienti non sono stati quindi compresi nell'analisi.

I 12 pazienti inclusi (7 femmine e 5 maschi) avevano un'età compresa tra 15 e 80 anni. Undici di loro avevano ustioni da alcool.

Una paziente presentava ustioni da alcool complicate da addome acuto per perforazione colecistica e aneurisma dell'aorta ascendente.

L'estensione dell'ustione (TBSA) all'ingresso era $\geq 20\%$ in tutti i pazienti e $\geq 50\%$ in 5/12 pazienti. L'ABSI (Abbreviated Burn Severity Index) all'ingresso era compreso tra 6 e 11; ABSI medio 7,75.

Sono state effettuate 570 medicazioni totali. La degenza media è stata di 79,25 giorni. I dati dei singoli pazienti sono mostrati nella **Tabella 1**.

Non si sono manifestati casi di allucinazione o delirio. Non sono stati riferiti altri eventi avversi. La valutazione del trattamento di analgosedazione in oggetto in termini di sollievo dal dolore mostra un punteggio alla scala VAS di 1 o 2 nella metà dei pazienti, con un punteggio massimo riferito di 2.

Per quanto riguarda la sedazione, 7 dei 12 pazienti presentavano un punteggio di 0 alla scala RASS. Tutti i pazienti riportavano un punteggio superiore a 9 alla scala ALDRETE e in nessun caso veniva riferito un LOL.

I risultati dei singoli pazienti sono rappresentati nella **Tabella 2**.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti trattati (N=12)

Numero paziente	Età (anni)	Sesso (M/F)	TBSA (%) all'ingresso	ABSI* all'ingresso	Degenza (giorni)	Numero di medicazioni totali
1	34	F	50	7	210	100
2	30	F	50	11	90	45
3	42	M	40	8	45	30
4	53	F	60	11	135	80
5	21	F	40	6	120	60
6	38	M	25	6	30	25
7	15	M	40	6	30	30
8	40	M	35	6	60	30
9	39	M	30	6	21	25
10	64	F	20-25	6	60	30
11	21	F	60	9	30	25
12	80	F	50	11	120	90

*Il punteggio ABSI varia dal valore di 2 a cui corrisponde il 99% di probabilità di sopravvivenza, a quello di 12 o più a cui corrisponde meno del 10% di probabilità.

Tabella 2. Risultati delle scale di valutazione nei pazienti trattati (N=12)

Paziente	VAS	RASS	ALDRETE	LOL
1	1	+1	+9	0
2	1/2	+1	+9	0
3	1	0	+9	0
4	1/2	0	+9	0
5	1/2	0	+9	0
6	1	0	+9	0
7	2	0/+1	+9	0
8	1/2	0/+1	+9	0
9	1/2	0	+9	0
10	1/2	0	+9	0
11	0/1	0	+9	0
12	0/2	0/+1	+9	0

VAS: Visual Analog Scale; RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale; LOL: Loss-of-Lunch

DISCUSSIONE

Come le linee guida italiane ed europee, le linee guida dell'American Burns Association sulla gestione del dolore acuto nel paziente ustionato adulto indicano la ketamina come un'opzione utile nella sedazione procedurale che dovrebbe essere considerata a bassi dosaggi in aggiunta alla terapia con oppioidi; inoltre affermano che la sua associazione con midazolam ha dimostrato efficacia nel corso delle procedure di medicazione in pazienti ustionati¹⁴.

Questa analisi osservazionale ha valutato l'efficacia dell'associazione ketamina + midazolam insieme a fentanil a basse dosi nel dolore da procedura in pazienti ustionati. Oltre alla scala VAS per la valutazione del dolore sono state somministrate la scala RASS per la valutazione della sedazione e la scala ALDRETE per valutare lo stato al risveglio; infine sono state registrate eventuali LOL per valutare la QoL. In generale, la combinazione di farmaci si è rivelata efficace in termini di analgosedazione in pazienti sottoposti a ripetute medicazioni. Inoltre, la medicazione è stata ben tollerata, senza effetti collaterali, allucinazioni o deliri.

In una precedente esperienza di 2 anni era stata analizzata la risposta di 50 pazienti afferenti presso il nostro centro e trattati con ketamina + midazolam associati a fentanil a basse dosi. Anche in questa precedente analisi, il trattamento è risultato efficace in tutti i pazienti e ben tollerato. Nessuno di loro ha riportato infatti effetti collaterali quali allucinazioni, deliri o cambiamenti dell'umore. Il punteggio della scala ALDRETE risultava sempre superiore a 9¹⁵.

Precedenti evidenze a conferma dell'efficacia analgesica della ketamina e dell'associazione ketamina + midazolam vengono anche da trial clinici randomizzati controllati, condotti in pazienti ustionati sottoposti a medicazioni dolorose nei quali questa combinazione ha dimostrato di offrire un'efficace sedoanalgesia senza causare significativi effetti collaterali¹.

Oltre all'utilità nell'analgosedazione, la ketamina si è anche rivelata un trattamento estremamente efficace per la depressione maggiore, il disturbo bipolare e il comportamento suicida¹⁶. I risultati di una meta-analisi supportano la ketamina come nuova opzione di trattamento per la depressione, affermando che la ketamina ha dimostrato di avere un alto tasso di risposta e un effetto rapido¹⁷.

Diversi studi pilota indipendenti dimostrano che dopo una singola infusione endovenosa di dosaggi sub-anestetici di ketamina, i suoi effetti antidepressivi si manifestano

entro poche ore e si mantengono per una media di 4-7 giorni^{18,19}. Inoltre, le prove riportate in letteratura da studi con dosi singole e multiple di ketamina hanno anche mostrato che alcuni soggetti potrebbero essere in grado di sostenere la risposta per settimane o mesi²⁰.

CONCLUSIONI

La ketamina svolge un ruolo di primo piano nei protocolli di cura delle ustioni, fornendo analgesia e sedazione efficaci per i pazienti ustionati che devono sottoporsi a debridement, innesti e ripetuti cambi di medicazione. Il dolore nei pazienti ustionati è multimodale, i diversi meccanismi di azione di ketamina, midazolam e fentanil a basse dosi ne supportano quindi l'uso in associazione per la gestione del dolore in questi pazienti.

I risultati di questa analisi osservazionale, sebbene di piccole dimensioni, supportano l'efficacia analgesodativa di ketamina + midazolam (in rapporto 10:1) + fentanil a basso dosaggio, in pazienti ustionati sottoposti a medicazioni dolorose quotidiane.

BIBLIOGRAFIA

1. Gündüz M, Sakalli S, Güneş Y, et al. Comparison of effects of ketamine, ketamine-dexmedetomidine and ketamine-midazolam on dressing changes of burn patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011 Apr;27(2):220-4.
2. EBA - Guidelines - Version 4 2017.docx <https://www.euroburn.org/wp-content/uploads/EBA-Guidelines-Version-4-2017.pdf>
3. Ranno R, et al. Italian recommendations on enzymatic debridement in burn surgery. *Burns* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.07.006>
4. Oliveira Filho GR, Castilhos CM, Kriegl JP, Bianchi GN. Oral preanesthetic medication in children - comparison between midazolam alone and in combination with ketamine: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Anesthesiol*. 2021 Aug 16:S0104-0014(21)00315-8.
5. Samad MA, Islam MS, Ahmed M, Maruf A. Evaluation of ketofol (ketamine propofol combination) as total intravenous anaesthetic for burn dressing in adult patient. *JAFMC Bangladesh*. Vol 8, No 1(June)2012.
6. Ketamina. Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto. Edizione Corrente
7. Natoli S. The multiple faces of ketamine in anaesthesia and analgesia. *Drugs Context*. 2021 Apr 23;10:2020-12-8.
8. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Front Hum Neurosci*. 2016 Nov 29;10:612.
9. Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J*. 2013 Summer;13(2):214-23.
10. Lullmann H. *Farmacologia per immagini*. Centro scientifico Editore (2006).
11. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974 Nov 9;2(7889):1127-31.
12. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. "The Richmond Agitation-Sedation Scale", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 166, No. 10 (2002), pp. 1338-1344.
13. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth*. 1995 Feb;7(1):89-91.
14. Romanowski KS, Carson J, Pape K, et al. American Burn Association Guidelines on the Management of Acute Pain in the Adult Burn Patient: A Review of the Literature, a Compilation of Expert Opinion, and Next Steps. *J Burn Care Res*. 2020 Nov 30;41(6):1129-1151.

15. Lanza A, Sasso M, Savoia G, Iodice S. Back to the future. Review of 2 years use of ketamine midazolam fentanyl for dressing chang/wound debridement in spontaneous breath patients in burn unit intensive care in Naples, Italy. *Annals of Burns and Fire Disasters* - vol. XXVIII – Supplement EBA - September 2015
16. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin*. 2016 Jul;37(7):865-72.
17. Lee EE, Della Selva MP, Liu A, Himelhoch S. Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2015; 37: 178–84.
18. Ibrahim L, Diazgranados N, Franco-Chaves J, et al. Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs add-on riluzole: results from a 4-week, double-blind, placebo controlled study. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 1526–33.
19. Mathew SJ, Murrough JW, Rot M, et al. Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 71–82.
20. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013 Oct;170(10):1134-42.

