



LORELLA FANTI*, MASSIMO AGOSTONI**

*Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Università Vita-Salute, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

**Servizio di Anestesia e Rianimazione, Università Vita-Salute, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

La sedazione cosciente e profonda: come e quando

Se pure sia ormai da considerarsi pratica standard l'impiego della sedazione nelle procedure endoscopiche, esistono notevoli differenze d'impiego da paese a paese. Il grado di sedazione è rappresentato da un "continuum" di stati che vanno da un livello minimo a un livello di sedazione profonda. Chi somministra la sedo-analgesia deve essere in grado di riconoscere le complicanze legate al raggiungimento di un livello di sedazione più profonda mantenendo la pervietà delle vie aeree. Esiste in letteratura consenso unanime riguardo l'utilizzo della sedazione per gli esami più complessi, restano tuttavia ancora aperti numerosi interrogativi.

Although it is standard practice in patients undergoing diagnostic and therapeutic procedures, to perform gastrointestinal endoscopy under conscious sedation, there are significant variations from country to country regarding the role of sedation during endoscopy. The level of effective sedation may range from minimal through deep sedation and who administered moderate or deep sedation should be able to rescue patients whose level of sedation become deeper than initially intended. Deeper levels of sedation may be required for more complex procedures often requiring a high degree of patient cooperation. Appropriate patient monitoring during sedation is mandatory.

Parole chiave: endoscopia digestiva, sedazione, monitoraggio

Key words: gastrointestinal endoscopy, sedation, monitoring

INTRODUZIONE

Se pure sia ormai da considerarsi raccomandabile l'uso della premedicazione negli esami endoscopici, esistono tuttavia notevoli differenze nell'impiego della sedazione nel mondo. Per quanto concerne l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) l'uso della sedazione sembra essere prevalente nel nord e nel sud America (72%), mentre in Europa e in Asia è utilizzata rispettivamente mediamente nel 56 e nel 44% dei casi (1). Esistono inoltre realtà locali in Europa e in alcune province del Canada dove la valutazione diagnostica del tratto digestivo superiore è spesso effettuata senza alcun tipo di premedicazione o con somministrazione di farmaci "a domanda" (1,2).

Per ciò che riguarda l'EGDS diagnostica esistono dati in letteratura che ne confermano la buona accettabilità da parte del paziente (3,4) mentre la colonscopia è considerata un esame doloroso e mediamente mal tollerato. In Italia, nonostante l'impiego della sedazione durante l'e-

splorazione del colon sia considerato un indicatore di qualità (5), è utilizzata, come in altri paesi d'Europa, molto spesso "a domanda". A questo proposito, la letteratura non è univoca nel definire il gold standard ma, accanto a lavori che enfatizzano come la sedazione non migliori né l'accettabilità della procedura né la tollerabilità da parte del paziente (6), troviamo studi che dimostrano l'esatto contrario (7). Tali diversità riflettono verosimilmente un differente approccio al problema per differenze geografico-culturali, socio-economiche e per le inevitabili implicazioni medico-legali connesse alla somministrazione di farmaci gravati da potenziali effetti collaterali.

Negli ultimi anni, numerosi articoli comparsi sulle più importanti riviste scientifiche, hanno valutato e approfondito molti fondamentali aspetti della sedazione nelle procedure endoscopiche, testimoniando sia l'elevato interesse per l'argomento, sia la necessità di confrontarsi allo scopo di individuare il reale ruolo della sedazione cosciente in Endoscopia Digestiva.

Per quanto riguarda le procedure tecnicamente complesse e potenzialmente protratte nel tempo come l'ERCP e l'EUSP vi è invece ormai consenso unanime sul fatto che un'adeguata sedazione consenta di ottenere il massimo della collaborazione da parte del paziente e permetta all'operatore il completamento della procedura. È ancora invece dibattuto il mezzo per raggiungere il livello di sedazione adeguato alla difficoltà tecnica e alla durata della procedura, il tipo e le modalità di somministrazione dei farmaci da utilizzare.

A proposito di quale sia il confine fra sedazione cosciente e profonda, va rilevato come la sedo-analgesia non sia caratterizzata da stadi distinti, ma da un "continuum" di stati di coscienza che vanno dalla sedazione minima (ansiolisi) fino all'anestesia generale e talvolta, anche se somministrati in dosi appropriate, i farmaci utilizzati allo scopo di ottenere una sedazione cosciente possano indurre stati imprevedibili di sedazione profonda (Figura 1) (8).

La letteratura riporta che i farmaci più comunemente impiegati per via endovenosa come le benzodiazepine, un tempo il diazepam oggi più comunemente il midazolam, e gli oppiacei (meperidina o fentanyl), soprattutto se utilizzati in associazione, sono gravati in percentuale non trascurabile (da 1:200 a 1:2.000) da complicanze cardiovascolari anche di grado severo (9).

Proprio a questo riguardo all'*American Society of Anesthesiologists* (ASA) ha emanato linee guida che affermano e sottolineano come la somministrazione

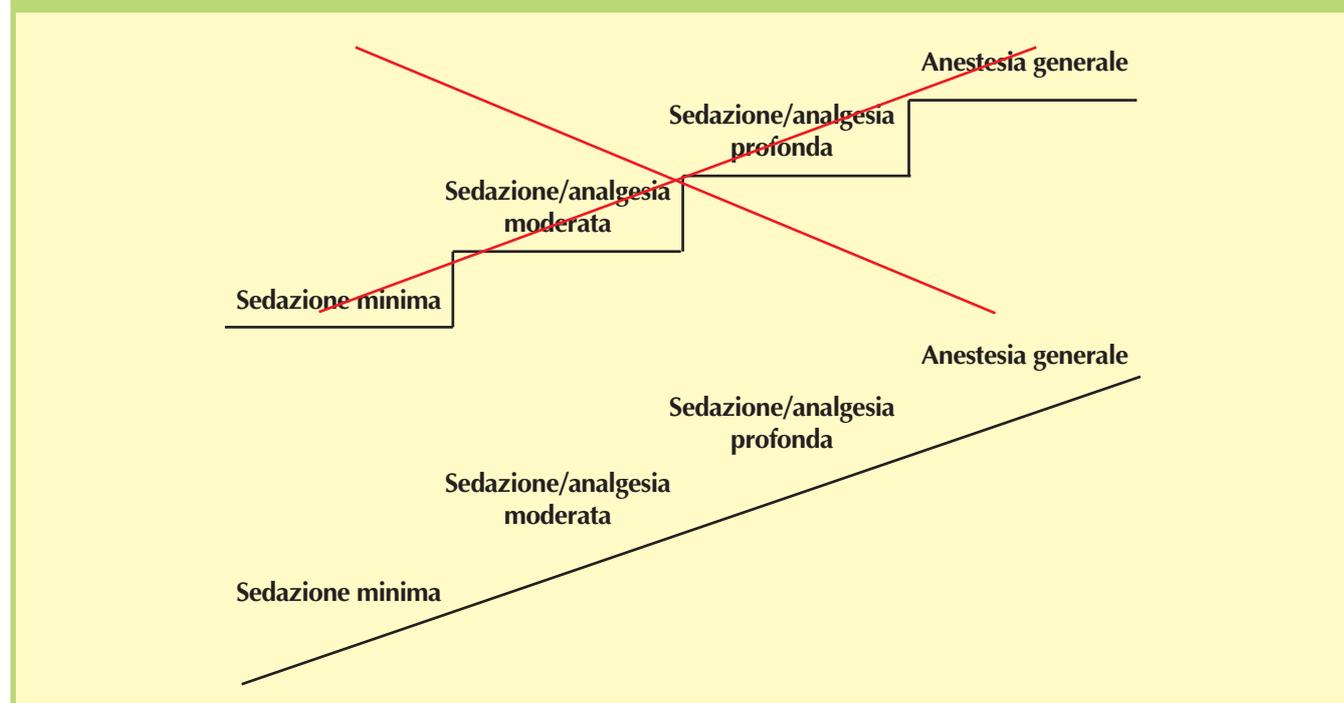
combinata di farmaci a effetto sedativo e analgesico vada adattata di volta in volta all'età, alle condizioni del paziente e al tipo di procedura alla quale dovrà essere sottoposto (10). Questa pubblicazione apre inoltre ulteriori importanti punti di discussione sempre più attuali. Oltre alle dotazioni per il monitoraggio delle funzioni cardiovascolari e respiratorie (pulsiosimetria, ECG e pressione arteriosa) ormai a tutti note, le nuove linee guida enfatizzano l'importanza di identificare una persona (medico o infermiere professionale) dedicata, qualificata e addestrata all'esecuzione della sedo-analgesia e all'interpretazione dei parametri monitorizzati.

Chi somministra la sedo-analgesia e valuta i parametri monitorizzati deve essere una persona non coinvolta nella manovra endoscopica che conosce le caratteristiche farmacologiche dei medicinali somministrati, la loro azione e le caratteristiche dei loro antagonisti.

Deve essere inoltre in grado di riconoscere le complicanze dovute al raggiungimento di un livello più profondo di sedazione e capace di eseguire le manovre basilari per il mantenimento della pervietà delle vie aeree; inoltre, all'interno della sala deve essere presente una persona immediatamente disponibile qualificata per il *Basic Life Support* (rianimazione cardio-polmonare, ventilazione con cannula e in maschera).

Nel caso delle manovre che richiedano sedazione moderata, ad esempio ERCP ed EUS operative, si deve avere la disponibilità entro 5 minuti di una persona esperta nelle manovre di *Advanced Life Support* (intubazione tracheale, defibrillazione, impiego di farmaci per la rianimazione).

Figura 1: Lo spettro dei gradi di sedazione





Per quanto concerne la modalità di somministrazione dei farmaci sono numerose le metodiche descritte in letteratura: dai boli refratti somministrati direttamente, alle pompe siringa che garantiscono una velocità di infusione costante in ml/h sulla base del dosaggio desiderato del farmaco da somministrare calcolato in mg/kg/h.

Le nuove pompe TCI (Target Controlled Infusion), sulla base dell'età e del peso del paziente, grazie a un sofisticato algoritmo, calcolano automaticamente la velocità di infusione del farmaco per mantenerne la concentrazione desiderata a livello ematico e nel sito effetore.

Le pompe PCS (Patient Controlled Sedation) consentono al paziente stesso di autosomministrarsi boli di farmaco sedativo-analgescico premendo un pulsante; tale sistema va usualmente a incrementare l'effetto sedo-analgescico determinato da un'infusione di base fino al raggiungimento di un livello di sedazione "a misura di paziente".

A tale proposito, le linee guida dell'*American Society of Anesthesiologists* (ASA) sottolineano come la somministrazione dei farmaci per sedazione-analgesia in piccole dosi refratte sia da preferirsi alla somministrazione in bolo, gravata da maggiori effetti indesiderati; tali raccomandazioni sono state successivamente fatte proprie dall'*American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE) (10) se pure in realtà, in letteratura, non esista ancora un consenso unanime su quale sia la metodica più sicura ed efficace (11,12).

Sul fronte farmacologico nel 1989 l'avvento del propofol (Diprivan; Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Del.) ha letteralmente rivoluzionato il panorama anestesologico. Nato come agente induttore dell'anestesia, utilizzato a dosi adeguate e in perfusione continua, ha rapidamente occupato un ruolo importante nella sedazione suscitando un enorme entusiasmo nel mondo scientifico che dura tuttora e tale da essere confrontato, in svariati lavori, alle benzodiazepine, associate o meno agli oppioidi (13-15).

Indiscussi sono i vantaggi del propofol rispetto alle benzodiazepine, associate o meno agli oppioidi: l'estrema rapidità d'azione, l'emivita molto breve e un tempo di dimezzamento di 4 minuti che, rispetto ai circa 30 del midazolam, rende il suo effetto sedativo rapidamente reversibile; il propofol inoltre non ha metaboliti attivi e ha una pronta clearance epatica (16).

Non trascurabili sono altresì i potenziali aspetti negativi: l'effetto amnesico del propofol nella sedazione cosciente è meno intenso di quello indotto dalle benzodiazepine; la somministrazione va inoltre attentamente dosata poiché minime variazioni possono facilmente indurre uno stato di sedazione profonda con depressione cardiocircolatoria e bradicardia tale da raccomandarne un uso cauto nei pazienti cardiopatici. Lo spiccato effetto di depressione respiratoria indotta dal propofol lo ha reso sino a qualche anno fa, e ancora oggi in Italia, un far-

maco di utilizzo esclusivo da parte dello specialista anestesista, con un ovvio notevole aggravio del costo per procedura.

L'associazione attenta e bilanciata di propofol, benzodiazepine e oppioidi a breve emivita potrebbe essere preferibile per l'effetto sinergico, la maggiore maneggevolezza, la limitazione del dosaggio e, conseguentemente, degli effetti collaterali degli stessi farmaci, usati singolarmente; bisogna altresì ricordare che proprio l'azione sinergica di questi farmaci può causare insufficienza respiratoria con dosaggi minori.

Alcuni lavori recentemente pubblicati hanno però aperto nuovi orizzonti rendendo ancora più animato il dibattito scientifico. In particolare, due ampi studi prospettici (uno randomizzato su 198 pazienti e l'altro non randomizzato su 274 pazienti) hanno dimostrato una maggior efficacia e un analogo profilo di sicurezza del propofol confrontato al midazolam (o al midazolam associato alla meperidina) (17, 18). Il vero aspetto innovativo di tali lavori è che nel primo caso il propofol veniva somministrato da un'infermiera e nel secondo caso da un gastroenterologo, sottoposti ad adeguato training ed entrambi non coinvolti nella procedura.

In due ulteriori studi apparsi successivamente il propofol veniva somministrato rispettivamente da un medico non anestesista (19) e da un'infermiera (20), entrambi non coinvolti nella procedura, ma il quesito da porsi è se possa essere sicuro l'impiego del propofol da parte di un non-anestesista, se pure nell'ambito di trial clinici.

Una nuova revisione delle linee guida recentemente pubblicata a cura dell'*American Society for Gastrointestinal Endoscopy* ha posto l'accento su come il propofol nelle procedure complesse come l'ERCP si sia dimostrato maggiormente efficace rispetto alla tradizionale associazione benzodiazepine-oppioidi (21).

Viene inoltre enfatizzato come lo stato di sedazione profonda facilmente indotto dal propofol richieda un monitoraggio più intensivo e accurato da parte di personale adeguatamente preparato con competenze "di tipo anestesologico".

È altresì importante provvedere a un'accurata anamnesi per identificare ulteriori fattori di rischio correlati alla procedura che possano rendere indispensabile la presenza dell'anestesista: classe ASA 3-4, gravidanza, abuso di alcol o droghe, pazienti non collaboranti o presenza di altri fattori predittivi di ventilazione e/o intubazione difficili.

La presenza di uno o più fattori sopraelencati associati alla necessità di sedare profondamente il paziente pongono l'indicazione assoluta alla presenza dell'anestesista-rianimatore.

In tutti gli altri casi, secondo le nuove linee guida americane, chiunque somministri il propofol deve aderire strettamente a prestabiliti protocolli di dosaggio e soprattutto deve saper applicare correttamente metodiche di tipo rianimatorio in caso di perdita di coscienza e di riduzione della funzionalità respiratoria.



Le caratteristiche del farmaco unitamente alla normativa vigente in Italia ne giustificano al momento l'uso nell'ambito di studi clinici controllati e/o sotto la supervisione dell'anestesista. Con il passare degli anni l'endoscopia digestiva è andata rivestendo sempre maggiore carattere di operatività e le procedure endoscopiche, sempre più complesse e di lunga durata, richiedono ottimali livelli di sedazione allo scopo di ottenere, da parte del paziente, la massima cooperazione, requisito indispensabile per la buona riuscita delle manovre.

La necessità sempre più frequente di raggiungere livelli di sedazione da moderata a profonda, che richiedono la continua valutazione delle funzioni vitali del paziente prima, durante e dopo la somministrazione dei farmaci, ha stimolato la ricerca di metodiche sempre più sofisticate di monitoraggio della sedazione come la capnografia e il BIS, atte a riconoscere precocemente la depressione respiratoria e ad ottimizzare il dosaggio dei farmaci utilizzati.

La capnografia, monitoraggio incruento della CO₂ di fine espirazione basato sulla spettrometria a infrarosso, consente la valutazione "in tempo reale" dell'attività ventilatoria del paziente, espressa in forma grafica come onda inspiratoria ed espiratoria della CO₂ stessa.

In un recente studio di Vargo et al. (19) la capnografia, utilizzata in associazione alla ossimetria standard, si è dimostrata metodica molto sensibile nel riconoscimento precoce dell'ipoventilazione e della depressione respiratoria e ha consentito di prevenire effetti indesiderati da sovradosaggio, particolarmente importanti nel caso del propofol, data l'assenza di antagonisti. Non è stato invece per il momento dimostrato che l'impiego routinario della capnografia possa migliorare l'outcome dei pazienti sottoposti a sedazione conscia.

In considerazione del costo e della necessità di personale addestrato all'interpretazione della traccia capnografica, la metodica potrà verosimilmente trovare spazio nel monitoraggio della sedazione nel corso di manovre potenzialmente operative e protratte nel tempo come l'ERCP e l'EUS.

Il *Bispectral Index* (BIS) recentemente introdotto nella pratica clinica rappresenta una complessa valutazione matematica dei parametri elettroencefalografici dell'attività corticale frontale, corrispondenti a vari livelli di sedazione, espressa in valori numerici.

Teoricamente i valori di BIS riflettono il medesimo livello di sedazione a prescindere dai farmaci utilizzati per ottenerla. Un recente studio ha dimostrato come i suoi valori fossero correlabili allo score normalmente utilizzato per esprimere il grado di sedazione. Valori di BIS compresi fra 75-85 corrispondevano a una probabilità \geq al 96% che i pazienti mostrassero uno score di sedazione adeguato. Il range dei valori mostrava invece maggiori livelli di variabilità e quindi minore utilità, a livelli di sedazione più profonda (22). Riguardo alle tecniche aggiuntive di monitoraggio è stata recentemente pubblicata (23) la posizione assunta dall'*American Society of Anesthesiologists* congiuntamente all'*American Society for Gastrointestinal Endoscopy* che sottolinea come l'intensità del monitoraggio debba essere proporzionale ai fattori di rischio del paziente, al grado di sedazione, al tipo e alla durata della procedura.

CONCLUSIONI

In conclusione va sottolineato come, se pure applicare la sedazione comporti un aggravio di costi per materiali e risorse umane, essa costituisca ormai un importante indicatore del livello di qualità delle prestazioni erogate in sala endoscopica. Molti sono gli argomenti aperti in materia di sedazione in corso di esami endoscopici: il ruolo della sedazione per gli esami diagnostici di routine, i farmaci o le associazioni consigliabili per ottenere una corretta sedazione con il minimo degli effetti collaterali, le modalità di somministrazione e il necessario monitoraggio. Non ultimo riveste la massima importanza il definire con precisione quali debbano essere i requisiti dell'operatore cui venga affidato il compito della somministrazione dei farmaci che dovrà essere in grado sia di monitorarne gli effetti che di intervenire in modo appropriato in caso di risposte impreviste e/o sovradosaggio. A questo proposito i lavori scientifici sino a ora pubblicati ci forniscono ancora solo risposte parziali e non conclusive offrendo ampi margini di approfondimento scientifico.

Livelli di sedazione

- 0:** non attività corticale o coma
- 40-60:** sedazione profonda
- 70-90:** vari livelli di sedazione conscia
- 100:** paziente non sedato.

Corrispondenza:

Lorella Fanti,
Servizio di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva,
Università Vita-Salute, IRCCS Ospedale San Raffaele,
Via Olgettina, 60 - 20132 Milano
Tel. 02 26432744
Fax 02 26432504
e-mail: fanti.lorella@hsr.it



BIBLIOGRAFIA

1. **WAYE J.** Worldwide use of sedation and analgesia for upper intestinal endoscopy [editorial]. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:889-91.
2. Linee guida per la sedazione in endoscopia digestiva. *Giorn It End Dig* 2000;23,1(suppl):3.
3. **SORBI D, GOSTOUT CJ, HENRY J, LINDOR KD.** Unsedated small calibre EGDS versus conventional EGDS: a comparative study. *Gastroenterology* 1999;117:1301-7.
4. **MULCAHY HE, HENNESSY E, CONNOR P ET AL.** Changing patterns of sedation use for routine out-patients diagnostic EGDS between 1989 and 1998. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:217-20.
5. **MINOLI G, MEUCCI G, PRADA A, TERUZZI V ET AL.** Quality assurance and colonoscopy. *Endoscopy* 1999;31:522-7.
6. **RISTIKANKARE M, HARTIKINEN J, HEIKKINEN M ET AL.** Is routinely given conscious sedation of benefit during colonoscopy. *Gastrointest End* 1999;49:566-72.
7. **TERUZZI V, MEUCCI G, RADAELLI F ET AL.** Routine versus on demand sedation and analgesia for colonoscopy: a prospective randomised controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2001;54:169-74.
8. Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists *Anesthesiology* 2002;96:1.004-1.017.
9. **QUINE MA, BELL GD, MC CLOY RF ET AL.** Prospective audit of upper gastrointestinal endoscopy in two regions of England: safety, staffing and sedation methods. *Gut* 1995;36:462-7.
10. Task Force on sedation and analgesia by non-anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;96(4):1.004-17.
11. **MURDOCH JA, GRANT SA, KENNY GN.** Safety of patient-maintained propofol sedation using a target-controlled system in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2000;85(2):299-301.
12. **GILLHAM MJ, HUTCHINSON RC, CARTER C ET AL.** Patient-maintained propofol sedation for ERCP with a target-controlled infusion of propofol: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:14-7.
13. **KRUGLIAK P, ZIFF B, RUSABROU G ET AL.** Propofol versus midazolam for conscious sedation guided by processed EEG during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective, randomised, double blind-study. *Endoscopy* 2000;32:677-82.
14. **KOSHY G, NAIR S, NORKUS EP ET AL.** Propofol versus midazolam and meperidine for conscious sedation in GI endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1476-79.
15. **NG J, KONG C, NYAM D.** Patient-controlled sedation with propofol for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001;54:8-13.
16. **BYRNE MF, BAILLIE J.** Propofol for conscious sedation? *Gastroenterology* 2002;123:373-78.
17. **KOSHY G, NAIR S, NORKUS EP ET AL.** Propofol versus midazolam and meperidina for conscious sedation in GI endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1.476-1.479.
18. **WEHRMANN T, KOKABPICK S, LEMBCKE B.** Efficacy and safety of intravenous propofol sedation during routine ERCP: a prospective, controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:677-683.
19. **VARGO JJ, ZUCCARO G JR, DUMOT JA ET AL.** Gastroenterologist-administered propofol for therapeutic upper Endoscopy with graphic assessment of respiratory activity: a case series. *Gastrointest Endosc* 2000;52:250-255.
20. **REX DK, OVERLEY C, KINSER K ET AL.** Safety of propofol administered by registered nurses with gastroenterologist supervision in 2000 endoscopic cases. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1.159-1.163.
21. Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003;58:317-322.
22. **BOWER AL, RIPEPI A, DILGER J, BOPARI N, BRODY FJ, PONSKY JL.** Bispectral index monitoring of sedation during endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000;52:192.
23. The American Society of Anesthesiologist's efforts in developing guidelines for sedation and analgesia for nonanesthesiologists. *Anesthesiology* 2003;98:1.261-8.