

Queste pagine rappresentano la finestra su "Medico e Bambino" cartaceo dei contributi originali delle pagine elettroniche. I testi in extenso sono pubblicati on line.

EFFICACIA ANESTETICA DEL LAT GEL PER FERITE SUPERFICIALI IN UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA. GIÀ FATTO?!

E. Benelli¹, D. Zanon², S. Bressan³, G. Facchina¹, K. Vecchiato¹, S. Pusceddu⁴, E. Neri⁵, R. Giorgi⁵, C. Germani⁵

¹Clinica Pediatrica, IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Università di Trieste

²Farmacia, ³Pronto Soccorso, IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Trieste

³Dipartimento della Salute della donna e del bambino, Pronto Soccorso, Università di Padova

⁴Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari

Indirizzo per corrispondenza: elisa.benelli@gmail.com

THE ANAESTHETIC EFFECTIVENESS OF LAT GEL ON LACERATION IN A PAEDIATRIC POPULATION

Key words LAT gel, Lacerations, Local anaesthesia

Summary

Background - Local anaesthesia for lacerations is obtained by perilesional injections of lidocaine, which are painful. Ready-made anaesthetic gels that can be directly put on the laceration with no pain and that have anaesthetic and haemostatic power are available. Among these, LAT gel (lidocaine 4%, adrenaline 0.05%, tetracaine 0.5%) was found to be safe and effective.

Materials and methods - Safety and efficacy of LAT gel were tested in all children with skin lacerations, which did not involve the mucosa, who came to the Emergency Unit of Burlo Garofolo in Trieste. The suture was performed between 30 and 40 minutes after the application of LAT gel. Children, parents and operator's pain, the need of supplemental anaesthesia and the use of distraction techniques were recorded.

Results - 77 children, of whom 1 child was excluded because LAT gel was left on the laceration for only 10 minutes, were evaluated. In the remnant children the effectiveness of LAT gel was very high: parent and operator's pain was VAS = 2.3 and children's pain VAS = 2.7. In the cases recorded, 93.5% of patients did not need injective anaesthesia (71/76). Only 5 patients need supplemental anaesthesia: 2 had heel lacerations, 1 finger laceration and the last 2 cases reported a high VAS score during suture (although the same VAS score was reported after injective anaesthesia).

Conclusions - LAT gel is effective and safe in topical anaesthesia for facial, scalp, leg and arm lacerations, whereas its efficacy seems to be lower in sole and finger lacerations.

Introduzione - Le ferite superficiali richiedenti sutura sono frequentemente causa di accesso in PS, e l'uso di anestetici locali è quindi una tecnica molto diffusa. Il metodo attualmente più utilizzato è l'iniezione perilesionale di lidocaina, tecnica di per sé dolorosa e che spesso induce ansia e timore, soprattutto nei piccoli pazienti. È ormai un'opzione consolidata l'aggiunta, alla soluzione di lidocaina, di bicarbonato, nel tentativo di ridurre la sensazione di bruciore legata all'iniezione della lidocaina stessa. Da tempo sono disponibili gel anestetici, che si applicano direttamente sulla ferita, in modo indolore, e che creano, analogamente

alle iniezioni di lidocaina, analgesia ed emostasi. La sicurezza di queste formulazioni è testimoniata dal fatto che tra i 1713 pazienti inclusi nella revisione Cochrane, che hanno ricevuto un anestetico topico, non vi è stata alcuna reazione grave, riportati in letteratura solo aneddoticamente in seguito all'uso improprio di queste sostanze.

Tra gli anestetici topici disponibili, il **LAT gel (lidocaina 4%, adrenalina 0,05% e tetracaina 0,5%)** è risultato essere una formulazione molto efficace. Già nel 1997 Ernst e coll. avevano dimostrato che non vi è differenza significativa nel dolore percepito durante la sutura tra i pazienti che ricevono anestesia con lidocaina e quelli con LAT gel, ma vi era un'importante riduzione del dolore percepito durante l'applicazione dell'anestesia stessa nei pazienti che ricevevano LAT gel rispetto a quelli che ricevono iniezione perilesionale di lidocaina. Questa formulazione sembrerebbe essere priva di tossicità; la sua grande utilità risiede nel fatto che può essere applicata direttamente sulla ferita, tranne a livello delle mucose, e che garantisce analgesia cutanea ed emostasi dopo 30 minuti dall'applicazione (Figura).



Figura. Aspetto della ferita 30 minuti dopo l'applicazione del LAT gel.

Materiali e metodi - Abbiamo testato la sua efficacia, nel PS del Burlo Garofolo di Trieste, usando il LAT gel in tutti i bambini che presentavano una ferita superficiale, non coinvolgente le mucose, richiedente sutura. Il LAT gel è stato prodotto dai farmacisti, con un costo di 0,25 euro a dose. La formulazione è nel complesso abbastanza semplice, trattandosi di sostanze con un'elevata solubilità in ambiente acquoso: esse devono essere sciolte una alla volta sotto agitazione, nel volume di acqua necessario. L'agente gelificante migliore è l'idrossietilcellulosa ad alta viscosità, che deve essere aggiunta alla fine, dopo la completa dissoluzione dei principi attivi.

La soluzione non dev'essere riscaldata onde evitare di degradare l'adrenalina e, data l'elevata bagnabilità dell'idrossietilcellulosa, quest'ultima dev'essere aggiunta alla soluzione un po' alla volta, avendo cura di aspettare la completa dissoluzione prima di aggiungerne dell'altra. La preparazione va quindi conservata a una temperatura compresa tra i 2 e gli 8 °C; la preparazione ha una validità di tre mesi. Il contenitore finale può essere una siringa da 5 ml (da proteggere il contenuto dalla luce), oppure un tubetto in alluminio di analogo volume.

La sutura è stata eseguita almeno dopo 30 minuti dall'applicazione di 3-5 ml di LAT gel sulla lesione e comunque previa verifica dell'analgesia della zona lesa; il gel è stato mantenuto in sede al massimo 40 minuti. Sono state escluse tutte le ferite superficiali a livello di naso e orecchio (per la presenza di tessuto cartilagineo con vascolarizzazione terminale) e quelle coinvolgenti le mucose. Il LAT gel è stato applicato a livello delle dita delle mani solo nei bambini più grandi e collaboranti, per evitare che il bimbo accidentalmente potesse far venire a contatto il gel con la mucosa orale.

È stato valutato il grado di dolore percepito durante la sutura, da parte del paziente (se di età inferiore o uguale ai 3 anni con scala FLACC, se di età compresa tra 4 e 7 anni con scala Wong-Baker, se di età uguale o superiore a 8 anni con scala VAS), di un genitore e dell'operatore (con scala VAS). Inoltre è stata annotata la necessità di terapia analgesica supplementare e l'eventuale ricorso a tecniche di distrazione.

Risultati - Abbiamo arruolato 77 bambini di età compresa tra i 3 e i 17 anni con ferite superficiali, non coinvolgenti le mucose. Le ferite erano localizzate nel 51% dei casi (39/77) sul volto o cuoio capelluto, nel 18% (14/77) all'arto superiore, nel 25% (19/77) all'arto inferiore e nel 6% ai piedi (5/77). Tra i pazienti arruolati uno è stato escluso perché in questo caso il LAT gel non era stato mantenuto in sede il tempo necessario. Nei rimanenti 76 pazienti l'efficacia del LAT gel è stata elevata, permettendo di risparmiare l'anestesia iniettiva con lidocaina nel 93,5% dei bambini considerati. In particolare, 2 dei 5 casi che hanno necessitato di anestesia supplementare presentavano la ferita a livello del tallone e uno a livello del dito della mano. I rimanenti due casi riguardavano bambini piccoli (4 e 7 anni rispettivamente), i quali hanno riportato durante la sutura dolore elevato (VAS 9-10) sia dopo anestesia con LAT gel che con iniezione perilesionale di lidocaina. In questi casi probabilmente la componente emotivo-comportamentale è stata predominante rispetto alla nocicettiva. Il valore medio di VAS avvertito durante la sutura è stato paragonabile, indipendentemente dall'uso di tecniche di distrazione: il grado di dolore provato nei pazienti è risultato essere mediamente VAS=2,2 per operatori, VAS=2,4 per genitori e VAS=2,7 per i pazienti. Analogamente ai nostri dati, in letteratura, il valore medio di dolore percepito dai pazienti e dagli operatori è molto basso: nel lavoro di Ernst il dolore medio, valutato con scala VAS, si aggira attorno allo zero in entrambe le categorie.

Discussione - Nella nostra esperienza il LAT gel, se applicato correttamente, ha permesso di evitare l'uso di anestesia iniettiva in più del 90% dei casi di sutura di ferite. Abbiamo però notato che il LAT gel non è efficace se applicato a livello della pianta del piede. Presupponiamo che ciò sia conseguenza del maggiore spessore della cute a questo livello.

Invece, tra gli 8 pazienti con ferita a livello delle dita di mani e piedi, solo uno ha necessitato di anestesia supplementare con iniezione perilesionale di lidocaina. La minor efficacia del LAT gel a livello delle dita è riportata in letteratura; in particolare, un recente lavoro ha dimostrato che tra 277 pazienti ricevuti il LAT gel, i 5 (10%) che hanno necessitato di anestesia supplementare presentavano tutti una ferita a livello della mano o delle dita.

Questi risultati, seppur preliminari, confermano l'efficacia anestetica del LAT gel, già nota in letteratura per ferite a volto e cuoio capelluto; i nostri risultati rendono ragionevole pensare che il LAT gel possa essere efficace e sicuro anche in ferite in altre sedi, anche se sono necessari studi con casistica più ampia. Il suo effetto analgesico nella pratica quotidiana è talmente evidente da rendere l'atto di sutura un'operazione completamente indolore e quindi ben accetta al bambino e alla famiglia. Anche per il medico la procedura è semplificata, grazie alla collaborazione che i piccoli pazienti, non più spaventati dalle prime iniezioni, sono in questo modo disposti a fornire. Questi aspetti rendono possibile una maggior interazione tra medico e bambino/famiglia, con una maggiore partecipazione all'atto terapeutico di questi ultimi e di conseguenza una riduzione dello stress legato alla procedura per tutte le persone coinvolte. Inoltre l'effetto vasocostrittore sui lembi della ferita semplifica ulteriormente l'operatore la procedura stessa di sutura. Queste caratteristiche, unite all'ampio profilo di sicurezza e al basso costo, rendono il LAT gel uno strumento estremamente utile nella pratica clinica, a cui appare difficile rinunciare.

Appunti di terapia

LA CODEINA NELL'ADENOTONSILLECTOMIA: NUOVE EVIDENZE DI RISCHIO PER UN VECCHIO FARMACO

Vitalia Murgia

Pediatra di famiglia, Mogliano Veneto (Treviso)

Indirizzo per corrispondenza: vitalia.murgia@tin.it

Il recente lavoro di Racoosin e coll. (Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. New Evidence about an Old Drug - Risk with Codeine after Adenotonsillectomy. *N Engl J Med* 2013 Apr 24 [Epub ahead of print]) fa riflettere sul fatto che anche farmaci da molto tempo presenti nel mercato e usati comunemente possano essere responsabili di rari ma gravi eventi avversi. Gli Autori evidenziano che la *Food and Drug Administration* (FDA) è stata indotta a rianalizzare la sicurezza della codeina proprio grazie alle nuove conoscenze pubblicate in letteratura.

Nell'aprile del 2012 sono state pubblicate serie di casi riguardanti due morti e una depressione respiratoria grave in bambini di età 3-5 anni, operati, per apnea ostruttiva nel sonno, di tonsillectomia o adenoidectomia (anche combinate) che avevano assunto una dose standard di codeina. I due bambini deceduti erano dei metabolizzatori ultrarapidi della codeina, il terzo era un metabolizzatore estensivo (Figura). I segni di tossicità da morfina si sono sviluppati entro 1-2 giorni dall'inizio del trattamento. Dopo questa pubblicazione la FDA ha rivalutato la sicurezza dell'uso della codeina nei bambini a partire sia dai casi pubblicati sia da quelli segnalati tra il 1969 e il 1° maggio 2012 nel FAERS (*FDA's Adverse Event Reporting System*).

La ricerca ha portato all'identificazione di 13 casi (inclusi i 3 già citati) in pazienti di età 21 mesi-9 anni trattati con codeina, di

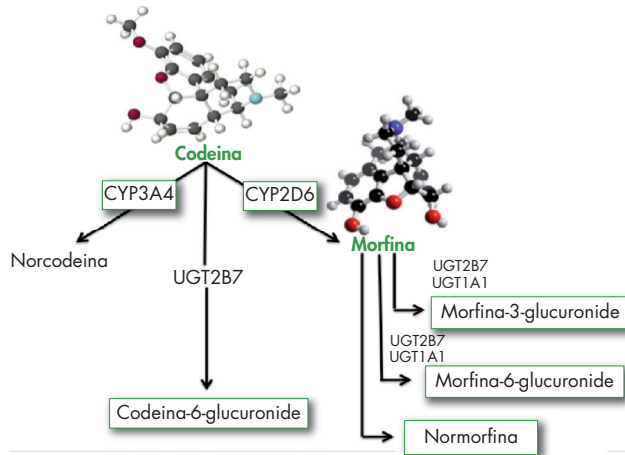
cui 10 morti e 3 casi di depressione respiratoria grave. Otto pazienti erano stati sottoposti ad adenotonsillectomia e 3 avevano un'infusione dell'apparato respiratorio: sembrava che tutti avessero ricevuto una dose appropriata del farmaco. Sette dei 13 casi erano stati pubblicati, di questi 3 erano metabolizzatori ultrarapidi, 3 estensivi e uno probabile ultrarapido. Una indagine anonima del *Patient Safety and Quality Improvement Committee of the American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* condotta tra gli specialisti ORL ha portato al recupero di 2 ulteriori casi di morte in bambini (3 anni e 12 anni) dopo adenotonsillectomia, entrambi metabolizzatori ultrarapidi o sospettati di esserlo per gli elevati valori di morfina post mortem.

I dati disponibili suggeriscono che il rischio è sostanziale nei soggetti sottoposti a tonsillectomia, adenoidectomia o entrambi gli interventi, pur non permettendo di escludere che condizioni di rischio si possano verificare anche in altre circostanze. Il fatto che i bambini affetti da disturbi respiratori durante il sonno siano più sensibili agli oppioidi può aver enfatizzato la condizione di rischio.

Gli Autori sostengono che non è raccomandato effettuare lo screening per valutare il genotipo metabolizzatore prima dell'intervento sia perché non tutti i soggetti erano di genotipo ultrarapido sia perché il numero di bambini da esaminare sarebbe elevatissimo.

In conclusione, la pubblicazione di una serie di *case report* ha dato l'avvio a una nuova valutazione della sicurezza di un vecchio farmaco, alla luce della migliore comprensione dei meccanismi genetici alla base della risposta ai farmaci. Per questo motivo la FDA ha emanato un provvedimento restrittivo sull'uso di questa sostanza in corso di adenotonsillectomia; ha inoltre imposto ai produttori di inserire nell'etichetta di tutti i prodotti a base di codeina un box che descrive i rischi a cui può andare incontro un bambino che è stato sottoposto ad adenoidectomia o tonsillectomia (anche combinate) e una controindicazione all'uso nel foglietto illustrativo.

METABOLISMO DELLA CODEINA



Tratta da Racoosin et al. 2013, modificata.

L'attività della codeina dipende dalla sua conversione in morfina da parte del citocromo P-450 isoenzima 2D6 (CYP2D6). La morfina è poi metabolizzata nel suo attivo morfina-6-glucuronide ad opera della UDP-glucuroniltransferasi 2B7. Il gene che codifica CYP2D6 ha molte variazioni genetiche che influenzano la quantità di codeina che viene convertita in forma attiva e che determinano una variabilità di effetto del farmaco. I pazienti con un normale livello di CYP2D6 rappresentano il 75-92% della popolazione e vengono chiamati **metabolizzatori estensivi**. Al livello più basso stanno i metabolizzatori lenti (5-10% della popolazione) che non hanno alleli funzionali e che producono poca o nulla morfina a partire dalla codeina. All'estremo opposto stanno i metabolizzatori ultrarapidi (1% tra i cinesi, circa 15% in Medio Oriente e Africa) che hanno due o più alleli funzionali e che possono convertire la codeina in elevate quantità di morfina. Effetti tossici clinicamente significativi legati all'assunzione di oppioidi erano stati già riportati nei metabolizzatori ultrarapidi, lasciando intendere che gli effetti tossici della codeina possono essere, almeno in parte, legati al genotipo.

Le **pagine elettroniche (pagine verdi)** riportano la sintesi di alcuni dei contributi che compaiono per esteso sul **sito web** della rivista (www.medicoebambino.com). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 277. Suturare un bambino non è mai facile. Ora si può evitare il dolore con anestetici topici in gel e tra questi il LAT gel è risultato essere molto sicuro ed efficace: è proprio di questo che si parla nella **Ricerca** di questo mese. Il **Caso contributivo** ci racconta la storia di una bambina pakistana con una sintomatologia che ha portato a pensare a una cattiva nutrizione quando invece la diagnosi reale era un deficit di sintesi dei sali biliari. Anche "vecchi" farmaci, usati comunemente, possono essere responsabili di rari ma gravi eventi avversi: è il caso della codeina, utilizzata negli interventi di adenotonsillectomia, descritto in **Appunti di terapia**. Nei **Poster degli specialistandi** tre patologie rare in pediatria: il lupus eritematoso sistemico, la colestasi benigna ricorrente e la malattia di Moyamoya, caratterizzata da anomalia vascolare. Sempre di anomalia vascolare si parla anche nel primo dei **Casi indimenticabili** che descrive la sindrome di Sturge-Weber. Nel secondo caso viene esposto l'approccio diagnostico corretto per non sottovalutare i cicli mestruali "particolari" delle adolescenti.