

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MEDICINA D'EMERGENZA-URGENZA



***KETAMINA PER LA SEDAIONE DELLA SEVERA AGITAZIONE
PSICOMOTORIA E DEL DELIRIO ECCITATO: studio
retrospettivo di confronto tra diversi approcci terapeutici***

Tesi di Specializzazione della *Dott.ssa Beatrice Borreani*

Relatore: *Prof. Roberto Pontremoli*

Correlatore: *Dott. Alessandro Riccardi*

Anno accademico 2021-2022

Sommario

INTRODUZIONE	3
La Ketamina	4
Meccanismo d'azione e farmacocinetica	5
La farmacodinamica	6
Effetti avversi	10
L'agitazione psicomotoria	13
Prima valutazione del paziente in agitazione psicomotoria: il ruolo del Triage	13
Valutazione del paziente con agitazione psicomotoria: il ruolo del Medico d'Urgenza	16
Approccio farmacologico all'agitazione psicomotoria.....	17
Utilizzo della Ketamina nell'agitazione psicomotoria	19
Il delirio eccitato	19
Approccio al paziente con delirio eccitato	20
La Ketamina del delirio eccitato	21
OBIETTIVO DELLA TESI.....	23
RISULTATI	26
Sedazione	27
Frequenza cardiaca.....	28
Pressione arteriosa.....	30
Saturazione.....	31
Desaturazione.....	33
Reazione d'emersione	33
Vomito	33
Scialorrea.....	34
Apnea	34
Psicosi	34
DISCUSSIONE	35
CONCLUSIONI	39
BIBLIOGRAFIA.....	40

Nella pratica clinica quotidiana del Pronto Soccorso ci si trova spesso a dover gestire pazienti che necessitano di una terapia antidolorifica, di una sedo-analgesia temporanea per l'esecuzione di procedure o ancora pazienti con agitazione psicomotoria.

In particolare, il paziente agitato o violento che si presenta in Pronto Soccorso costituisce un problema clinico e gestionale di notevole rilevanza, sia per la complessità dell'inquadramento diagnostico, sia per la difficoltà di gestione di un paziente potenzialmente pericoloso per la propria incolumità e per quella degli operatori sanitari.

Fin dalla sua introduzione, nella metà degli anni '60, la Ketamina è stata materia di controversia. Inizialmente c'era molto entusiasmo riguardo ai suoi potenziali usi, tuttavia non vi erano ancora sufficienti studi a riguardo ed è subito emersa anche la preoccupazione per i potenziali rischi legati al suo utilizzo nella pratica clinica, ostacolando pertanto la distribuzione e limitandone la disponibilità. Nonostante ciò, c'è stata una recente rinascita di interesse per l'utilizzo di questo farmaco, in particolare in Pronto Soccorso, nella Psichiatria e in molti altri ambiti. (1)

Negli ultimi anni la Ketamina ha assunto sempre più un ruolo di rilievo nel setting dell'Emergenza-Urgenza sia intraospedaliero sia extra ospedaliero, ed è sempre di più un farmaco utilizzato in molti contesti clinici, tra cui la sedazione del paziente con agitazione psicomotoria severa o con delirio eccitato. (2)

La Ketamina



La Ketamina è una molecola di origine sintetica, scoperta negli anni '60 dal chimico americano Calvin L. Stevens a partire dalla fenciclidina (Phenyl Cyclohexyl Piperidine o PCP, conosciuta tra le sostanze d'abuso come "polvere d'angelo") per ottenere un farmaco anestetico con minori effetti psicomimetici rispetto alla PCP.

Venne brevettata nel 1963 e commercializzata come anestetico per uomini e animali nel 1966.

Nel 1970 fu approvata dal governo degli Stati Uniti come anestetico generale e utilizzata nei campi di battaglia della Guerra del Vietnam, acquisendo la sua fama di anestetico rapido, versatile ed essenziale nella medicina da campo.

Alla fine degli anni '70 l'uso della Ketamina si diffuse rapidamente come sostanza voluttuaria (negli Stati Uniti e in Europa) e cominciò a circolare fuori dal campo medico. Nel 1999 è stata iscritta dall'agenzia federale antidroga statunitense nella Tabella III delle sostanze illegali; la legge italiana stabilisce che la Ketamina è una sostanza illegale se usata a scopo ricreativo e può essere utilizzata unicamente in ambito medico.

La Ketamina è un farmaco in grado di determinare uno stato di dissociazione caratterizzato da profonda analgesia e sedazione, con la caratteristica peculiare di mantenere intatte le funzioni vitali e i riflessi del paziente (compresi quelli protettivi delle vie aeree) e la ventilazione, caratteristiche uniche nel panorama degli altri farmaci utilizzati in anestesia generale.

Nel corso del tempo è risultato chiaro inoltre che la Ketamina mostrasse una particolare farmacodinamica, in quanto a dosaggi differenti corrispondono effetti diversi.

Meccanismo d'azione e farmacocinetica

La Ketamina agisce come antagonista dei recettori NMDA (N-metil-D-aspartato) del sistema nervoso centrale, i quali hanno azione attivatoria ed eccitatoria; la Ketamina pertanto non ha un'azione "depressiva", ma blocca in maniera reversibile e transitoria dei meccanismi attivatori, e pertanto mantiene i riflessi e la ventilazione.

Tuttavia la Ketamina ha anche altri e meno noti siti di azione il cui meccanismo non è stato ancora del tutto compreso e che mediano effetti analgesici e antidepressivi: ad esempio è in grado di interagire con recettori noradrenergici, serotoninergici, muscarinici, adrenergici e anche oppioidi, riducendo la sensibilità al dolore a livello centrale e la memoria del dolore. (17)

La Ketamina è una sostanza lipofila ma con una bassa capacità di legarsi alle proteine plasmatiche. Queste caratteristiche, in vivo, permettono un rapido passaggio attraverso la barriera emato-encefalica raggiungendo concentrazioni cerebrali 4-5 volte maggiori rispetto alle concentrazioni plasmatiche.

Viene metabolizzata a livello epatico tramite la via dei citocromi p450 inizialmente in norKetamina e successivamente nei suoi metaboliti idrossinorKetamina e deidronorKetamina. Queste molecole hanno un'emivita ben superiore a quella della Ketamina e hanno una bassa affinità con i recettori NMDAr, pertanto non hanno azione sedativa ma sono coinvolte nelle azioni analgesiche ed antidepressive.

Il farmaco viene poi eliminato prevalentemente per via renale; la sua emivita è di 2-4 ore. (3,17)

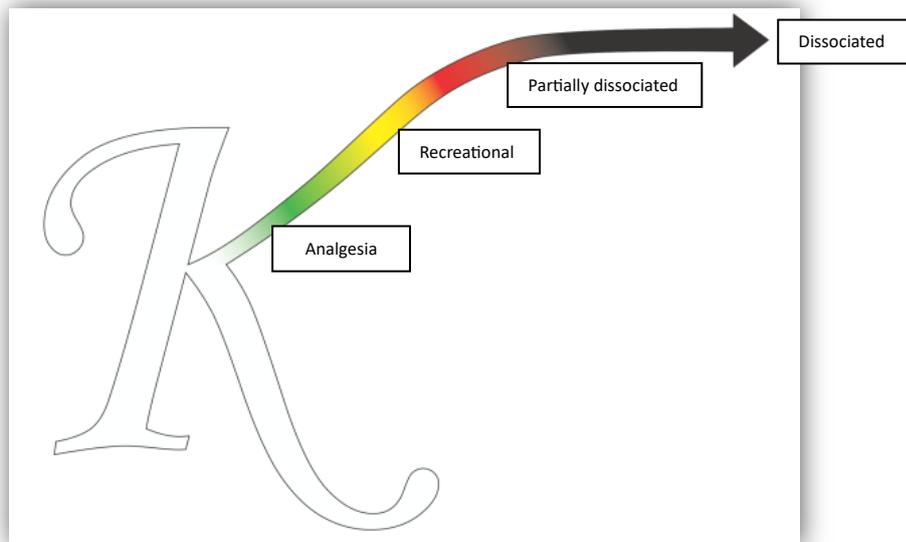
La biodisponibilità per via intravenosa è del 100% e il picco di effetto si raggiunge a circa 1 minuto dalla sua somministrazione; la via intramuscolare ha un'ottima biodisponibilità (93%) e il suo picco di effetto risulta raggiunto a 5 minuti; la via orale ha una biodisponibilità del 16-29% con un picco di effetto tra i 20 e i 120 min ed è pertanto considerata meno favorevole; la via intranasale non è altresì consigliata perché la biodisponibilità del farmaco non è stata ancora dimostrata chiaramente, varia da paziente a paziente e i dosaggi richiesti sono comunque elevati, superiori a 10 mg/Kg, e del tutto incompatibili con la diluizione del farmaco presente in commercio,

limitando fortemente la possibilità di ottenere una sedazione dissociativa, in quanto il paziente rischia di ricevere un dosaggio insufficiente e di sviluppare pertanto la sintomatologia sub-dissociativa. La via intramuscolare quindi è da considerarsi un'ottima alternativa alla via endovenosa per la sua ottima biodisponibilità: essa però richiede dosaggi maggiori perché, in presenza di un picco raggiunto più lentamente, con un dosaggio maggiore viene garantito un livello plasmatico in grado di determinare una sedazione dissociativa in tempi brevi: l'ampio margine terapeutico della Ketamina rende sicura la somministrazione dei dosaggi intramuscolari. (10)

Nei bambini e negli adolescenti tutti i tempi sono ridotti perché la metabolizzazione della Ketamina avviene più rapidamente; anche l'etilismo cronico riduce la durata della risposta alla Ketamina in quanto l'esposizione prolungata all'etanolo stimola la produzione di recettori NMDAr. (17)

La farmacodinamica

La farmacodinamica della Ketamina è complessa ed assolutamente peculiare perché varia a seconda del dosaggio, con una relazione non lineare una volta raggiunta l'efficacia massima. Per questo, il dosaggio deve essere accuratamente adeguato al contesto clinico. (7)



- A dosaggi bassi (0.1-0.3 mg/Kg per via endovenosa) ha azione analgesica.

La Ketamina a dosaggio analgesico è utilizzata come alternativa agli oppiacei nel trattamento del dolore acuto severo e in infusione continua per il trattamento del dolore moderato-severo cronico e neuropatico.

È da preferire in quei pazienti in cui oppioidi e FANS sono controindicati oppure inefficaci e nei pazienti che sono assuefatti agli oppioidi per un uso cronico (ad esempio i pazienti oncologici).

La sua azione analgesica si esplica grazie ad una compartecipazione di più effetti: oltre al noto meccanismo di blocco dei neuroni NMDAr con impedimento della trasmissione centrale dello stimolo doloroso, si associano un'azione anticolinergica, una modulazione del sistema oppioide, tramite legame parziale con i recettori μ potenziando l'azione degli oppioidi endogeni, antidepressiva (questa azione particolarmente importante nel dolore cronico) e di incremento a livello sinaptico di dopamina, noradrenalina e serotonina. (10)

La Ketamina non produce depressione respiratoria o instabilità emodinamica e a bassi dosaggi ha minimi effetti collaterali; inoltre, se somministrata in associazione con gli oppiacei, permette di ridurre il dosaggio. (8,9)

Solitamente i dosaggi consigliati per lo scopo analgesico per i pazienti adulti sono compresi tra 0.1 e 0.3 mg/Kg in bolo endovenoso lento.

- A dosaggi bassi-intermedi (0.5 mg/Kg per via endovenosa) ha azione antidepressiva.

L'azione antidepressiva della Ketamina si esplica attraverso meccanismi ancora non del tutto compresi, e sono in parte mediati dalla sua azione sul sistema dopaminergico e serotoninergico; sono inoltre fortemente correlati alla sua modulazione del dolore cronico: è infatti evidente che la depressione e il dolore cronico sono strettamente correlati e infatti la Ketamina pare avere una azione analgesica maggiormente prolungata nei pazienti che soffrono di dolore cronico e depressione.

La Ketamina esplica il suo effetto attraverso il blocco dei recettori NMDAr, l'incremento del BDNF (fattore neurotrofico cerebrale), che risulta essere ridotto nei modelli animali con indotta depressione, la riduzione dell'attività della corteccia insulare e del talamo che sono normalmente attivati dal dolore e ancora attraverso la riduzione dell'affinità dei recettori per la sostanza P, un neurotrasmettitore che aumenta nel contesto del dolore cronico; studi animali dimostrano inoltre come la Ketamina possa modulare le azioni di astrociti e cellule gliali che sono implicati nel dolore cronico e neuropatico, soprattutto per la sensibilizzazione centrale, che viene ridotta dalla Ketamina. (10)

- A dosaggi alti (superiori a 1-2 mg/Kg se per via endovenosa, 5-10 mg/Kg se per via intramuscolare) ha azione sedativa-dissociativa.

Questi dosaggi sono utilizzati per eseguire sedo-analgesia peri-procedurale, induzione e mantenimento dell'anestesia generale e sedazione nei pazienti con agitazione psicomotoria. A differenza di un GABAergico come il Propofol, che presenta una relazione lineare tra dosaggio e depressione centrale e respiratoria fino all'arresto respiratorio, una volta raggiunta la dose massima dissociativa, eventuali e limitati ulteriori incrementi di posologia non causano un peggioramento della dinamica respiratoria: nei modelli animali, l'arresto respiratorio si può osservare per dosaggi superiore a 40 mg/kg endovenosi.

Il farmaco determina anestesia completa con mantenimento delle funzione vitali del paziente e di tutti i riflessi (tosse, faringei, osteomuscolari). Durante la sedazione con

Ketamina il paziente può descrivere sensazioni “extracorporee” in quanto il farmaco è in grado di dissociare la corteccia cerebrale dal sistema nervoso periferico. Inoltre il paziente durante la sedazione può mantenere anche gli occhi aperti e una definizione molto accurata descrive questo particolare aspetto: “la luce è accesa ma non c’è nessuno in casa”.

In caso di sedo-analgesia procedurale, lo stato dissociativo che segue la somministrazione di Ketamina può essere raggiunto con un bolo iniziale compreso tra 1.0 e 1.5 mg/Kg per via endovenosa somministrati in tempi non inferiori a 30-60 secondi. Questo bolo iniziale è in grado di generare sedazione entro 1 minuto e garantire una copertura analgesico-dissociativa per circa 20 minuti. In caso di procedure più lunghe, lo stato dissociativo deve essere mantenuto mediante infusione continua a 0.5 mg/Kg h. (11)

La Ketamina può essere utilizzata in maniera sicura anche in associazione con altri farmaci sedativi come il Propofol (Ketofol) o la Dexmedetomidina (Ketadex). La somministrazione contemporanea dei due farmaci diminuisce il dosaggio normalmente richiesto del 50% e riduce anche il tasso di incidenza degli eventi avversi. E’ stato ipotizzato che la Ketamina, grazie alla sua attività simpaticomimetica, possa contrastare l’ipotensione generata dal Propofol e dalla Dexmedetomidina mentre il Propofol e Dexmedetomidina, grazie alle loro azioni sedative, possano far diminuire il tasso di agitazione solitamente presente dopo la somministrazione della Ketamina. (12,17)

I criteri di dimissione di un paziente dopo una sedazione procedurale con Ketamina prevedono che il paziente sia sveglio e in grado di parlare; bisogna inoltre verificare che il paziente sia in grado di eseguire normalmente movimenti intenzionali e che riesca a deambulare autonomamente; inoltre è consigliabile che il paziente stia a digiuno per le 2 ore successive alla sedazione.

La Ketamina inizia ad essere utilizzata sempre più frequentemente in ambiente ospedaliero e pre-ospedaliero anche come induttore e farmaco di mantenimento di anestesia generale in situazioni di emergenza (paziente emodinamicamente instabile per shock, ipotensione refrattaria, trauma cranico, ustionati...).

In caso di induzione rapida il dosaggio è di 2 mg/Kg in 60-120 secondi, in grado di produrre dissociazione completa in circa 1-2 minuti. Il piano anestesiológico può essere mantenuto tramite boli refratti al dosaggio di 0.5 mg/Kg oppure attraverso infusione continua con dosaggi compresi tra 10 e 30 mcg/Kg min. (11)

Recenti studi hanno evidenziato inoltre come la Ketamina possa essere efficacemente utilizzata per la sedazione di pazienti con agitazione psicomotoria severa, sia in ambito ospedaliero sia pre-ospedaliero.

I vantaggi sono una rapida insorgenza d'azione, la possibilità di utilizzare la via di somministrazione intramuscolare se c'è difficoltà a reperire un accesso venoso, la conservazione del respiro spontaneo e dei riflessi protettivi delle vie aeree, nessun effetto sul QT ed una azione protettiva dal punto di vista emodinamico. (13,14)

Il dosaggio indicato in questo caso è sempre quello dissociativo ovvero 1.0-1.5 mg/Kg in bolo lento endovenoso di almeno 30 secondi oppure 5-10 mg/Kg per via intramuscolare.

- A dosaggi intermedi (0.5-0.7 mg/Kg) ha azione sub-dissociativa che causa severe crisi di agitazione psicomotoria con allucinazioni ed è quindi un dosaggio da evitare.

Effetti avversi

Durante l'utilizzo della Ketamina sono da tenere in considerazione i possibili effetti collaterali, analizzando la loro incidenza ed eventuali trattamenti da mettere in atto. (4)

-Azione psicomimetica: gli effetti psicomimetici della Ketamina sono marcati e la rendono una delle sostanze d'abuso più utilizzate. In particolare la Ketamina determina fenomeni di depersonalizzazione, allucinazioni visive e uditive, alterazioni della propriocezione. Questi effetti si osservano quando il dosaggio si avvicina alla fase sub-dissociativa e per questo possono verificarsi quando utilizziamo dosaggi analgesici o antidepressivi più alti ma non si osservano se utilizziamo una dose piena dissociativa.

Inoltre la Ketamina è in grado di indurre sintomi schizofrenici a dosaggi psicomimetici per azione dopaminergica diretta prefrontale, ma con durata inferiore a 30': in passato per questo motivo la psicosi e la schizofrenia erano considerate controindicazioni, ma la letteratura più recente e le esperienze cliniche hanno ridotto questo timore nel suo utilizzo. (5)

E' pur vero che in alcuni soggetti predisposti o con storia di psicosi è possibile osservare quella che si definisce "reazione di emersione", ossia il paziente "riemerge" dalla dissociazione perché si riduce il livello plasmatico della Ketamina e si entra nella fase sub-dissociativa con comparsa di agitazione nel momento del risveglio. Questo effetto è molto raro perché la fase di discesa dei livelli di Ketamina è molto rapida. In caso di eventi psicomimetici non previsti il paziente risponde bene alla somministrazione di benzodiazepine e l'utilizzo in associazione con Midazolam (0.07-0.1 mg/Kg), Diazepam 0.15-0.3 mg/Kg) e Lorazepam (2-4 mg/Kg) sono già stati descritti in letteratura. (6) L'esperienza clinica insegna la somministrazione del farmaco in un ambiente tranquillo, con personale empatico con il paziente che, quando è possibile, deve essere coinvolto nella preparazione e invitato a concentrarsi su pensieri positivi: questa preparazione, di fatto, rende la reazione d'emersione un evento eccezionale.

I pazienti, dopo somministrazione di Ketamina, dovrebbero essere lasciati emergere in locali tranquilli e confortevoli con presenza di personale in grado di rassicurare il malato; bisognerebbe anche avvisare i parenti presenti di non stimolare il paziente precocemente.

-Vertigine e vomito: non danno particolare problema poiché il paziente mantiene i riflessi protettivi sulle vie aeree, ma sono senza dubbio tra gli eventi avversi più comuni, anche in fase di risveglio, soprattutto nei bambini. (17)

-Azione simpaticomimetica: si osserva vasocostrizione ed aumento della frequenza cardiaca. Questi effetti sono del tutto trascurabili nel paziente senza cardiopatia sottostante ma in caso di coronaropatia o di ridotta funzione ventricolare, l'aumento del precarico e del post carico con un aumentato consumo di ossigeno possono determinare scompenso cardiaco. Per questi motivi la Ketamina è controindicata nel paziente coronaropatico grave o con scompenso cardiaco cronico.

L'azione simpaticomimetica della Ketamina la rende invece il sedativo ideale nel paziente instabile o con politrauma.

Se la causa dell'ipertensione e della tachicardia è il delirio eccitato, la Ketamina è il farmaco di scelta, come vedremo successivamente, per normalizzare i parametri del paziente, in quanto elimina la causa del tono catecolamminergico aumentato e la sua azione simpaticomimetica diventa trascurabile. (17)

-Laringospasmo: si può verificare quasi unicamente in caso di infusione di bolo endovenoso rapido, ed è comune nei lattanti per instabilità laringea (per questo motivo la Ketamina è controindicata al di sotto dei 3 mesi di età e fino a 6 mesi deve essere usata con cautela). Il laringospasmo è evitabile infondendo la dose di Ketamina in 100 cc di soluzione fisiologica. In caso di comparsa di laringospasmo è utile l'esecuzione della manovra di Larsen: esercitare una forte pressione nell'angolo mandibolare nei tessuti molli dietro i lobi auricolari per evocare uno stimolo doloroso sottocorticale che blocca il laringospasmo. (17)

Le controindicazioni assolute all'utilizzo della Ketamina per via endovenosa comprendono la gravidanza, l'ipertensione, la pre-eclampsia, l'eclampsia, la cardiopatia severa, l'ictus, il rialzo della pressione intracranica e la porfiria acuta.

Non è inoltre raccomandato l'utilizzo della Ketamina nei bambini di età inferiore ai 3 mesi: per questo motivo è controindicata durante l'allattamento, e se necessaria, l'allattamento deve essere temporaneamente interrotto. (15)

L'agitazione psicomotoria

Lo stato di agitazione psicomotoria è definibile come uno stato di irrequietezza motoria e tensione psichica che richiede un rapido riconoscimento, un'appropriate valutazione e un'accurata gestione al fine di ridurre il rischio di escalation verso comportamenti aggressivi e violenti.

Il paziente con agitazione psicomotoria rappresenta inoltre per il personale di Pronto Soccorso un problema diagnostico differenziale, perché la patologia psichiatrica in quel momento riacutizzata rappresenta solo una delle possibili cause dell'agitazione alla quale possono spesso partecipare anche cause metaboliche, tossicologiche, infettive o neurologiche, il cui mancato riconoscimento può avere conseguenze devastanti per il paziente, soprattutto se ricoverati in un ambiente assistenziale non idoneo come può essere la degenza in psichiatria.

Una diagnosi precedente di psicosi, anziché aiutare il sanitario, può paradossalmente essere fonte di errori, in quanto anche il paziente psicotico può presentare una causa differente per la sua agitazione, che deve essere sempre ricercata.

Per questo il medico o l'infermiere che effettua il Triage o il primo soccorso devono rapidamente identificare la possibile presenza di una causa reversibile; la rapida ricerca di una causa reversibile è resa però particolarmente difficile per il contesto di agitazione in cui si trova il paziente e la gestione non corretta di questo stato può comportare notevoli rischi per il paziente stesso e per gli operatori, in particolare gli infermieri, che sono spesso vittima di aggressione. (17)

Prima valutazione del paziente in agitazione psicomotoria: il ruolo del Triage

Il paziente con agitazione psicomotoria deve essere gestito in modo calmo, cercando sempre una cosiddetta "de-escalation" della sua agitazione psicomotoria e anche

l'approccio farmacologico, spesso necessario, deve essere volto a calmare il paziente, più che a sedarlo, se le condizioni cliniche lo permettono.

Innanzitutto la gestione del paziente con anomalie comportamentali richiede grande attenzione ed è consigliabile che venga effettuata da più di una persona per contenere i rischi di aggressione; è opportuno inoltre che si riducano al minimo i tempi di attesa per triage e valutazione medica. (17)

In generale l'attenzione del Triage deve essere costantemente rivolta a:

- Mantenere uno “stato di allerta” per essere pronti a individuare precocemente individui a rischio di comportamenti violenti;
- Ricordare che alcuni comportamenti violenti possono essere scatenati dal comportamento dello stesso operatore sanitario verso il paziente (impazienza, spersonalizzazione dell'assistenza, eccessiva rigidità nel far rispettare norme e regole, tono di voce, invasione dello spazio altrui);
- Tenere presente che la percezione di urgenza è diversa nella visione degli utenti e degli operatori per cui ignorare urgenze soggettive può innescare comportamenti aggressivi da parte del paziente;
- Allontanare la persona agitata o aggressiva dalla sala d'attesa per evitare un accrescimento del clima di agitazione con gli altri utenti;
- Il paziente deve essere gestito in un ambiente isolato dagli altri pazienti, in una stanza il più ampia possibile, intervenendo sull'ambiente per ridurre il rumore ambientale e l'illuminazione;
- In qualsiasi ambiente venga condotto o gestito il paziente, devono essere allontanati dalla sua portata oggetti che potrebbero diventare armi o oggetti pericolosi se raggiunti dal paziente;
- Utilizzare tecniche comunicative adeguate alla situazione e, durante il colloquio, mantenere sempre una via di fuga per la propria sicurezza;
- Garantire che il rapporto con il paziente sia svolto sempre dallo stesso sanitario, che deve essere chi ha raggiunto la migliore connessione con il paziente;
- Anche i soggetti che paiono più adeguati e capaci di sostenere una maggiore attesa devono comunque essere costantemente e attentamente osservati per

identificare segnali di aggravamento della situazione e per mitigare comportamenti a rischio.

Tutti questi accorgimenti sono però naturalmente difficili se non impossibili da realizzare del contesto di un pronto soccorso, spesso affollato e caotico, nonché nel contesto di un intervento sul territorio.

Nella gestione del paziente agitato e/o aggressivo vanno quindi considerati:

- Interventi ambientali (ambiente tranquillo, ipostimolante, non rumoroso, senza oggetti che possano diventare armi o strumenti di offesa, a tutela del paziente e del personale); interventi psicologici (i comportamenti prima descritti volti a favorire la relazione ed evitare la conflittualità);
- Interventi di de-escalation verbale con l'obiettivo di raggiungere il consenso ad una terapia farmacologica per os mentre, allo stesso tempo, deve avviare la prima valutazione del paziente e iniziare gli accertamenti diagnostici per identificare cause secondarie;
- Interventi farmacologici: spesso il paziente però non esprime il consenso alla terapia per os e agli accertamenti diagnostici, e l'impossibilità ad eseguirli rappresenta una indicazione alla terapia farmacologica, al fine di garantire l'incolumità del paziente e nel contempo una piena sicurezza per gli operatori sanitari.

Non è compito dell'infermiere di Triage discriminare tra patologia di origine organica e componente psichica (o la compartecipazione delle due cause), ma è fondamentale considerare prioritariamente la valutazione secondo schema ABC (acquisizione dei parametri vitali e rapida valutazione della respirazione e dello stato emodinamico) e il problema in atto, evitando il più possibile di sottovalutare la sintomatologia organica in pazienti etichettati come "psichiatrici" o "etilisti cronici", soprattutto in casi di accessi ripetuti. (16) Per fare un solo esempio, nel paziente con agitazione, se collaborante, non deve essere dimenticata la misurazione della glicemia perché l'ipoglicemia può essere un importante elemento causale.

Valutazione del paziente con agitazione psicomotoria: il ruolo del Medico d'Urgenza

La valutazione clinica di tutti i pazienti afferenti al Pronto Soccorso è di competenza del Medico d'Urgenza, pertanto anche i pazienti con sintomi apparentemente solo di tipo "psichiatrico" devono ricevere un adeguato approfondimento, per escludere condizioni potenzialmente evolutive.

La valutazione medica del paziente con agitazione psicomotoria in Pronto Soccorso consiste quindi nella valutazione iniziale di soggetti che si presentano con sintomi apparentemente di natura psichiatrica ed è volta ad escludere la presenza di patologie organiche che possano essere all'origine della sintomatologia o che comunque rendano il ricovero in ambito psichiatrico inappropriato ed insicuro. (16)

Il Medico d'Urgenza dovrà quindi avere come obiettivi:

- Differenziare malattie organiche con sintomatologia di presentazione "psichiatrica" dai disordini funzionali;
- Definire l'iter diagnostico adeguato per il paziente;
- Identificare problematiche mediche coesistenti con la patologia mentale che necessitano di trattamento durante il ricovero in ambito psichiatrico.

Innanzitutto quindi si partirà come sempre dalla precisa raccolta anamnestica ottenuta dal paziente stesso, dai familiari o dal caregiver, dai soccorritori e dalle forze dell'ordine che siano eventualmente intervenute.

Si dovrà indagare lo stato abituale del paziente (mentale, attitudinale, sociale), la presenza di precedenti di malattia mentale personale, assunzione/sospensione di farmaci o recenti introduzione di nuovi farmaci/variazione della posologia abituale, utilizzo di sostanze d'abuso o alcol, caratteristiche dell'evento acuto, modalità di insorgenza, presenza di altri segni o sintomi associati, analoghi episodi in passato o precedenti traumi.

Oltre all'anamnesi è fondamentale poi l'acquisizione dei parametri vitali (PAO, SpO₂, frequenza cardiaca e frequenza respiratoria) e la valutazione del paziente con esame obiettivo completo (valutazione del respiro e della ventilazione, dello stato

emodinamico, dello stato neurologico), misurazione della glicemia e della temperatura; parallelamente andranno eseguiti esami ematochimici con eventuale dosaggio, se indicato clinicamente, della carbossemoglobina su EGA venosa e dell'ammoniemia; si eseguiranno inoltre esami tossicologici/alcolemia ed eventuali esami strumentali se indicati sulla base della valutazione clinica. Questi passaggi sono particolarmente critici nel paziente con grave agitazione psicomotoria, che non presenta nessuna possibilità di collaborazione.

È infatti necessario considerare possibili cause di alterazione dello stato mentale/agitazione che, se non tempestivamente riconosciute ed adeguatamente trattate, possono esporre il paziente a rischio vita: tra queste gli avvelenamenti/intossicazioni esogeni, abuso di farmaci o droghe (cocaina, metamfetamine), patologie neurologiche acute quali emorragie cerebrali/meningiti o encefaliti/stati epilettici, insufficienza epatica acuta con encefalopatia portosistemica, ipoglicemia, ipossiemia, insufficienza renale acuta, sepsi. (17)

Sicuramente in Pronto Soccorso le diagnosi più probabili come causa di agitazione sono comunque quelle legate ad intossicazioni, astinenza o abuso di alcol o droghe e disturbi psichiatrici e di personalità; nell'anziano il delirium, la demenza o gli effetti indesiderati da farmaci. (16)

Approccio farmacologico all'agitazione psicomotoria

La terapia farmacologica al paziente agitato varia a seconda del grado di urgenza e delle condizioni del paziente stesso.

Come accennato si deve arrivare, come soluzione ideale, alla terapia somministrata per os con consenso del paziente stesso, per calmare e non sedare.

Se il paziente non collabora la terapia deve essere somministrata per via parenterale (in genere per via intramuscolare).

Le opzioni terapeutiche classiche più utilizzate attualmente sono:

- Antipsicotici di prima generazione o di seconda generazione (Neurolettici tipici o atipici): Promazina, Aloperidolo, Droperidolo, Risperidone, Olanzapina, Aripripazolo.

I neurolettici tipici agiscono come antagonisti dei recettori dopaminergici D2 nel sistema mesolimbico (dove si esplica l'attività di sedazione antipsicotica) e anche a livello del sistema nigro-striatale (determinando effetti extrapiramidali) e a livello pituitario, con effetti endocrini.

I neurolettici atipici hanno minore affinità con i recettori dopaminergici e hanno invece azione più pronunciata come antagonismo dei recettori serotoninergici, avendo pertanto minori effetti di tipo extrapiramidale sul movimento.

Nell'utilizzo dei neurolettici è segnalato il rischio di aritmie legato all'allungamento del QT, pertanto è indicata esecuzione ECG prima della somministrazione ed applicazione di monitoraggio ECG dopo somministrazione. (17)

- Benzodiazepine: Lorazepam o Midazolam.

Il Midazolam può essere somministrato sfruttando la via nasale tramite dispositivo atomizzatore se il paziente è discretamente collaborante, con somministrazioni refratte e ripetute ogni 5 minuti.

Hanno un'azione GABA-ergica sedativa con controllo unicamente della fase acuta, senza stabilizzare il quadro sottostante, nei pazienti anziani e in caso di intossicazione alcolica è indicato iniziare con dosaggio ridotto. (17)

E' necessario prestare attenzione nell'utilizzo delle benzodiazepine soprattutto nei pazienti anziani e nei pazienti con abuso alcolico, dove l'associazione aumenta il rischio di depressione respiratoria.

Inoltre, non sono di prima scelta nel trattamento del delirium e della agitazione del paziente anziano, perché la loro azione amnesica può peggiorarlo al termine dell'effetto delle benzodiazepine.

Utilizzo della Ketamina nell'agitazione psicomotoria

La Ketamina è un farmaco essenziale per il completo e rapido controllo delle forme più gravi di agitazione psicomotoria ed è utilizzabile anche nel paziente con psicosi.

E' il farmaco più rapido (ha un picco in 2 minuti in via venosa, in 3-5 minuti in quella intramuscolare), ma ha una azione più breve rispetto ai neurolettici (risoluzione in 5-30 minuti, a seconda del paziente).

E' necessario ricordare che non ha azione diretta sulla psicosi, per cui è spesso necessario associare un neurolettico, da iniziare dopo circa 5 minuti dall'inizio della sedazione dissociativa con Ketamina. Al risveglio, il paziente con pregressa psicosi può talvolta presentare una reazione di emersione con agitazione e allucinazioni: questa reazione può essere controllata, quando compare, con l'utilizzo di benzodiazepine, ma è fortemente ridotta dall'associazione con neurolettici. (17)

Il dosaggio da utilizzare è quello dissociativo: 5-10 mg/Kg per via intramuscolare (o 1-2 mg/Kg se esiste una via venosa stabile e utilizzabile).

Il delirio eccitato

Il delirio eccitato rappresenta una condizione di estremo rischio per il paziente e può essere identificato con una grave forma di agitazione psicomotoria ed importante dissociazione, associata a manifestazioni di paura, panico, angoscia, con una forza aumentata e un'insensibilità al dolore o alle lesioni fisiche. Il paziente si presenta diaforetico e polipnoico, con sudorazione profusa e calda e, per quanto i parametri vitali risultino difficili da misurare, presenta normalmente importante ipertensione arteriosa e tachicardia. A livello metabolico, il paziente presenta un aumentato consumo di ossigeno, con tendenza all'acidosi metabolica per catabolismo muscolare. Il paziente con delirio eccitato presenta una emodinamica compromessa da profonda ipovolemia, e presenta una deplezione catecolaminergica, situazioni che lo espongono

ad elevato rischio di arresto cardiorespiratorio se contenzionato soprattutto in posizione prona, e se sedato con farmaci ad azione GABAergica.

In letteratura non esiste accordo su questa particolare condizione, sui criteri diagnostici e sul substrato fisiopatologico pertanto la definizione di “delirio eccitato” è imprecisa, potendo coprire diverse condizioni morbose; è però ormai accettato che definisca condizioni con grave agitazione psicomotoria con aumentato consumo di ossigeno, grave squilibrio metabolico e per questo si configura come uno stato ad elevato rischio di instabilità emodinamica e di mortalità.

L'eziologia non è chiara ed è spesso su base tossica, per assunzione di sostanze d'abuso, in pazienti con un substrato di patologia psichiatrica sottostante. Alcuni autori hanno identificato come base fisiopatologica un aumento del tono dopaminergico, con vasocostrizione periferica, che conduce ad acidosi lattica periferica, rabdomiolisi (aggravata dalla agitazione stessa, dai movimenti continui del paziente, dai possibili traumi), iperpotassiemia, ipertermia e infine uno stress catecolaminergico con aumento del consumo di ossigeno a livello sistemico.

Sebbene sia possibile ipotizzare differenti forme di delirio eccitato con differenti substrati fisiopatologici, è comunque evidente come questa condizione sia caratterizzata da una elevatissima mortalità se non trattata adeguatamente, che raggiunge il 15-20% di tutti i pazienti, ossia una mortalità superiore alla tromboembolia polmonare massiva o alla sepsi grave. (17)

Approccio al paziente con delirio eccitato

Il delirio eccitato deve essere gestito come un'emergenza: il paziente è raramente contattabile e le tecniche di de-escalation verbale sono quasi sempre inefficaci. La contenzione fisica o la coercizione del paziente in posizione supina sono inutili, inefficaci e pericolose, perché gravate da un'elevata mortalità.

Pertanto, sebbene la diagnosi differenziale sia sempre importante, deve essere comunque posticipata al raggiungimento di una adeguata sedazione farmacologica.

La sedazione deve avvenire con farmaci a rapida azione, sicuri, gravati dal minor impatto sulle vie aeree, e somministrabili per una via intramuscolare, perché il reperimento di una via venosa non appare realizzabile nella quasi totalità dei paziente. Per tutti questi motivi il farmaco che appare più sicuro per rapidità d'azione e sicurezza è la Ketamina. (17)

La Ketamina del delirio eccitato

La Ketamina ha una azione rapidissima (2 minuti in via endovenosa, circa 3-5 minuti in via intramuscolo), non deprime i centri del respiro e può essere utilizzata in qualsiasi causa di delirio eccitato, comprese le forme da intossicazione da sostanze d'abuso e le psicosi acute. (17)

La Ketamina può essere infatti utilizzata anche nei pazienti che hanno assunto la stessa Ketamina a scopo ricreazionale ma che hanno utilizzato un dosaggio più elevato rispetto all'abituale e che li ha spinti nella sub-dissociazione: non è possibile parlare di dosaggi standard parlando di sostanze d'abuso, ma facendo riferimento ai dosaggi endovenosi, ricordiamo che la dose psicomimetica non raggiunge i 0.5 mg/kg, e se il paziente è molto agitato ma non dissociato non ha assunto dosaggi superiori a 0.8 mg/kg, e pertanto somministrare una dose dissociativa di 1 mg/kg endovenoso non raggiunge dosaggi pericolosi); può essere inoltre utilizzata nei pazienti che hanno assunto cocaina, la sostanza d'abuso attualmente più associata allo stato di delirio eccitato, e, sebbene possa esserci il rischio di aumentare l'innescò di tachicardie pericolose, la Ketamina rimane comunque la scelta più sicura ed efficace anche in questi casi, associata ad un monitoraggio ECG continuo.

La Ketamina non risolve la causa sottostante, ma controlla solo il sintomo "agitazione", per cui può essere associata a neurolettici, come precedentemente trattato.

Se è vero che la Ketamina agisce anche sulla via delle catecolamine, potrebbe apparire come una scelta non ottimale in un paziente con un tono catecolaminergico aumentato: tuttavia la sua azione sedativa rapida interrompe lo stimolo principale che

sostiene il tono catecolaminergico del paziente, riuscendo pertanto a normalizzare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca dei pazienti. Le forme più avanzate e gravi di delirio eccitato, inoltre, si accompagnano a deplezione catecolaminergica e questa azione della Ketamina sembra essere particolarmente vantaggioso.

Il dosaggio da utilizzare è quello dissociativo: 5-10 mg/Kg per via intramuscolare (o 1-2 mg/Kg se esiste una via venosa stabile e utilizzabile).

L'obiettivo della Tesi è dimostrare il vantaggio terapeutico in termini di efficacia e sicurezza della Ketamina nel trattamento della agitazione psicomotoria di qualsiasi natura in Pronto Soccorso.

Abbiamo pertanto effettuato uno studio retrospettivo, accedendo al registro delle sedazioni delle Strutture Complesse Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza- Pronto Soccorso di Savona, e Pronto Soccorso di Imperia, nel periodo tra gennaio 2021 e settembre 2023.

Abbiamo identificato solo i pazienti con grave agitazione psicomotoria, definita secondo la scala Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) con un punteggio di 4 (vedi *Tabella 1*), e abbiamo analizzato 3 gruppi:

- Gruppo 1: pazienti trattati con Ketamina alla dose dissociativa intramuscolare (5 mg/kg) o endovenosa (1 mg/kg) e Droperidolo (5 mg per via intramuscolare);
- Gruppo 2: pazienti trattati con sola Ketamina alla dose dissociativa intramuscolare (5 mg/kg) o endovenosa (1 mg/kg)
- Gruppo 3: pazienti trattati con Midazolam per via endovenosa (dose di 0.05-0.1 mg/kg) o intranasale (dose 0.4 mg/kg) associato a Aloperidolo (10 mg per via intramuscolare).

Tabella 1: *Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) per la valutazione dell'agitazione psicomotoria*

Punteggio	Definizione	Descrizione
+4	COMBATTIVO	Chiaramente combattivo, violento, imminente pericolo per sé stesso o per lo staff
+3	MOLTO AGITATO	Aggressivo, rischio evidente di rimozione cateteri o tubi
+2	AGITATO	Frequenti movimenti afinalistici, disadattamento alla ventilazione meccanica
+1	IRREQUIETO	Ansioso ma senza movimenti aggressivi e vigorosi
0	SVEGLIO E TRANQUILLO	Comprende i periodi di sonno fisiologico
-1	SOPOROSO	Non completamente sveglio, apre gli occhi allo stimolo verbale, mantiene il contatto visivo > 10 secondi
-2	LIEVEMENTE SEDATO	Brevi risvegli allo stimolo verbale, contatto visivo < 10 secondi
-3	MODERATAMENTE SEDATO	Movimenti o apertura degli occhi allo stimolo verbale (ma senza contatto visivo)
-4	SEDAZIONE PROFONDA	Non risposta allo stimolo verbale, movimenti o apertura occhi alla stimolazione fisica
-5	NON RISVEGLIABILE	Nessuna risposta alla stimolazione tattile/dolorosa

Abbiamo quindi analizzato la RASS raggiunta a 5', 15' e 30' dall'inizio della terapia, le variazioni di Pressione Arteriosa Media (MAP), della frequenza cardiaca, della saturazione, e registrato eventi avversi (desaturazione che ha richiesto un intervento, apnea, vomito, scialorrea, reazione d'emersione, aritmie, alterazioni pressorie).

A causa dell'estrema agitazione, non abbiamo potuto misurare nessun parametro al tempo 0 dell'ingresso in PS prima dell'inizio della terapia.

Abbiamo misurato la media, la deviazione standard, e un'analisi statistica secondo Student; abbiamo calcolato l'Odds Ratio per i principali eventi avversi. Abbiamo inoltre analizzato la frequenza e l'impatto delle intossicazioni da sostanze d'abuso.

RISULTATI

Nel periodo gennaio 2022 e settembre 2023 nelle due sedi di Pronto Soccorso (Savona, DEA di 1° livello, 55000 mila accessi annui) e Imperia (Pronto Soccorso, 38000 accessi annui) abbiamo analizzato il registro delle sedazioni ed identificato 66 pazienti con grave agitazione psicomotoria (ossia con punteggio RASS di 4), con un range di età compreso tra 13 e 76 anni:

- 22 pazienti consecutivi (10 maschi e 12 femmine) sedati con Ketamina a dose dissociativa (5 mg/kg intramuscolari o 1 mg/kg endovenosi se il paziente aveva una via venosa) associata a Droperidolo 5 mg per via intramuscolare (GRUPPO 1): età media 34.5 anni (SD 16.35);
- 22 pazienti consecutivi (10 maschi e 12 femmine) sedati con sola Ketamina a dose dissociativa (5 mg/kg intramuscolari o 1 mg/kg endovenosi se il paziente aveva una via venosa) (GRUPPO 2): età media 36.04 (SD 14.72);
- 22 pazienti consecutivi (11 maschi e 11 femmine) sedati con Midazolam (per via intranasale alla dose di 0.4 mg/kg o endovenosa alla dose di 0.1 mg/kg) associata a Aloperidolo 10 mg per via intramuscolare (GRUPPO 3): età media 32.27 (SD 13.51)

Tabella 2

	Gruppo 1 Ket-Drop		Gruppo 2 Ket		Gruppo 3 Mid-Alop		Ket-Drop Vs Ket	Ket-Drop Vs Mid-Alop	Ket Vs Mid-Alop
	MEDIA	SD	MEDIA	SD	MEDIA	SD	p	p	p
RASS a 5'	-4,86	0,64	-4,86	0,64	3,27	0,88	1	<0,01	<0,01
RASS a 15'	-4,18	1,79	-4	1,98	0,18	1,7	0,7	<0,01	<0,01
RASS a 30'	-2,09	2,4	-0,36	2,26	-2,04	1,4	0,02	0,93	<0,01
MAP a 5'	77	12,59	78	11,89	81,36	11,14	0,67	0,67	0,4
MAP a 15'	83	9,66	88	8,96	75,68	12,08	0,1	<0,01	<0,01
MAP a 30'	82	11,27	83	8,11	76,59	10,62	0,8	0,1	0,03
FC a 5'	110	24,21	109	13,7	119,09	10,64	0,9	0,1	0,1
FC a 15'	100	23,09	107	16,81	119,31	15,76	0,24	<0,01	0,02
FC a 30'	88	15,21	92	12,41	93,86	16,9	0,32	0,23	0,69
SAT a 5'	98	2,72	97	3,59	97,09	1,69	0,45	0,51	0,75
SAT a 15'	97	1,75	98	1,22	92,31	4,12	0,24	<0,01	0,01
SAT a 30'	99	1,47	98	1,17	87,5	6,1	0,06	<0,01	<0,01
ETA'	34,5	16,35	36,04	14,72	32,27	13,51			

Sedazione

In *Figura 1* è riportato l'andamento del livello di agitazione dei pazienti (valutato secondo scala RASS) nei tre gruppi analizzati, nel corso del tempo (a 0'-5'-15'-30').

Possiamo osservare come la sedazione sia stata raggiunta nei primi 5 minuti sia nel gruppo 1 che nel gruppo 2 (RASS media -4.86), mentre nel gruppo 3, senza Ketamina, a 5' minuti la RASS media è risultata 3.27. La differenza tra i pazienti trattati con Ketamina-Droperidolo o con la sola Ketamina, rispetto a quelli trattati con Midazolam-Aloperidolo è risultata significativa ($p < 0.01$).

A 15' minuti, i pazienti sedati con Ketamina-Droperidolo o Ketamina presentavano ancora una sedazione completa (RASS media -4.18 e -4 rispettivamente), mentre i

pazienti del gruppo 3 presentavano ancora una sedazione incompleta (RASS media 0.18), con una differenza significativa rispetto ai gruppi trattati con Ketamina ($p < 0.01$).

A 30', i pazienti sedati con Ketamina-Droperidolo presentavano ancora adeguata sedazione (RASS media -2.09), i pazienti trattati con Midazolam-Aloperidolo avevano raggiunto un target adeguato di sedazione (RASS media -2.04), mentre i pazienti trattati con la sola Ketamina presentavano una ripresa dell'agitazione psicomotoria (RASS media -0.36, per quanto inferiore rispetto all'arrivo): a 30' non abbiamo osservato differenze statisticamente significative nei 3 gruppi.

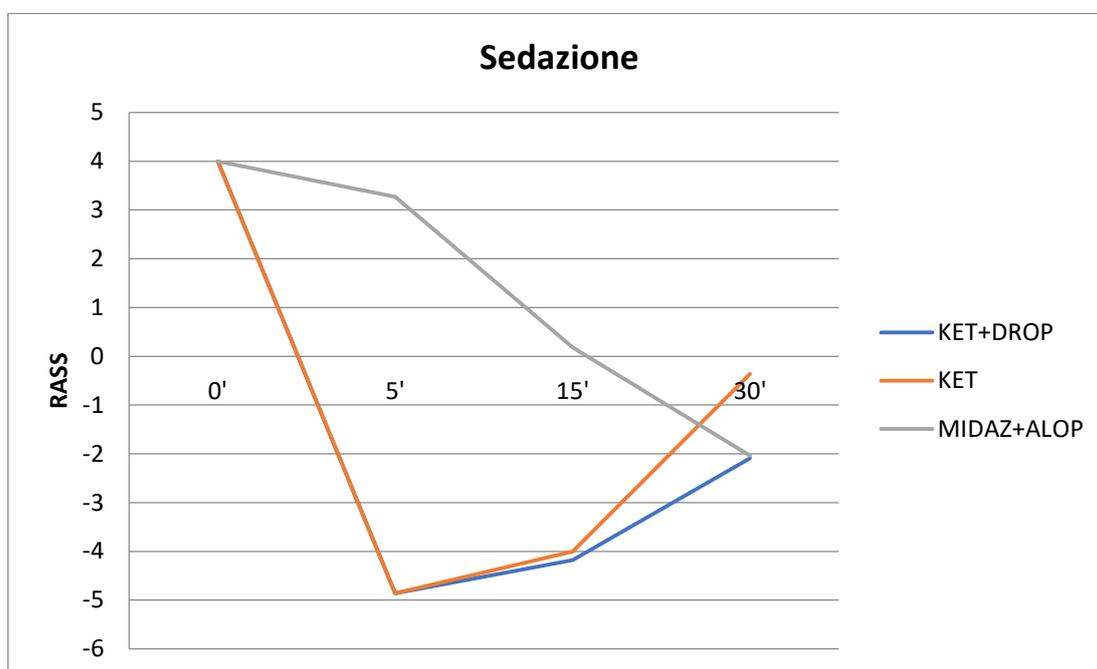


Figura 1: andamento del livello di agitazione (secondo scala RASS) a 0'-5'-15'-30' nei tre gruppi analizzati

Frequenza cardiaca

Nella *Figura 2* riportiamo la variazione della frequenza cardiaca media nei tre gruppi a 5'-15'-30'.

In generale, abbiamo osservato una tendenza alla riduzione della frequenza cardiaca consensuale alla riduzione dell'agitazione psicomotoria, anche nei pazienti trattati con

un farmaco con azione simpaticomimetica diretta come la Ketamina. Le differenze nei vari gruppi non sono state significative se non nella variazione della frequenza cardiaca a 15' dalla sedazione nei pazienti trattati con Ketamina rispetto a quelli trattati con Midazolam ($p < 0.01$ se Ketamina-Droperidolo, e $p < 0.05$ se solo Ketamina). Abbiamo osservato una sola tachicardia, osservata nel gruppo 2, in cui un paziente trattato con Ketamina ha sviluppato un flutter atriale 2:1 con 140 bpm di frequenza, che è stato trattato con immediata cardioversione elettrica, visto che il paziente risultava adeguatamente sedato (il paziente aveva assunto cocaina).

Nella *Figura 3* abbiamo invece riportato le singole frequenze cardiache di tutti i pazienti del gruppo 1 a 5 minuti e a 30 minuti.

Anche con questa rappresentazione possiamo osservare come a 30 minuti tutti i pazienti trattati abbiano riportato una riduzione della frequenza cardiaca, in maniera consensuale con la riduzione della loro agitazione psicomotoria.

Si può inoltre notare come i pazienti giunti in Pronto Soccorso sotto abuso di cocaina, con importante tachicardia all'arrivo, e sottoposti a sedazione in questo caso con Ketamina + Droperidolo, mostravano al controllo dei 30 minuti una significativa normalizzazione della frequenza cardiaca.

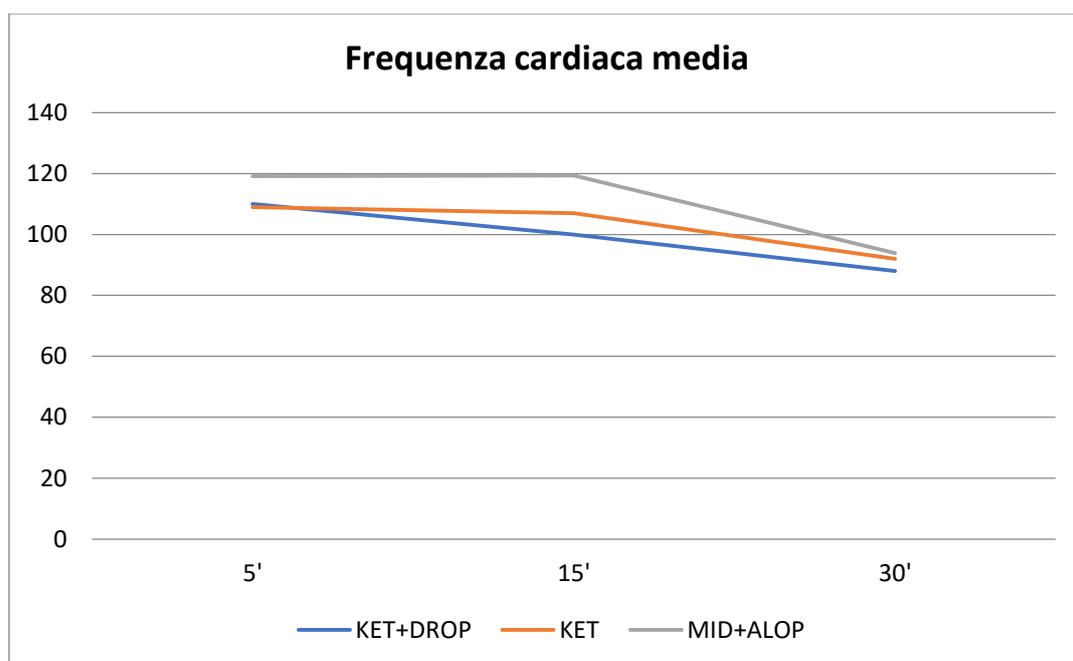


Figura 2: variazione della frequenza cardiaca media a 5'-15'-30' nei tre gruppi analizzati.

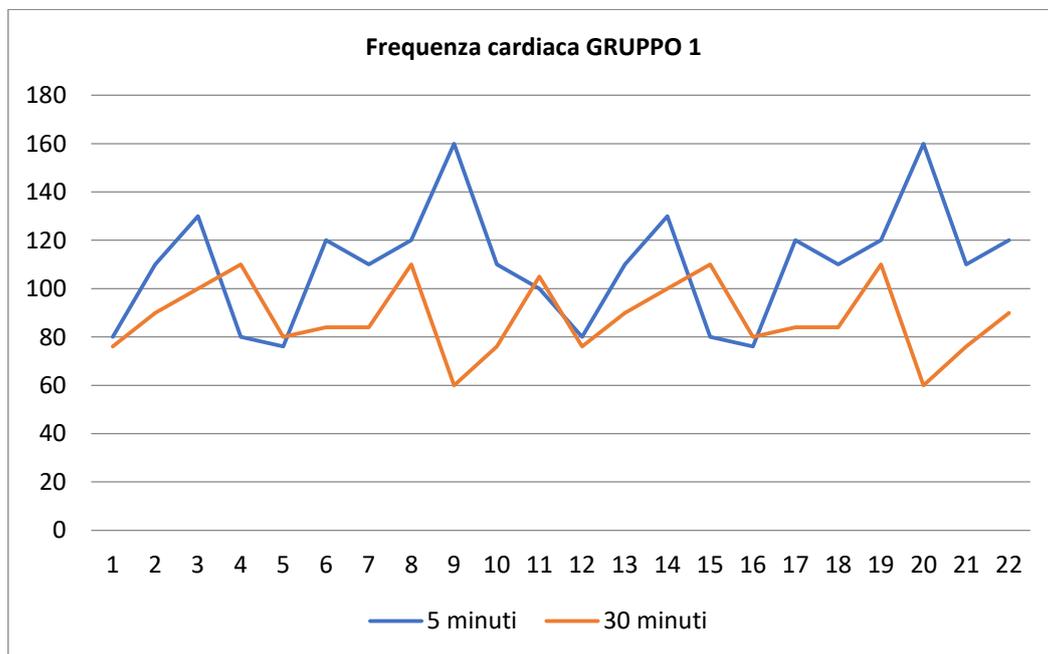


Figura 3: variazione delle singole frequenze cardiache del gruppo 1 a 5' e a 30'.

Pressione arteriosa

In *Figura 4* si può osservare l'andamento della Pressione Arteriosa Media (MAP) nel corso del tempo (a 5'-15'-30') nei tre gruppi analizzati.

Nei pazienti trattati con Ketamina abbiamo osservato una lieve tendenza all'aumento della MAP a 15' e a 30', mentre nei pazienti trattati con Midazolam abbiamo osservato una lieve riduzione della MAP a 30'. Anche in questo caso non abbiamo osservato differenze significative, se non per il confronto tra Ketamina-Droperidolo e Midazolam-Aloperidolo a 15' ($p < 0.01$) e tra Ketamina e Midazolam-Aloperidolo a 15' ($p < 0.01$) e 30' ($p < 0.05$).

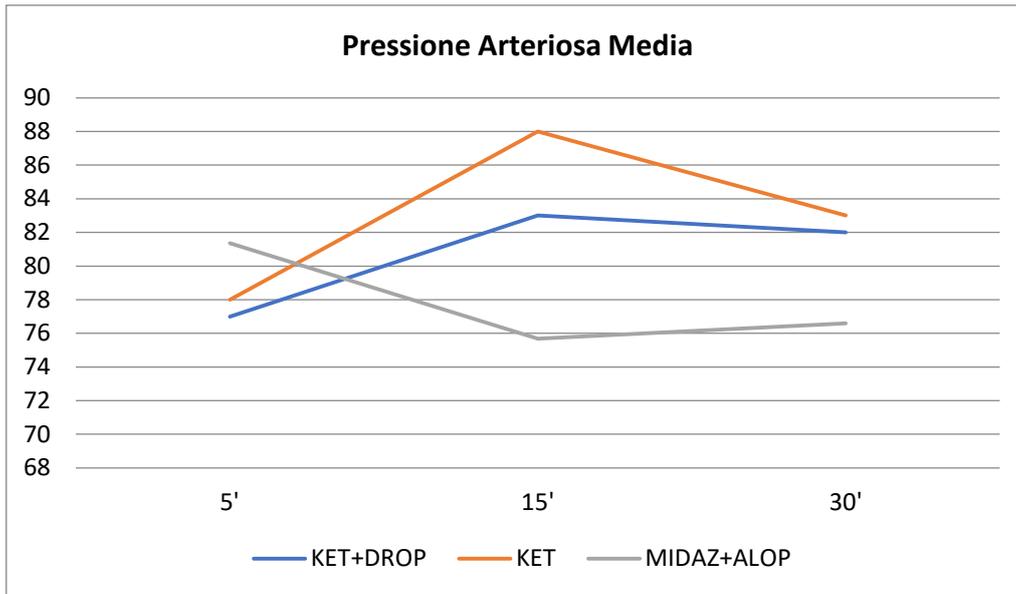


Figura 4: variazione della MAP a 5'-15'-30' nei tre gruppi analizzati.

Saturazione

In *Figura 5* è riportato l'andamento della saturazione arteriosa media nel corso del tempo (a 5'-15'-30'), nei tre gruppi analizzati.

La media della saturazione arteriosa si è mantenuta stabile a 5'-15'-30' nei due gruppi trattati con Ketamina, mentre a 15' e 30' abbiamo osservato una riduzione della saturazione nei pazienti trattati con Midazolam (raggiungendo una media di 87,5%). A 15' e 30', la differenza rispetto al Midazolam è risultata significativa ($p < 0.01$).

In *Figura 6* possiamo osservare l'andamento dei singoli dati di saturazione arteriosa fissati a 15' nei tre gruppi analizzati.

E' visibile come nel gruppo 3 trattato con Midazolam + Aloperidolo risultano valori di saturazione arteriosa più bassi rispetto agli altri gruppi.

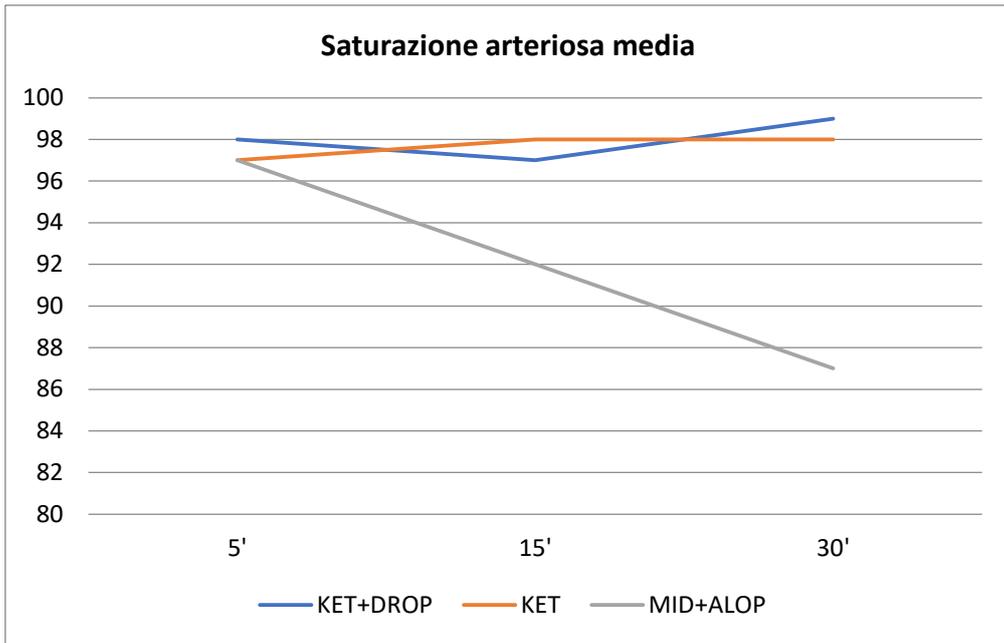


Figura 5: variazione della saturazione arteriosa media a 5'-15'-30' nei tre gruppi analizzati.

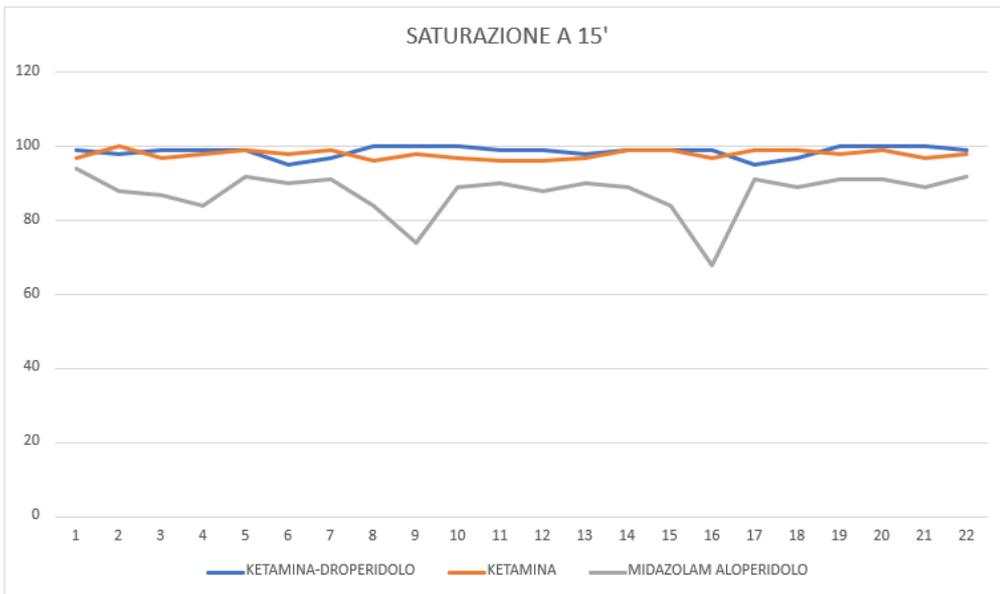


Figura 6: l'andamento dei singoli dati di saturazione arteriosa fissati a 15' nei tre gruppi analizzati.

Desaturazione

Abbiamo osservato: 1 episodio di desaturazione nel gruppo 1, 2 nel gruppo 2 e 7 nel gruppo 3, con valori significativamente più bassi. Il rischio di desaturazione è risultato significativamente maggiore ($p < 0.05$) nei pazienti trattati con Midazolam rispetto a quelli trattati con Ketamina (Odd Ratio 6.43). Il rischio è massimo nei pazienti con intossicazione da etanolo, in tutti e 3 i gruppi.

Reazione d'emersione

Abbiamo osservato una sola reazione di emersione, in una paziente di 36 anni con esordio di psicosi, e nel gruppo trattato con la sola Ketamina. L'Odd Ratio per il rischio di emersione in tutti i pazienti trattati con Ketamina (gruppo 1 e 2) è risultato pari a 0.5 ($p 0.62$).

Vomito

Abbiamo osservato solo due episodi di vomito, unicamente nel gruppo di pazienti trattati con sola Ketamina, e nessuno nei gruppi Ketamina-Droperidolo e Midazolam-Aloperidolo.

Scialorrea

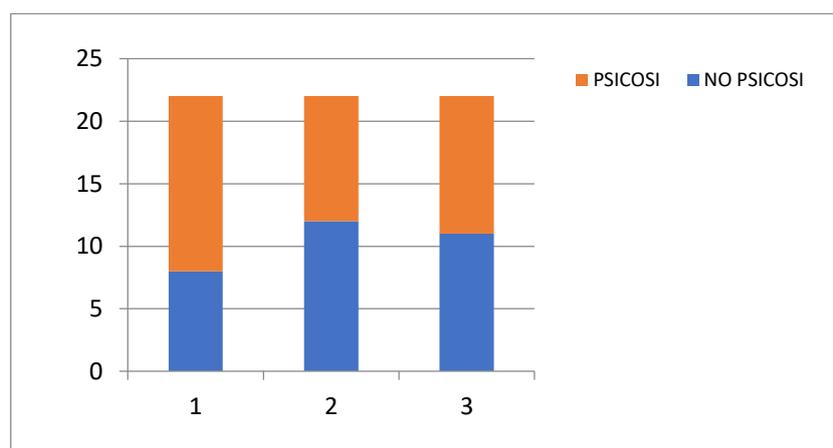
Abbiamo osservato solo due episodi di scialorrea, nei pazienti trattati con la sola Ketamina e se somministrata per via endovenosa.

Apnea

Abbiamo osservato 3 episodi di apnea, tutti nel gruppo trattato con Midazolam-Aloperidolo.

Psicosi

Soggetti con psicosi erano presenti in tutti i tre gruppi considerati e in particolare risultano 14 pazienti nel gruppo 1, 10 nel gruppo 2 e 11 nel gruppo 3.



La gestione corretta e tempestiva dell'agitazione psicomotoria severa costituisce una priorità clinica per garantire la sicurezza nelle cure e inoltre permette di:

- Evitare danni e lesioni al paziente al personale
- Stabilizzare il paziente ed effettuare misurazioni dei parametri vitali, la raccolta di campioni ematici per la diagnostica di laboratorio e l'esecuzione dell'ECG, elementi che permettono di inquadrare l'eziologia della agitazione psicomotoria ed evitare terapie inappropriate o ricoveri in setting assistenziali non adeguati.

Numerosi studi hanno dimostrato il ruolo unico della Ketamina nel trattamento della grave agitazione psicomotoria. I nostri risultati sembrano confermare questo ruolo, ma offrono importanti spunti interessanti, meritevoli di un approfondimento di tipo prospettico.

In primo luogo il nostro studio ha evidenziato come la sedazione con Ketamina mostri un'efficacia più rapida nella sedazione dell'agitazione psicomotoria: nei gruppi 1 e 2 infatti la sedazione è stata raggiunta adeguatamente già a 5' dalla somministrazione del farmaco, mentre nel gruppo 3, che comprendeva pazienti sedati con Midazolam-Aloperidolo, una adeguata sedazione è stata raggiunta solo nel controllo a 30', mentre nei controlli precedenti a 5' e 15' tutti i pazienti non avevano ancora raggiunto una sedazione efficace.

I nostri dati sulla sola sedazione con Ketamina quindi confermano che è un ottimo farmaco per il controllo acuto dell'agitazione psicomotoria, ma confermano quanto espresso nella parte introduttiva: la sola Ketamina infatti non permette la stabilizzazione del quadro perché a 30' i pazienti trattati con la sola Ketamina hanno una ripresa dell'agitazione. L'associazione con un antipsicotico contrasta l'azione dopaminergica della Ketamina e garantisce un adeguato controllo del quadro clinico a 30 minuti.

Interessante l'analisi inerente i parametri vitali, perché sottolinea l'azione farmacodinamica della Ketamina. Dobbiamo considerare infatti che la sedazione con

Ketamina presenta caratteristiche diverse dalla sedazione con GABA-ergici: un paziente adeguatamente sedato (con un RASS -5) è un paziente in anestesia che richiede di supporto ventilatorio, mentre un paziente con analogo RASS ma sedato con Ketamina mantiene i tutti i riflessi e la funzionalità ventilatoria. Questo costituisce un elemento di grande sicurezza per i pazienti.

La frequenza cardiaca risulta ben controllata con la sedazione, infatti in tutti i pazienti arruolati nel nostro studio abbiamo osservato una riduzione della frequenza cardiaca consensuale con la riduzione dell'agitazione psicomotoria e questo lo abbiamo osservato anche con l'utilizzo della Ketamina, che invece ha azione cronotropa positiva. Infatti, come visto in precedenza, è probabile che la Ketamina, eliminando la causa del tono catecolaminergico aumentato nel paziente agitato, sia in grado di normalizzare i parametri vitali, in modo da rendere trascurabile la sua azione simpaticomimetica diretta.

Lo studio conferma invece l'impatto della Ketamina sulla pressione arteriosa: nei pazienti trattati con Ketamina, da sola o in associazione, abbiamo infatti osservato un aumento della pressione arteriosa media (MAP). Tuttavia l'aumento pressorio è stato lieve e senza comparsa di eventi avversi. Questo deve essere tenuto in considerazione in caso di pazienti con intossicazione da cocaina, nei quali il rialzo pressorio e l'effetto simpatimimetico diretto della Ketamina può, per lo meno a livello teorico, determinare un rischio che deve essere anticipato. Tuttavia, come già scritto, l'azione protettiva della Ketamina sui parametri vitali, grazie alla sua potente azione sedativa, sembra renderla sicura anche in questi pazienti, per lo meno secondo la nostra osservazione diretta.

Per quanto concerne la saturazione arteriosa, i nostri dati confermano una migliore stabilità del parametro nei pazienti trattati con Ketamina, mentre il rischio di desaturazione è risultato significativamente maggiore nei pazienti trattati con Midazolam. La desaturazione data dalla Ketamina è secondaria all'approfondimento dello stato di coscienza, e l'abbiamo osservata quasi prevalentemente in pazienti con abuso etilico associato, ma ha caratteristiche cliniche del tutto peculiari rispetto a quelle osservate con farmaci ad azione GABAergica, come il Midazolam: mentre questi farmaci determinano una riduzione della ventilazione fino all'apnea (osservata

esclusivamente nei pazienti trattati con Midazolam) e quindi richiedono interventi di ventilazione, la desaturazione osservata nei pazienti sedati con Ketamina è responsiva alla semplice ossigenoterapia, perché il paziente mantiene la ventilazione e presenta una dinamica respiratoria conservata. La desaturazione da Midazolam presenta infatti valori significativamente più bassi. Significativo il caso di un paziente sedato con Midazolam sul territorio, in apnea, e una saturazione di 68% all'arrivo, che ha ricevuto in pronto soccorso Ketamina e Flumazenil (antagonista recettoriale GABAergico che elimina l'azione del Midazolam), con successiva ripresa della ventilazione spontanea e raggiungimento di una saturazione pari a 96% senza ulteriori interventi.

Per quanto riguarda la reazione di emersione i nostri dati confermano che è un effetto avverso raro, anche nei pazienti con psicosi, e risulta ben controllata dai neurolettici. Infatti, pur essendoci un quadro di psicosi sottostante nel 53% dei casi analizzati, questo non ha comportato un aumento dei casi di reazione d'emersione né di agitazione associata se il paziente ha ricevuto anche terapia neurolettica. La reazione di emersione è stata osservata infatti in un solo caso, e in particolare nel gruppo sedato con sola Ketamina.

Considerando gli eventi avversi, il vomito è risultato lievemente più comune nel gruppo trattato con sola Ketamina poiché il Droperidolo possiede attività antiemetica; la scialorrea è stata anch'essa osservata unicamente nel gruppo trattato con sola Ketamina ma è un effetto collaterale raro negli individui adulti ed eccezionale nella somministrazione per via intramuscolo. Il Droperidolo non controlla la scialorrea, ma incidentalmente abbiamo osservato scialorrea nei due pazienti che hanno presentato anche vomito, quindi probabilmente il Droperidolo riduce la scialorrea secondaria e non quella diretta da Ketamina, che non abbiamo osservato in nessun gruppo.

I nostri dati sembrano confermare inoltre che la Ketamina è una scelta possibile anche nell'intossicazione da cocaina dove vi è un aumento del rischio di sviluppare eventi aritmici avversi e infatti, nei pazienti arruolati con sicura intossicazione da cocaina e trattati con Ketamina, si è osservata una riduzione della tachicardia e stabilità della pressione arteriosa (vedi *Figura 3* precedentemente descritta, dove i pazienti giunti alla nostra osservazione sotto abuso di cocaina e trattati in quel caso con Ketamina +

Droperidolo mostravano a 5 minuti dall'accesso Pronto Soccorso importante tachicardia, ma dopo 30 minuti dalla sedazione si osservava una normalizzazione della frequenza cardiaca). Nemmeno l'intossicazione da Ketamina è una controindicazione all'utilizzo della stessa per la sedazione, perché il paziente in questi casi avrà assunto una dose sub-dissociativa, e la dose dissociativa somministrata in Pronto Soccorso permette di stabilizzarlo senza raggiungere livelli di rischio significativo. La dose pericolosa di Ketamina endovenosa è molto elevata (superiore a 40 mg/kg), dedotta da modelli animali e non del tutto trasferibili all'uomo: tuttavia il margine di sicurezza è sicuramente molto ampio, e in letteratura ci sono segnalazioni di dosaggi fino a 100 volte la dose terapeutica (100 mg intramuscolari, quindi equivalenti a 20 mg/kg endovenosi) senza effetti avversi. Si ricorda la non linearità degli effetti nella sedazione dissociativa indotta da Ketamina: una volta raggiunta l'efficacia massima, ulteriori incrementi non modificano la dinamica respiratoria. L'arresto respiratorio si può osservare, nei modelli animali, per dosaggi superiori a 200 mg/kg per via endovenosa. Se non è possibile standardizzare la dose assunta dal paziente che ha abusato di Ketamina, se è agitato, non ha raggiunto il dosaggio dissociativo (equivalente a 1 mg/kg endovenosa), che nel gergo della tossicodipendenza viene chiamato "K-Hole": per questo, la somministrazione di una dose dissociativa riesce a sedare in sicurezza il paziente.

Interessante invece l'utilizzo della Ketamina nel sottogruppo di pazienti con agitazione psicomotoria da grave intossicazione etilica: sebbene le rare (e comunque limitate) desaturazioni da Ketamina siano state osservate solo in questo sottogruppo di pazienti, molto più seri e significativi si sono osservati nel paziente con abuso etilico e sedazione con Midazolam: entrambe le sostanze hanno azione GABAergica, e pertanto la loro azione è di tipo sinergico nel deprimere la ventilazione. Sebbene sia un dato meritevole di analisi di tipo prospettico, le nostre osservazioni sembrano indicare che la Ketamina sia il farmaco di scelta nel trattamento sedativo del paziente agitato con intossicazione alcolica.

CONCLUSIONI

In conclusione questa analisi retrospettiva ha confrontato diversi approcci terapeutici per il trattamento del paziente che si presenta in Pronto Soccorso con severa agitazione psicomotoria e, a fronte dell'utilizzo più diffuso di farmaci come i Neurolettici o le Benzodiazepine, la Ketamina, con la sua azione rapida e la possibilità di mantenere inalterati i riflessi del paziente e di non deprimere i centri del respiro, può essere utilizzata in tutte le cause di agitazione psicomotoria o delirio eccitato, comprese le forme da intossicazione da sostanze d'abuso e nei pazienti con psicosi acute.

Va ricordato che la Ketamina deve essere utilizzata tenendo in considerazione la via di somministrazione e la dose di utilizzo, adeguandole al contesto clinico, in quanto la sua biodisponibilità varia a seconda della via somministrazione scelta e la sua azione varia a seconda del dosaggio, con una relazione non lineare una volta raggiunta l'efficacia massima.

I nostri dati, raccolti presso le due sedi di Savona, DEA di 1°Livello, e del Pronto Soccorso di Imperia, supportano l'efficacia e la sicurezza della Ketamina come farmaco per la sedazione dell'agitazione psicomotoria e del delirio eccitato in Pronto Soccorso; sarebbe necessario comunque effettuare studi più ampi e prospettici per ottenere maggiori informazioni sull'utilizzo della Ketamina nei vari ambiti dell'emergenza-urgenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Kohtala S. *Ketamine-50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms*. *Pharmacol Rep*. 2021 Apr;73(2):323-345. doi: 10.1007/s43440-021-00232-4. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33609274; PMCID: PMC7994242.
2. Gao M, Rejaei D, Liu H. *Ketamine use in current clinical practice*. *Acta Pharmacol Sin*. 2016 Jul; 37(7):865 -72. doi: 10.1038/aps.2016.5. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27018176; PMCID: PMC4933765
3. Luft A, Mendes FF. *Low S(+) ketamine doses: a review*. *Rev Bras Anesthesiol*. 2005 Aug e 55(4):460-9. English, Portuguese. doi: 10.1590/0034-70942005000400011. PMID: 19468635
4. Dilip TS, Chandy GM, Hazra D, Selvan J, Ganesan P. The adverse effects of Ketamine on Procedural Sedation and Analgesia (PSA) in the Emergency Department. *J Family Med Prim Care*. 2021 Jun; 10(6):2279-2283. doi: 10.4103/jfmpc.ifmpc_2140_20. Epub 2021 Jul 2.
5. Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. *Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers*. *Neuropsychopharmacology*. 2001 Oct;25(4):455-67. doi: 10.1016/S0893-133X(01)00243-3. PMID: 11557159.
6. Anirudda Pai, MD DNB FRCA, Mark Heining, MD FRCA, *Ketamine, Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, Volume 7, Issue 2, April 2007, Pages 59-63.
7. Hurth KP, Jaworski A, Thomas KB, Kirsch WB, Rudoni MA, Wolfarth KM. The Reemergence of Ketamine for Treatment in Critically Ill Adults. *Crit Care Med*. 2020 Jun;48(6):899-911. doi:10.1097/CCM.0000000000004335. PMID: 32317593
8. Mo H, Campbell MJ, Fertel BS, Lam SW, Wells EJ, Casserly E, Meldon SW. *Ketamine Safety and Use in the Emergency Department for Pain and Agitation/Delirium: A Health System Experience*. *West J Emerg Med*. 2020 Jan 27;21(2): 272-281.

9. Bowers KJ, McAllister KB, Ray M, Heitz C. *Ketamine as an Adjunct to Opioids for Acute Pain in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial*. Acad Emerg Med. 2017 June 28177167, 24(6):676- 685. doi: 10.1111/acem.13172. Epub 2017 Mar 22. PMID:.
10. Riccardi A, Guarino M, Serra S, Spampinato MD, Vanni S, Shiffer D, Voza A, Fabbri A, De Iaco F. *Narrative Review: Low-dose Ketamine For Acute Pain in Emergency Department. The experience of the Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU)*, J. Clin. Med. 2023, 12, <https://doi.org/10.3390/xxxxx>
11. Marland S, Ellerton J. *Ketamine: use in anaesthesia. Review*. CNS Neurosci Ther. 2013 e 381-389, 19(6)
12. Andolfatto G, Abu-Laban RB, Zed PJ, et al. *Ketamine Propofol combination (ketofol) versus Propofol alone*
13. Mankowitz SL, Regenber P, Kaldan J, Cole JB. *Ketamine for Rapid Sedation of Agitated Patients in the Prehospital and Emergency Department Settings: A Systematic Review and Proportional Meta-Analysis*. J Emerg Med. 2018 Nov e 10.1016/j: je, 55(5):670-681. doi
14. Isbister GK, Calver LA, Downes MA, Page CB. *Ketamine as Rescue Treatment for Difficult-to-Sedate Severe Acute Behavioral Disturbance in the Emergency Department*. Ann Emerg Med. 2016 May e F, 67(5):581-587.1. doi: 10.1016/j.annemergmed. 2015.11.028. Epub 2016.
15. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. *Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update*. Ann Emerg Med. 2011 May e 21256625, 57(5):449-61. doi 10.1016/.annemergmed.2010.11.030. Epub 2011 Jan 21.
16. Casagrande I, Cavazza M, Magnacavallo A, e altri, *Medicina di emergenza-urgenza*, II edizione, Ed. Idelson Gnocchi, 2022
17. De Iaco F, Gandolfo E, Guarino M, Riccardi A, Saggese MP, Serra S, *Terapia del dolore in urgenza e sedazione procedurale, Manuale SAU Sedazione ed Analgesia in Urgenza*, Edizioni SAU, 2022

