

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Scuola di specializzazione in MEDICINA D'EMERGENZA URGENZA



Tesi di specializzazione

Anno accademico 2023/2024

“Un unico farmaco per diversi utilizzi  
nel setting dell'emergenza-urgenza.

Analisi retrospettiva sull'utilizzo della Ketamina nel  
paziente adulto presso il Pronto Soccorso  
dell'Ospedale “Bufalini” di Cesena durante il 2023”

**Relatore:**

Prof. Roberto Pontremoli

**Co-relatore:**

Dott.ssa Raffaella Francesconi

Dott. Sossio Serra

**Candidato:**

Dott. Paolo Rinaldi

# Sommario

Introduzione.	3
Materiali e metodi.	16
Risultati.	20
Discussione.	41
Limiti dello studio.	49
Conclusioni.	50
Bibliografia.	51
Ringraziamenti	54

# 1. Introduzione

## **Attualità.**

Nella pratica quotidiana dei Dipartimenti di Emergenza è frequente il ricorso a farmaci analgesici e sedativi (da soli o in associazione) per rendere tollerabili procedure diagnostico/terapeutiche cruenti o dolorose, per il controllo di pazienti in stato di agitazione psicomotoria e per garantire una adeguata analgesia in quadri sindromici dolorosi dai più semplici ai più complessi. (1)

A differenza degli altri scenari intraospedalieri (es: terapia intensiva, sale operatorie, ambulatori specialistici) l'ambiente del Pronto Soccorso è maggiormente gravato da condizioni di sovraffollamento e carenza di risorse che richiedono capacità di adattarsi a condizioni di estrema flessibilità e dinamicità senza mai ridurre gli standard di sicurezza delle cure offerte.

Analogo discorso può essere fatto per il setting dell'emergenza preospedaliera, dove la stabilizzazione del malato critico ed il suo trasporto in sicurezza rappresentano il fulcro dello sforzo clinico svolto prevalentemente in ambiente non confortevole se non addirittura ostile. (2)

È dunque di estrema attualità la ricerca di farmaci alleati rapidamente efficaci, con buona maneggevolezza e profilo di sicurezza per entrambe le dimensioni dell'emergenza ed urgenza.

La scelta dei farmaci da utilizzare non è sempre scontata e deve tenere in considerazione diversi fattori: la tipologia di paziente (età, patologie preesistenti, allergie, evento acuto intercorrente...) lo scopo della somministrazione, la durata desiderata dell'effetto ed infine il setting in cui ci si trova ad operare.

Negli ultimi anni la ketamina è diventata sempre di più un farmaco impiegato dai Medici d'Emergenza Urgenza, sia sul territorio che in Pronto Soccorso.

Una delle ragioni che ha reso la Ketamina così popolare ed apprezzata tra i Medici dell'Emergenza Urgenza è una sua caratteristica peculiare: la capacità di produrre effetti diversi a dosaggi differenti, in uno spettro che va dalla analgesia con coscienza integra fino alla sedazione dissociativa. (3,4)

## **Storia.**

La molecola ketamina nasce nel 1962 nei laboratori di Parke-Davis (USA) per opera di Craig Newlands, dopo svariati tentativi di produrre anestetici dissociativi derivati dalla fenciclidina. Dopo un primo momento di grande diffusione in ambiente militare durante la Guerra in Vietnam, le viene attribuita la nomea di "farmaco difficile", probabilmente a causa della poca conoscenza dei meccanismi d'azione e l'uso di dosaggi non adeguati.

Contemporaneamente diviene nota in ambito non medico come sostanza ricreativa allucinogena; per questi motivi cade in disuso per tre decadi. Solo agli inizi degli anni '90 viene riabilitata quando la società scientifica, ed in particolare i medici dell'urgenza ed emergenza, riprendono a studiare il farmaco e le sue varie applicazioni. Nel 1999, è stata iscritta dall'agenzia federale antidroga statunitense nella Tabella III delle sostanze illegali al pubblico. La legge italiana stabilisce che la ketamina è una sostanza illegale se usata a scopo ricreativo e che può essere usata solo in ambito medico. (5)

## Chimica.

La ketamina è una molecola di sintesi che entra in relazione con numerosi recettori ma esplica la sua azione primaria come antagonista non competitivo dei recettori NMDA (N-metil-D-aspartato), presenti sulla superficie delle cellule nervose ed essenziali per la modulazione del dolore, emozioni, memoria e motricità. Secondariamente interagisce con i recettori noradrenergici, serotoninergici, muscarinici e adrenergici. Ad esempio, agisce sui recettori oppioidi riducendo la sensibilità al dolore a livello centrale e la memoria del dolore.

La ketamina più utilizzata è una formulazione equimolare di due enantiomeri, S-ketamina e R-ketamina. La S-Ketamina, se da una parte ha maggiore affinità per i NMDAr e, conseguentemente una maggiore potenza sedativa ed analgesica, dall'altra presenta maggior insorgenza di effetti collaterali; la R-ketamina ha un metabolismo e una potenza inferiore; l'unione dei due enantiomeri garantisce una buona sintesi in termini di efficacia d'azione e sicurezza.

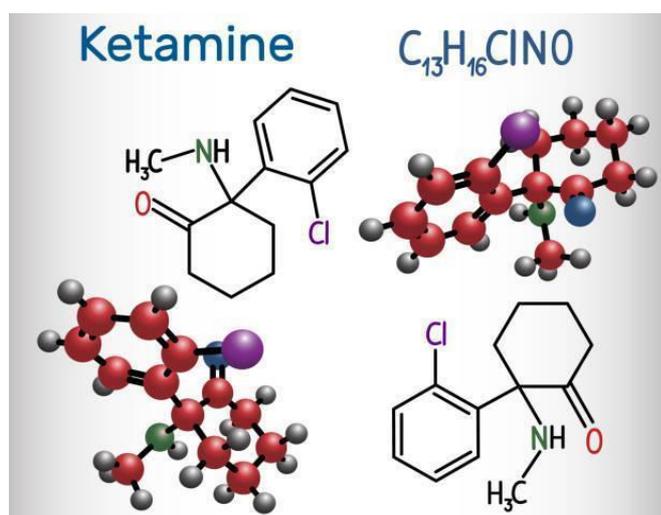


fig. 1- Enantiomeri della ketamina

## **Farmacocinetica.**

La ketamina è una sostanza lipofila, con le seguenti caratteristiche:

- rapido tempo di distribuzione
- alto volume di distribuzione
- bassa capacità di legarsi alle proteine plasmatiche (10-50%).

Queste caratteristiche, in vivo, permettono un rapido passaggio attraverso la barriera emato-encefalica e il raggiungimento di concentrazioni cerebrali 4 o 5 volte maggiori rispetto alle concentrazioni plasmatiche.

La **biodisponibilità** varia a seconda della via di somministrazione:

- Endovenosa: biodisponibilità 100%, picco d'azione in 1-2 min; la via più studiata ed utilizzata.
- Intramuscolare: biodisponibilità del 93%. picco in 5-10 min; assorbimento più lento che necessita di dosi maggiori a parità di effetti.
- Orale: biodisponibilità 16-29%, picco in 20-120 min; poco prevedibile e poco utilizzata in ambito medico (anche per problematiche inerenti al suo consumo come sostanza ricreativa e di abuso).
- Intranasale: biodisponibilità 45-50%, picco in 5-10 min, poco lineare, teoricamente utile nella dissociazione del paziente pediatrico ma richiede dosaggi irraggiungibili; esprime meglio la sua potenzialità per la terapia analgesica ed antidepressiva. (6)

Il **metabolismo** avviene prevalentemente nel fegato (citocromi CYP2B6 e CYP3A4) in RS-norketamina, a sua volta trasformata in idrossinorketamina e quindi deidrossinorketamina. Questi sottoprodotti hanno potenza d'azione minore ma più lunga emivita, fino a 3-7 giorni dopo una singola somministrazione in bolo, mentre dopo un giorno da una somministrazione isolata endovenosa non rimane traccia di ketamina nel plasma.

Di solito il metabolismo è più rapido nei soggetti femminile e nei pazienti pediatrici. Nella popolazione anziana, invece, è rallentato: questo non comporta differenze rilevanti sulla risposta al farmaco.

L'**escrezione dei metaboliti** avviene nella bile e nelle urine.

L'eliminazione renale di farmaco non metabolizzato è trascurabile per cui non sussistono problemi di adeguamento dei dosaggi in pazienti con alterazione della funzionalità renale. L'insufficienza epatica viene considerata da molti autori come condizione a cui prestare particolare attenzione, non gravata da complicanze epatiche per somministrazioni isolate. È verosimile attendersi un incremento dell'emivita del farmaco a causa del rallentato metabolismo.

## **Farmacodinamica.**

La ketamina ha un'azione ben nota sui NMDAr, caratterizzata da effetti clinici dose-dipendenti, dunque, relati alla concentrazione plasmatica; tuttavia la già citata interazione con altri recettori e la creazione di metaboliti farmacologicamente attivi complica la farmacodinamica.

**Recettori NMDA:** i neuroni che esprimono questi recettori rappresentano l'80% della rete neuronale della neocorteccia. Il recettore è formato da due subunità, bloccato a riposo da una molecola di magnesio ed attivato dal glutammato dopo opportuna depolarizzazione di membrana. L'attivazione porta alla produzione di ossido nitrico, prostaglandine e alla genesi della nocicezione. La ketamina agisce come agonista non competitivo, con meccanismo di blocco prolungato del canale; da notare che non si tratta di una azione direttamente inibitoria e quindi depressiva (al contrario di prodotti gabaergici come propofol o midazolam) ma un'inibizione della risposta eccitatoria; a seconda della funzione dei neuroni coinvolti potrà provocare effetti sedativi (se viene inibito un circuito attivatorio) o effetti psicomimetici (se viene inibito un circuito inibitorio). Inoltre, la dose altresì influirà sulla risposta neuronale e quindi sull'effetto clinico. (7)

**Canali HCN di tipo 1:** sono canali ionici presenti a livello cardiaco e cerebrale, vengono inibiti a livello centrale dalla ketamina riducendo la trasmissione dell'informazione dolorosa.

**Recettori GABA:** l'impatto della ketamina sul sistema GABA è ancora lontano da essere compreso appieno. Semplificando la ketamina potenzia la corrente postsinaptica di neuroni GABAergici, tramite il blocco degli NMDAr di interneuroni inibitori; sembra inoltre che aumenti i livelli di GABA a livello interneurale inibendone il reuptake. L'interazione tra questi sistemi non è ancora chiara ma clinicamente si traduce in sintomi depressivi della coscienza e nel potenziamento sinergico tra ketamina e propofol. (8)

**Recettori colinergici:** la ketamina riduce il legame tra acetilcolina e i suoi recettori nicotinici (alfa-7) e muscarinici. I *primi* avrebbero un ruolo nel tono dell'umore e produrrebbero effetti antidepressivi. I *secondi* meritano un discorso a parte: clinicamente la ketamina può portare a scialorrea e broncorrea, sintomi dovuti ad attività parasimpatica, promossa tipicamente da stimoli agonisti del sistema muscarinico. Dunque, seppur formalmente antagonista dei recettori muscarinici la ketamina produce dei sintomi muscarinici, che vengono contrastati dall'atropina (farmaco a sua volta antagonista del sistema muscarinico). Questo empasse è ancora lontano dall'essere compreso e mostra in modo inequivocabile la complessità della farmacodinamica della ketamina. (9)

**Recettori dopaminergici:** l'azione diretta della ketamina come agonista parziale sui recettori D2 spiega gli effetti psicomimetici che si verificano a dosaggi subdissociativi o in reazioni di emersione.

**Recettori serotoninergici:** la ketamina funge da agonista del sistema serotoninergico (recettori 5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>1Br</sub>), oltre a inibire il reuptake della serotonina (corteccia prefrontale, nucleo accumbens) favorendo l'azione analgesica e antidepressiva legata al neurotrasmettitore.

**Recettori oppioidi:** la ketamina è agonista parziale dei recettori **mu**, **ka** e antagonista parziale sui **delta** del sistema oppioide; la S-ketamina ha l'affinità maggiore tra i due enantiomeri. L'azione analgesica della ketamina presenta maggiore impatto sul sistema oppiaceo di pazienti con dolore cronico o in coloro che presentano iperalgesia indotta da oppioidi (OIH) grazie alla riduzione delle chinasi 1 e 2. L'intero spettro di azione sui recettori oppioidi non è stato ancora completamente definito (antagonisti oppioidi non riducono l'azione analgesica della ketamina), ma è probabile che la ketamina interagisca con quest'ultimo modulandone l'attività.

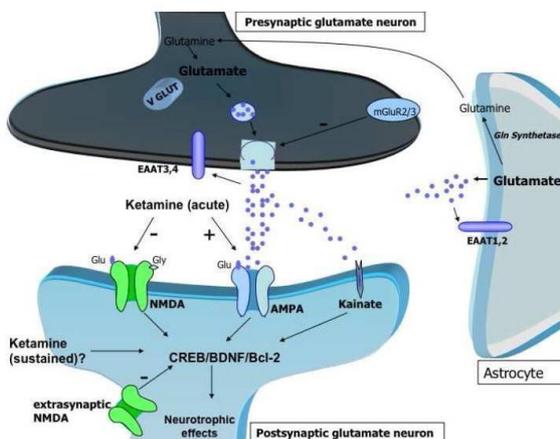
**Recettori sigma:** poco noti sono gli effetti sui SIGMAR I e II, probabilmente coinvolti nell'effetto antidepressivo del farmaco. L'enantiomero maggiormente attivo in questo caso è l'R-ketamina.

**Azione canali del sodio (VGSCC):** come gli anestetici locali la ketamina è in grado di bloccare i canali del Na, bloccando l'attivazione del potenziale d'azione neuronale e impedendo quindi la trasmissione del segnale nocicettivo.

**Azione sui canali del calcio (tipo L-VDCC):** la ketamina funge da agonista su questi canali del Ca, l'impatto clinico è tuttavia ancora oggetto di speculazione, pare che tale azione determini a cascata l'attivazione dei recettori mTOR favorendo l'azione antidepressiva del farmaco.

**Azione sulla noradrenalina:** la ketamina aumenta i livelli post-sinaptici, inibendo il reuptake della noradrenalina. L'aumento della noradrenalina incrementa l'attività simpatica (aumento pressione arteriosa e frequenza cardiaca) ed è, altresì, coinvolta nella genesi dei sintomi muscarinici (scialorrea e broncorrea).

**Azione antinfiammatoria centrale:** definita formalmente come azione "immunomodulante" risulta anch'essa mediata dal blocco NMDAR, con conseguente riduzione del NO sintasi che a sua volta determina riduzione delle ciclossigenasi e prostaglandine. Azione fondamentale in tutte le forme di dolore con componente flogistica rilevante come il dolore post-operatorio.

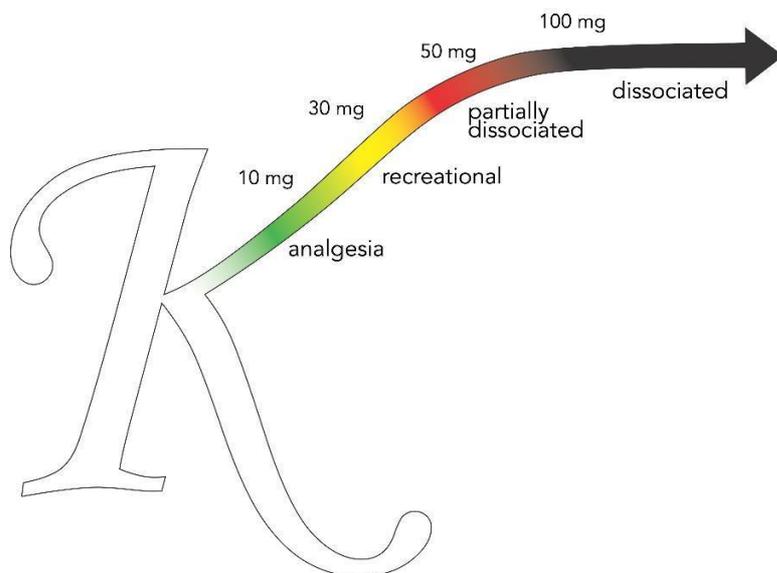


**fig. 2** Attività recettoriale della ketamina

## Azioni farmacologiche.

Da un'induzione grafica di Reuben Strayer nel 2013 viene diffusa la seguente immagine, particolarmente iconica ed efficace, nota con il nome di "Ketamine Brain Continuum", capace di sintetizzare la versatilità di questa molecola.

Come detto precedentemente, a dosi diverse corrispondono risposte farmacologiche differenti.



**fig.3** Ketamine Brain Continuum.

È quindi bene sottolineare da subito che il giusto approccio sarebbe ragionare sempre in mg/kg piuttosto che utilizzare mg (che possono ben rappresentare la maggior parte dei pazienti normopeso ma non sono adatti per gli obesi o nella popolazione pediatrica).

Ecco gli effetti della ketamina a dosaggi crescenti:

- Per **dosaggi analgesici** si intende **0.1-0.3 mg/kg bolo lento endovenoso**, eventualmente seguito da un'*infusione continua* a 0,15-0,3 mg/Kg/ora endovena non oltre le 100 ore; per via *intramuscolare* il dosaggio va quadruplicato rispetto a quello che si utilizzerebbe endovena, quindi 0,5-1 mg/kg. Terza via di somministrazione è quella *intranasale*, che presenta però diversi limiti in quanto l'assorbimento intranasale della ketamina non è ottimale e spesso richiede dosaggi che possono risultare non compatibili con la concentrazione di 50 mg per ml presente in commercio. Il rischio è quindi quello di somministrare dosi subdissociative anziché analgesiche. È ipotizzabile un uso intranasale a scopo analgesico ai dosaggi di 0,5-1 mg/kg, ma sempre a causa dei problemi succitati di diluizione e non potendo superare un volume di 1 ml per narice, l'analgesia intranasale con ketamina è limitata quasi sempre al paziente pediatrico). L'utilizzo analgesico della ketamina ha un ruolo importante nel controllo del dolore acuto per quei pazienti per cui gli analgesici oppioidi o i FANS sono controindicati, o inefficaci e/o nei

soggetti assuefatti agli oppioidi per un uso in cronico (es. neoplastici). L'associazione con gli oppioidi non crea particolari problemi aggiuntivi in quanto la ketamina non produce la depressione respiratoria o l'instabilità emodinamica. (10, 11,12)

- I **dosaggi subdissociativi** non sono da ricercare e spesso sono frutto o di errori di sottodosaggio o come decremento fisiologico della concentrazione plasmatica dopo somministrazione dissociativa. Nel range **0.35 a 0.7 mg/kg** possono comparire sintomi psicomimetici (positivi e negativi). Sintomi simili a dosaggi inferiori (0.25 mg/kg) possono essere sperimentati da pazienti con concomitanti problematiche psichiatriche. Più in generale: sono casi rari per dosi sotto 0,25 mg/kg, al di sopra del 0,7 mg/kg prevale l'effetto dissociativo.
- Con **dosaggi dissociativi** (equivalenti a **1-2 mg /kg bolo lento endovenoso, 5-10 mg/kg intramuscolo**), la ketamina scollega temporaneamente il sistema nervoso centrale e quello periferico, mantenendoli entrambi attivi seppur indipendenti; ne consegue uno stato temporaneo di trance in cui il paziente non riceve più stimoli dall'esterno (tra cui dolore) ma al contempo conserva le funzioni vitali e i riflessi protettivi; è evidente che questa condizione permette di eseguire manovre più o meno invasive che a paziente sveglio sarebbero complicate e/o dolorose per lo stesso.(13)

### **Eventi avversi e relative soluzioni.**

Parallelamente agli effetti farmacologici ricercabili, anche gli **eventi avversi** della ketamina sono differenti a seconda del dosaggio utilizzato, del metodo di somministrazione (bolo o infusione continua), del contesto clinico e del paziente in cui viene somministrata. (14)

- **Reazione di emersione:** fase di agitazione psicomotoria che si può osservare durante la fase di **risveglio dalla dissociazione**, conseguente a riduzione dei livelli plasmatici di ketamina che attraversano la concentrazione subdissociativa prima e psicomimetica poi.

La preparazione del paziente (facendolo concentrare su pensieri positivi), del farmaco (se endovenoso sempre a bolo lento in soluzione fisiologica 100 ml) e dell'ambiente (senza rumori o luci intense) rende molto raro questo evento.

Durante la fase di risveglio è bene non stimolare eccessivamente il paziente a meno di necessità cliniche onde ridurre ulteriormente il rischio della reazione di emersione. La premedicazione con midazolam, come da alcuni suggerito, è quasi sempre inutile a meno di trovarsi di fronte a pazienti ad elevato rischio di reazione di emersione (es psicotici o molto agitati).

Qualora comparisse tale reazione somministrare **midazolam ev** è la terapia di scelta.

- **Apnea transitoria:** si presenta tipicamente a *dosaggi dissociativi* e per somministrazioni con boli rapidi; la somministrazione in **bolo lento** con 100 cc di soluzione fisiologica lo previene.

- **Laringospasmo:** forse la più temuta tra le reazioni avverse, consiste nella chiusura protratta delle corde vocali. Più frequente fino ai 6 mesi di vita e negli adulti dopo interventi chirurgici sulla laringe. Sebbene nella popolazione generale il rischio è teorico, la somministrazione in bolo rapido ne incrementa l'insorgenza.

La prima manovra da eseguire in caso di comparsa è la sublussazione della mandibola, favorendo il passaggio di aria nell'adito laringeo, posizionare O<sub>2</sub> al 100% e compiere la **manovra di Larson**, tramite pressione bilaterale tra il ramo posteriore mandibolare e anteriormente al processo mastoideo. In caso di mancata risposta l'utilizzo di basse dosi di Propofol (0,25 - 0,8 mg/kg) o succinilcolina (0,1 mg/kg) sono in grado di interrompere il laringospasmo. In alcuni casi può essere necessario il supporto ventilatorio, mentre aneddótico è il ricorso come misura estrema alla via aerea chirurgica.



**fig. 4-** *Manovra di Larson*

- **Effetti psicomimetici:** dose dipendenti per dosaggi endovenosi (ev) > 0,35 mg/kg, molto rari <0,25 mg/kg.

- **Sintomi “negativi”:** dispercezione di stimoli esterni, ottundimento cognitivo ed emotivo, senso di depersonalizzazione, disorganizzazione del pensiero.

- **Sintomi “positivi”:** allucinazioni, disinibizione emotiva.

Tendono a regredire dopo 30 min dalla dose iniziale, soprattutto se elevata. Meno frequenti nelle infusioni continue, condizionati dallo stato emotivo che precede la somministrazione del farmaco. Disturbi psichiatrici possono determinare l'insorgenza anche a dosi inferiori, secondo alcuni autori anche a 0,1 mg/kg. Nella pratica clinica devono essere evitati. Le strategie applicabili sono: creazione di un setting appropriato (training del paziente, luce soffusa, poco rumore, minimo contatto fisico con il paziente), somministrazione di dosi piene e non intermedie, eventuale utilizzo di altri farmaci sedativi (midazolam) o induzione dello stato dissociativo con ulteriore somministrazione di ketamina.

- **Nistagmo e vertigine:** tra i sintomi più comuni, può insorgere nei primi minuti dopo un bolo a *dosaggio analgesico* o nelle fasi iniziali di un'infusione continua sempre a scopo analgesico. Regredisce autonomamente in massimo 90 min.

- **Rialzo pressorio e della frequenza cardiaca:** non comuni ai *dosaggi analgesici*, incrementano a *dosi dissociative*. Porre attenzione in paziente con cardiopatia ischemica severa o che presentino ipertensione incontrollata o scompenso cardiaco all'esordio. Regrediscono a 30 min dalla somministrazione iniziale.

- **Vomito:** meno comune che con gli oppiacei, può comparire al risveglio per *dosi dissociative* e maggiormente se la somministrazione è intramuscolo (non è chiara la motivazione). Risponde bene a **ondasetron ev**.

- **Scialorrea e broncorrea:** sintomi non comuni (il secondo in particolare) che prediligono il *dosaggio dissociativo* nel paziente giovane. Ottima la risposta a atropina 0,5mg IM.

I decessi direttamente imputabili alla ketamina come sostanza d'abuso sono aneddotici, ciò è da imputare all'ampio range terapeutico: nei ratti la dose letale di ketamina è di gran lunga superiore ai 40 mg/kg mentre nell'uomo si ipotizza intorno ai 60 mg/kg. Non vi è traccia in letteratura di decessi medici legati a somministrazione di ketamina con casi riportati di somministrazioni > di 10 volte il dosaggio analgesico massimo.

Altri effetti segnalati in abusi cronici (deficit di memoria, cistite erosiva), non hanno evidenza per gli usi medici della ketamina, limitandone tuttavia un uso clinico prolungato, quantomeno nella forma racemica attuale.

## **Controindicazioni.**

Le uniche controindicazioni assolute della ketamina sono la somministrazione:

- entro i **primi tre mesi di vita, in gravidanza e allattamento** per il possibile danno neuronale, osservato su modelli animali e l'aumentato rischio di laringospasmo,
- in pazienti **allergici** alla ketamina,
- nella **porfiria epatica**. (15)

Cautela va posta nel paziente con le seguenti comorbilità:

- scompenso cardiaco in atto
- ipertensione non controllata
- psicosi
- insufficienza epatica, in caso di infusioni protratte.

## **Possibili campi di applicazione.**

" Quale farmaco, da medici dell'emergenza ed urgenza, sarebbe imprescindibile portare con sé nel caso in cui vi trovaste in mezzo al mare in un'isola deserta? La ketamina".

Questa iperbole volutamente provocatoria, che appare così lontana ed esotica, ben riassume la versatilità e l'ampiezza dell'applicazione di questo farmaco.

L'identikit del paziente che si può giovare della ketamina è fortunatamente multiforme e non ristretto entro canoni fissi. Nella pratica, a grandi linee, si può così schematizzare:

- **il paziente da dissociare al fine procedurale o gestionale** : traumi cranici maggiori con necessità di intubazione orotracheale, politraumi che prevedono procedure invasive, traumi cranici moderati non collaboranti per gli esami radiologici, cardioversioni elettriche, riduzioni di lussazioni, detersione di abrasioni estese, rimozione di corpi estranei o posizionamento punti sutura in paziente non collaboranti o nella popolazione pediatrica, adattamento alla NIV in pazienti con dinamiche respiratorie disarmoniche. È preferibile una via di somministrazione endovenosa o al massimo intramuscolo. (16, 17)

- **il paziente da dissociare perché in delirio iperattivo agitato**: casistica frequente in extraospedaliero ma comune anche in pronto soccorso; spesso si somministra una prima dose per via intramuscolo che garantisce rapidità di effetto e relativa sicurezza del personale. Si sfrutta, quindi, la condizione di dissociazione per posizionare un accesso venoso stabile, prelevare i campioni di sangue necessari, avviare una terapia antipsicotica o comunque attivare il percorso psichiatrico. (18, 19, 20)

- **il paziente da trattare con dosaggi analgesici**: dolore acuto post traumatico o di origine medica (infezione dei tessuti molli, addome acuto), dolore cronico e neuropatico (lombosciatalgie, sindromi arto fantasma, fibromialgia, nevralgia post-herpetica), dolore neoplastico (da associare a farmaci oppioidi), cefalea refrattaria. Spesso da eseguire come bolo lento più infusione continua. (21, 22, 23)

**Non** tutti questi pazienti **devono** essere trattati con ketamina fin dalle prime battute **ma** molti **possono** trarne beneficio qualora sia richiesta o quando altri approcci farmacologici abbiano fallito.

## **Considerazioni pratiche durante la sedoanalgesia procedurale.**

La sedazione procedurale comprende essenzialmente tre fasi: la fase preparatoria, la sedazione vera e propria, la fase post procedurale di monitoraggio e successiva dimissione del paziente.

### **Fase preparatoria.**

Consiste nella valutazione del tipo di procedura da effettuare, sulla necessità della stessa e del suo grado di urgenza, considerando altresì i fattori di rischio del paziente al fine di stabilire il rapporto rischio beneficio. Vanno valutati in questa fase la situazione medica attuale del paziente, il peso, le patologie pregresse, i problemi associati a precedenti sedazioni e/o anestesie, le allergie, l'esame obiettivo finalizzato soprattutto alla valutazione delle vie aeree e dell'obiettività cardiorespiratoria, stato psicologico e di sviluppo.

La procedura si definisce:

- **D'emergenza** quando il paziente è a rischio di vita o di perdita di funzione d'organo e pertanto il beneficio della sedazione supera tutti i possibili rischi.
- **D'urgenza** se il paziente non è a rischio di vita immediato ma ci sono caratteristiche di potenziale evolutività e pertanto devono essere presi in considerazione i fattori di rischio del paziente; la procedura può essere posticipata ma deve essere eseguita in tempi brevi.
- **Non urgente** quando il paziente è stabile e non presenta rischio di evolutività, in questo caso la procedura può essere rimandata se sussistono importanti fattori di rischio del paziente.

La valutazione del paziente comprende:

- *Valutazione delle vie aeree.* Sono esaminate alterazioni anatomiche o varianti fisiologiche che determinano un aumentato rischio di compromissione delle vie aeree (macroglossia, laringomalacia, ipertrofia tonsillare, obesità severa, collo corto, storia di apnee ostruttive del sonno, età < 3 mesi, nascita prematura). Un aiuto alla valutazione delle vie aeree è rappresentato dalla classificazione di Mallampati, predittivo del rischio di ventilazione e intubazione difficile.

- *Definizione della classe di rischio del paziente.* È opportuno considerare alcuni elementi: l'età del paziente, che rappresenta un fattore di rischio indipendente (con l'aumentare dell'età si riduce la riserva funzionale dell'organismo, aumenta la sensibilità ai farmaci sedativi e le possibili comorbidità); la presenza di OSAS, che espone il paziente al rischio di chiusura delle vie aeree per ipotonia del muscolo ioglosso in particolare quando si utilizzano determinate classi di farmaci come gli oppiacei; l'obesità severa, che determina una dinamica respiratoria compromessa, la tendenza all'ipercapnia, all'ipossia e all'aumento di lavoro respiratorio e consumo di ossigeno.

- *Classificazione ASA*. Permette di valutare il rischio anestesiológico.

ASA I	Paziente sano in buone condizioni generali
ASA II	Malattia sistemica lieve moderata tale da non compromettere le normali attività
ASA III	Malattia sistemica grave ma stabilizzata, che limita l'attività ma non comporta invalidità
ASA IV	Malattia sistemica grave che pone il paziente a rischio di vita costante
ASA V	Paziente moribondo con aspettativa di vita < 24 ore indipendentemente dall'intervento necessario

**Tab.1** *Classificazione ASA*

- *Valutazione del digiuno*. Le considerazioni riguardo al digiuno differiscono a seconda dei diversi ambiti di applicazione, ossia l'anestesia generale in sala operatoria e la sedazione procedurale nel contesto dell'emergenza urgenza. L'associazione tra perdita dei riflessi delle vie aeree e vomito è rara e lo è altrettanto la possibile aspirazione. Come viene sottolineato dalla letteratura, il digiuno non riduce il rischio di vomito e di aspirazione durante la sedazione procedurale, non esiste una correlazione tra il tempo di digiuno e il rischio di vomito. Ne consegue che anche il paziente a digiuno deve essere considerato a rischio. (24)

La tabella sottostante riassume gli elementi fondamentali da considerare prima di eseguire una sedazione procedurale.

Allergie
Assunzione di farmaci
Pregresse reazioni ad anestesie o sedazioni
Patologie preesistenti
Russamento
Apnee del sonno
Infezioni respiratorie ricorrenti
Classe ASA
Orario dell'ultima assunzione di liquidi e solidi
Esame obiettivo
Parametri vitali (PA, FR, FC, SatO2)

**Tab.2** *SAMPLE allargato*.

### **Sedazione procedurale.**

- *Preparazione dei materiali, dell'ambiente e della strumentazione.* La procedura deve avvenire in un ambiente attrezzato per la rianimazione cardiopolmonare, con dispositivi di monitoraggio, supporto delle vie aeree e aspirazione.

- *Preparazione dei farmaci necessari e potenzialmente necessari:* devono essere rapidamente disponibili antidoti e farmaci di supporto in caso si presentino effetti avversi o reazioni allergiche (per esempio atropina, adrenalina, antiemetici, flumazenil, naloxone).

- *Preparazione di un accesso venoso.* Fanno eccezione situazioni in cui si predilige una via di somministrazione differente come quella intranasale o intramuscolo.

- *Monitoraggio.* La procedura deve essere eseguita nelle migliori condizioni di sicurezza possibili. Il monitoraggio prevede il controllo della  **saturazione**  dell'ossigeno (indicato durante ogni tipo di sedazione), il  **monitoraggio elettrocardiografico**  (fortemente raccomandato per la sedazione profonda, consigliato per la sedazione moderata), il  **controllo della pressione arteriosa** , la capnografia (attualmente di routine per la sedazione profonda, consigliata per la sedazione moderata o dissociativa). La capnografia è lo strumento che permette di identificare più precocemente una condizione di ipoventilazione e ridurre pertanto il rischio di ipossia.

### **Fase post procedurale.**

Consiste nel monitoraggio del paziente e della dimissione una volta recuperata l'autonomia o le condizioni basali (vie aeree pervie, riflessi protettivi, emodinamica stabile, ripresa della coscienza pre-sedazione).

## **2. Materiali e metodi.**

### **Premesse allo studio.**

La storia della ketamina fin dalla sua nascita ha avuto un andamento ciclico, e dopo la sua iniziale diffusione, si è osservata una lenta ma progressiva riduzione negli usi, fino agli ultimi anni quando la medicina d'emergenza prima e la psichiatria poi l'hanno riscoperta.

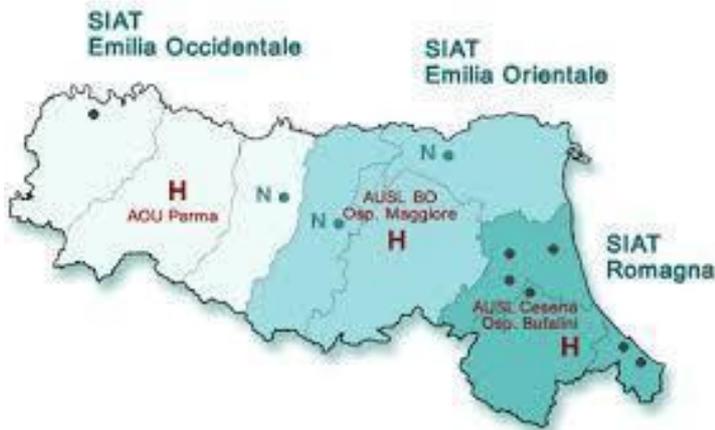
La ketamina come riportato in letteratura e come già riportato in precedenza in questo scritto, per le sue caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche presenta un'ampia varietà di utilizzi e indicazioni che vanno dalla semplice analgesia con sensorio integro fino all'induzione dell'anestesia generale, risultando un farmaco particolarmente duttile con rapido onset e ampio indice terapeutico. Presenta inoltre assai poche controindicazioni assolute e relative, nonché rare reazioni avverse che tuttavia, anche a causa di una scarsa standardizzazione di buona parte degli studi in merito, appaiono essere ancora oggi un freno alla sua definitiva affermazione nell'ambito dell'emergenza e urgenza.

### **Scopo dello studio.**

Scopo di questo studio retrospettivo è analizzare l'utilizzo della Ketamina all'interno del Pronto Soccorso del DEA di I livello nel paziente adulto dell'ospedale "Bufalini" di Cesena con un interesse particolare sull'impiego di questo farmaco per la sedo-analgesia procedurale, per la gestione del dolore acuto e per il trattamento del paziente agitato-violento, al fine di dimostrarne efficacia e sicurezza.

### **La struttura operativa.**

L'Ospedale "Maurizio Bufalini", ospedale della città di Cesena, è un DEA di I livello e Trauma Center del SIAT (sistema integrato di assistenza al trauma) dell'Area Vasta Romagna. Attrezzato quindi per la gestione di pazienti politraumatizzati che provengono (tramite ambulanza o elisoccorso) sia dal territorio di diretta pertinenza, sia da centralizzazione dei centri Spoke dell'intera area romagnola.



*Fig 3. SIAT e rispettivi centri Hub. Sistemi integrati di assistenza ai traumi dell'Emilia-Romagna.*

Il Pronto Soccorso del “Maurizio Bufalini” conta circa 65.000 accessi/anno con picchi di maggiore intensità giornalieri nel corso della stagione estiva.

È dotato di 4 ambulatori attrezzati per la gestione di pazienti con ogni grado di criticità; ognuno di questi è fornito di dispositivi per il monitoraggio multiparametrico e la ventilazione invasiva e non invasiva. La gestione dei pazienti politraumatizzati viene effettuata in un quinto ambulatorio dedicato, denominato “shock room” dove, alle attrezzature succitate, si aggiunge la possibilità di monitoraggio intensivo, emotrasfusione massiva, ROTEM-Tromboelastometria, procedure di drenaggio toracico e toracotomia d'emergenza, posizionamento di dispositivo REBOA. Nei locali del PS si trova una struttura definita Osservazione Temporanea (OT) con un massimo di 10 posti barelle monitorizzabili. Inoltre è presente una sezione Osservazione Breve Intensiva (OBI) dotata di 6 posti letto con monitoraggio multiparametrico e personale infermieristico dedicato. A completamento del U.O troviamo il reparto di Medicina d'urgenza, che permette una regolare rotazione dello stesso personale medico su tutti gli ambiti del servizio (medicina d'urgenza-pronto Soccorso- emergenza territoriale) e garantisce la gestione di pazienti in ventilazione non invasiva, pazienti con gravi traumi, pazienti con sepsi/shock settico ed affetti da patologia acuta neurologica e cardiovascolare.

### **Modalità dello studio.**

Lo studio, di tipo retrospettivo, è stato condotto nel Pronto Soccorso dell'Ospedale Maurizio Bufalini di Cesena. Sono stati presi in esame tutti i pazienti con età maggiore di 18 anni con accesso al Pronto Soccorso nell'intervallo di tempo compreso tra 1° gennaio e il 31 dicembre 2023 a cui è stata somministrata ketamina.

I dati sono stati raccolti attraverso due fasi successive:

- Raccolta dei nominativi dei pazienti ai quali è stata somministrata ketamina attraverso la consultazione del registro cartaceo (a gestione infermieristica) di scarico degli stupefacenti.
- Conferma della somministrazione di ketamina mediante revisione della cartella clinica elettronica dei singoli pazienti tramite l'utilizzo del software utilizzato in Pronto Soccorso "FirstAid".

#### **Criteri di inclusione nello studio:**

- Pazienti presenti sul registro cartaceo della ketamina dal 1/1/2023 al 31/12/2023
- Ketamina impiegata all'interno del Pronto Soccorso dell'Ospedale "Bufalini" di Cesena
- Impiego del farmaco esplicitato da verbale di Pronto Soccorso reperito tramite database informatico aziendale "FirstAid"
- Ketamina somministrata per via endovenosa (bolo o infusione), intramuscolare o intranasale

#### **Criteri di esclusione da questo studio:**

- Ketamina somministrata solo in ambito extraospedaliero (118)
- Somministrazione e dosaggio della ketamina non confermati dal verbale di PS
- Pazienti con età minore di 18 anni.

Ottenuti i pazienti candidabili allo studio, attraverso un'indagine retrospettiva delle cartelle cliniche, sono stati ricavati i seguenti parametri:

- **Sesso**
- **Età** (anni compiuti il giorno dell'accesso in Pronto Soccorso, PS)
- **Data di ingresso in PS**
- **Motivo di accesso in PS**
- **Farmaci somministrati sul territorio** (118)
- **Peso** (tuttavia questo dato era mancante nel verbale della maggioranza dei casi raccolti)
- **Parametri vitali all'ingresso** (frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno, pressione arteriosa sistolica e diastolica)
- **Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) all'ingresso in PS.**
- **Scopo di impiego della ketamina** (analgesia, sedo-analgesia procedurale, sedazione per agitazione psico-motoria, altro)
- **Via di somministrazione del farmaco** (endovenosa, intramuscolare, endonasale)
- **Dosaggio di farmaco somministrato**
- **Numero di dosi di ketamina somministrate e distanza temporale** (in minuti) **tra le dosi**

- **Altri farmaci analgesici/sedativi somministrati in PS** (benzodiazepine, antipsicotici, propofol, altro)
- **Reazioni avverse segnalate in seguito alla somministrazione di ketamina**
- **Tempo di gestione del paziente in PS (in minuti)**
- **Destinazione del paziente all'uscita dal PS (ricovero, dimissione, exitus)**
- **Reparto di ricovero o eventuale struttura di trasferimento**
- **Diagnosi alla dimissione**
- **Esecuzione di screening tossicologico e suo risultato.**

### 3. Risultati.

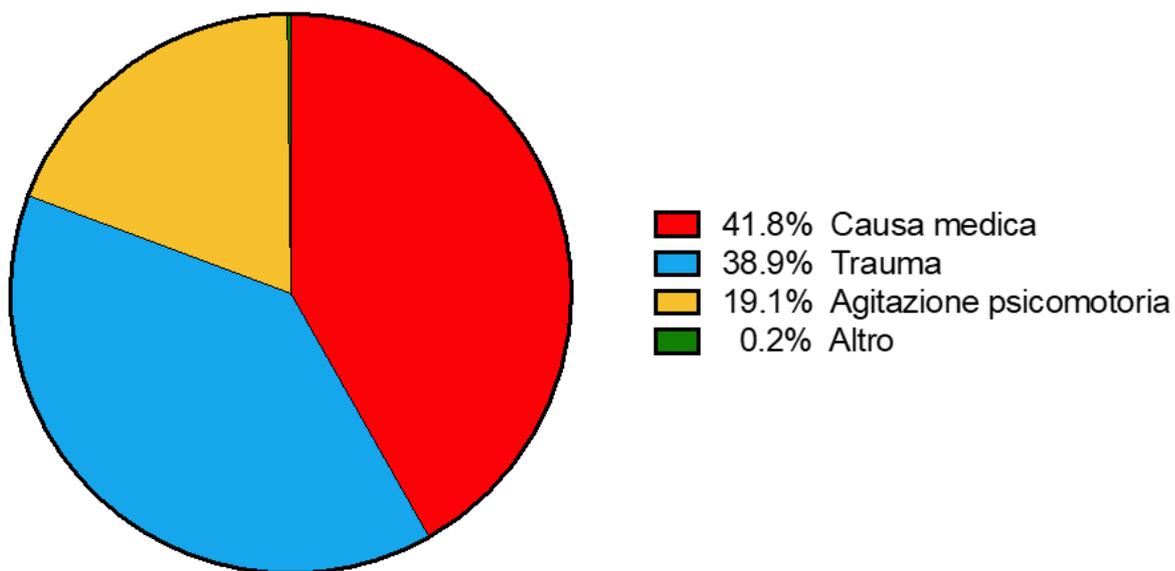
#### Popolazione generale

Lo studio in questione ha coinvolto 856 pazienti, di cui 565 maschi (66%) e 291 femmine (34%)

L'età media della popolazione presa in esame è 55 anni ( $ds \pm 20$ ). Il range di età varia da 18 a 100 anni.

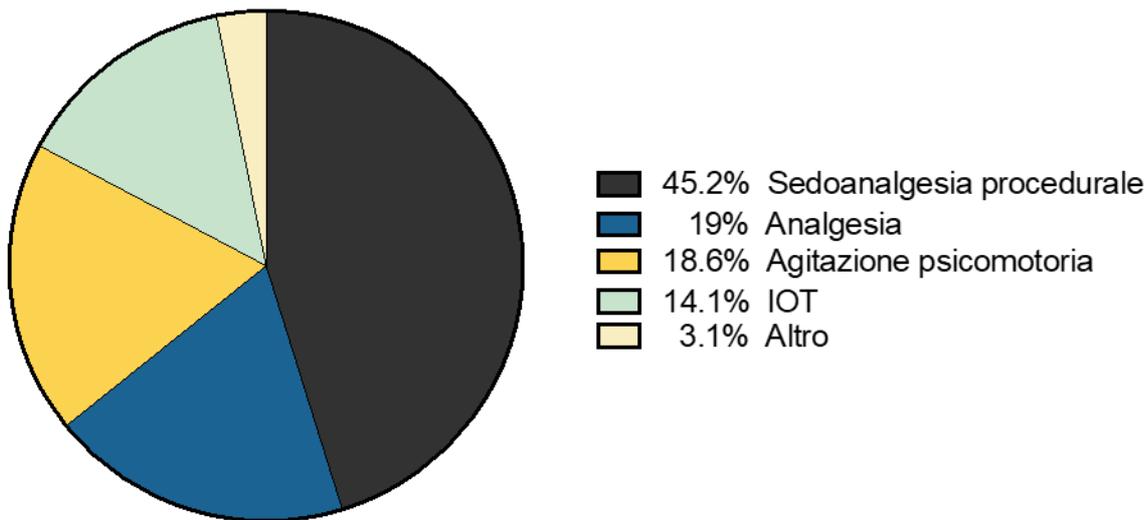
Il motivo accesso in Pronto Soccorso più rappresentato è la causa medica (357 pazienti 41,8%), segue il trauma (333 pazienti, 38,9%), quindi l'agitazione psicomotoria (164 pazienti, 19,1%) suddivisa in:

- da causa ignota: 47 pazienti (28,7%)
- da abuso di sostanze: 75 pazienti (45,7%);
- in nota patologia psichiatrica: 42 pazienti (25,6 %)
- altro motivo non traumatico o medico: 2 pz (0,2%).



**Graf. 2** *Popolazione generale: motivo di accesso.*

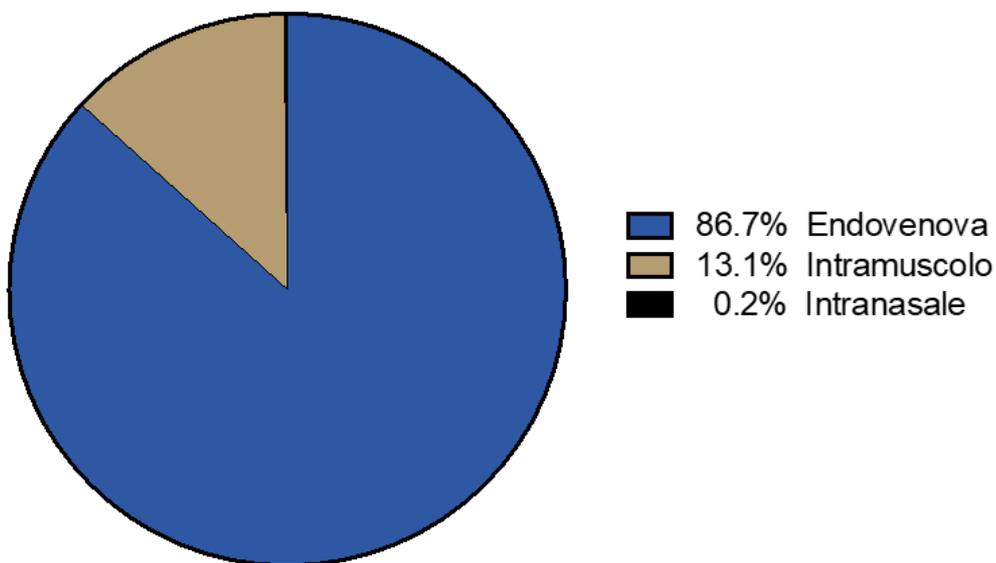
Il motivo di somministrazione è così rappresentato: per 387 pazienti (45,2%) è stata utilizzata per sedoanalgesia procedurale, per 163 pazienti (19%) come analgesia, per 159 pazienti (18,6%) per trattare l'agitazione psicomotoria, per 120 (14,1%) pazienti per mantenere sedazione dissociativa in IOT, per 27 pazienti (3,1%) è stata utilizzata per altre motivazioni.



**Graf. 3** *Popolazione generale: motivo di somministrazione.*

I pazienti sottoposti ad intubazione orotracheale (per cui la ketamina è stata eseguita al fine di mantenere, e non avviare, l'induzione dissociativa) vengono gestiti assieme al medico anestesista e rianimatore, per cui, ai fini di questo studio, si è deciso di escluderli dall'analisi dei dati.

La via di somministrazione più utilizzata è quella endovenosa (86,7%). Il restante 13,1% dei pazienti ha ricevuto farmaco intramuscolo e solo lo 0,2% per via intranasale.



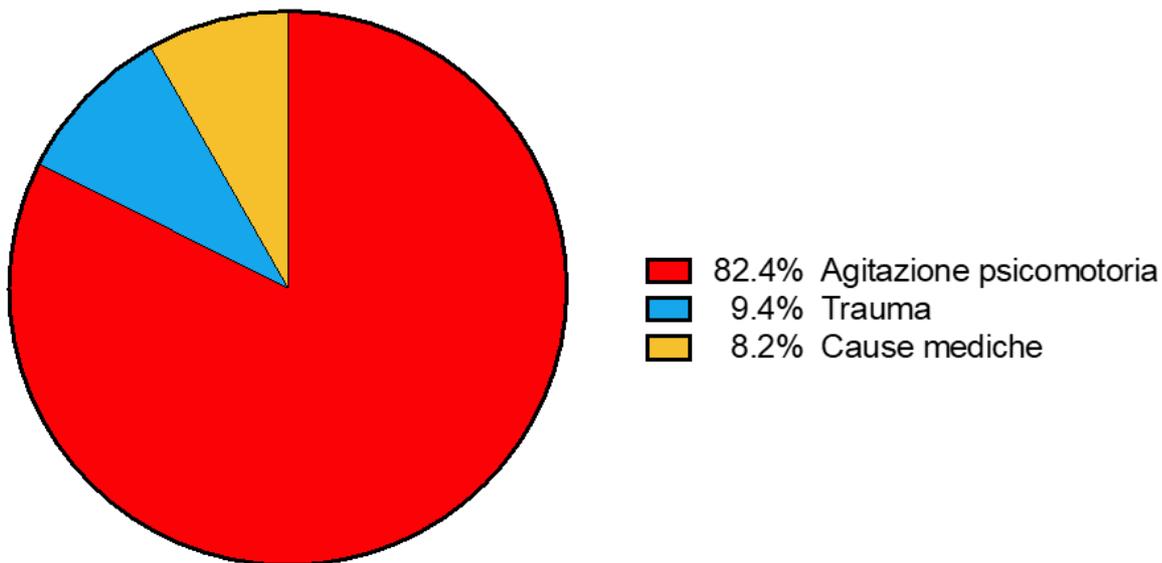
**Graf. 4** *Popolazione generale: vie di somministrazione.*

Seguono ora i risultati ottenuti per i pazienti inclusi nello studio, raggruppati nelle tre sottocategorie di interesse sopracitate.

## Somministrazione per sedazione in agitazione psicomotoria.

Fanno parte di questa categoria 159 pazienti, rappresentanti il 19% del totale dei pazienti studiati, divisi in 111 maschi (69,8%) e 48 femmine (30,2%).

Il **motivo di ingresso** è stato per 131 pazienti (82,4%) agitazione psicomotoria, per 15 pazienti (9,4%) trauma, per i restanti 13 pazienti (8,2%) cause mediche.



**Graf. 5** Motivo di accesso.

L'età media è 42 anni  $\pm$  16,4.

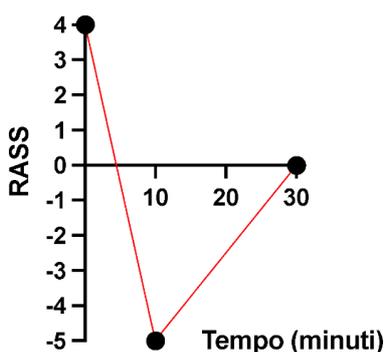
Il punteggio **RASS** di ingresso medio è  $2,4 \pm 2,2$ . Il valore più rappresentato è RASS 4.

Il punteggio RASS a 10 minuti medio è  $-1,3 \pm 2,78$ . Il valore più rappresentato è RASS -5.

Per 58 pazienti (36,4%) questo dato non era disponibile.

Il punteggio RASS a 30 minuti medio è di  $-0,95 \pm 2,5$ . Il valore più rappresentato è RASS 0.

Per 47 pazienti (29,5%) questo dato non è stato disponibile.



**Graf. 6** Andamento punteggio RASS.

I **parametri vitali** medi all'ingresso risultano essere: PAS  $129 \pm 19$  mmhg, PAD  $76 \pm 12$  mmhg, FC  $96 \pm 19$  bpm, SpO2  $97 \pm 1,9$  % (in aria ambiente 98%, con FiO2 aggiuntiva 2%).

I parametri vitali a 30 minuti dalla somministrazione risultano essere: PAS  $133 \pm 21$  mmhg, PAD  $75 \pm 13$  mmhg, FC  $90 \pm 16$  mmhg, SpO2  $96 \pm 4$  % (in aria ambiente 92,4%, co FiO2 aggiuntiva 7,6%).

Parametri vitali T 0		
	Media $\pm$ DS	Min-Max
Pressione arteriosa sistolica	$129 \pm 19$ mmHg	60-210 mmHg
Pressione arteriosa diastolica	$76 \pm 12$ mmHg	30-140 mmHg
Frequenza cardiaca	$96 \pm 19$ bpm	57-200 bpm
Saturazione periferica di ossigeno	$97 \pm 1,9$ %	66-100 %

**Tab.3**

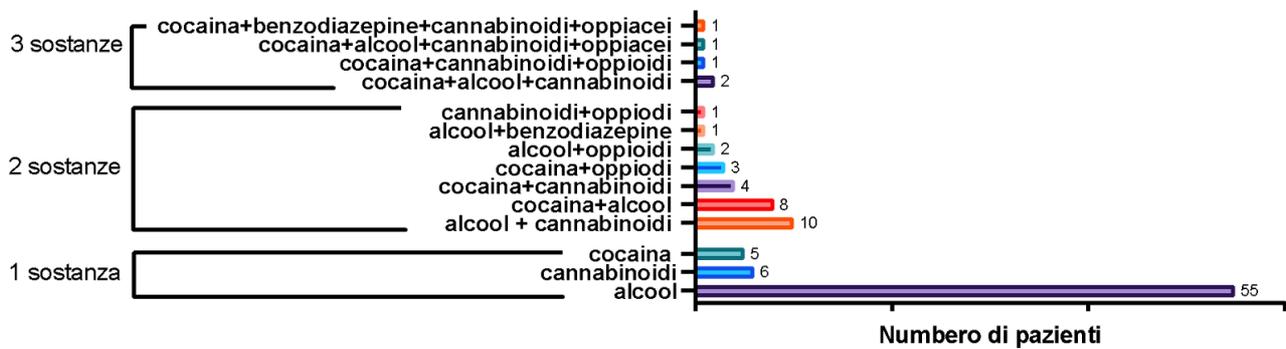
Parametri vitali T 30 min		
	Media $\pm$ DS	Min-Max
Pressione arteriosa sistolica	$133 \pm 21$ mmHg	100-193 mmHg
Pressione arteriosa diastolica	$75 \pm 13$ mmHg	50-130 mmHg
Frequenza cardiaca	$90 \pm 16$ bpm	54-158 bpm
Saturazione periferica di ossigeno	$96 \pm 4$ %	90-100 %

**Tab.4**

Sono state riportate **reazioni avverse** per 5 pazienti (3,1%) di cui 2 episodi di scialorrea severa, 1 reazione di emersione, 1 laringospasmo (risolto dopo midazolam ev), 1 transitoria desaturazione risolta senza necessità di somministrazione di ossigeno.

Gli **esami tossicologici** sono stati eseguiti in 124 pazienti (78,6% del totale): per 22 pazienti l'esame è risultato negativo per sostanze; per 102 pazienti l'esame è risultato positivo.

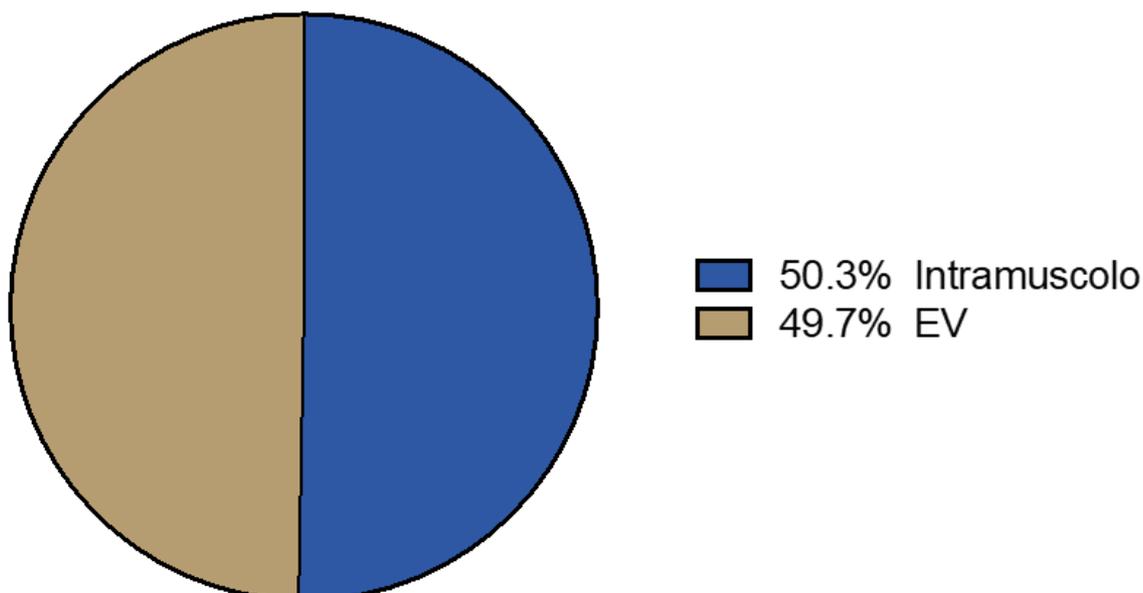
Il grafico sottostante riassume in dettaglio.



**Graf. 7** Tossicologici.

Per quanto riguarda il **metodo di somministrazione** ad 80 pazienti (50,3 %) è stata somministrata per via intramuscolare con una dose media di  $202 \pm 210$  mg. Di questi, 15 pazienti hanno ricevuto una seconda dose con un tempo medio intercorso di  $117 \pm 88$  minuti.

Per i restanti 79 pazienti (49,7%) è stata utilizzata la via endovenosa con una dose media di  $161 \pm 113$  mg. Di questi, 5 pazienti hanno ricevuto una seconda dose con un tempo medio intercorso di  $117 \pm 88$  minuti. Inoltre, per 7 pazienti è stata utilizzata la somministrazione in continuo con un dosaggio medio di  $36 \pm 24$  mg/h. Nessun paziente ha ricevuto ketamina per via intranasale.



**Graf. 8** Via di somministrazione.

A 32 pazienti sono stati somministrati farmaci in **extraospedaliero**:

- ketamina (10 pazienti),
- benzodiazepine (10 pazienti),
- antipsicotico (1 paziente),
- ketamina + benzodiazepine (7 pazienti),
- ketamina + oppioide (1 paziente),
- ketamina + propofol (1 paziente),
- altro (2 pazienti).

Per quanto riguarda i **farmaci utilizzati**: a 20 pazienti (12,6 %) è stata somministrata ketamina in monoterapia, mentre i restanti 139 pazienti (87,4%) hanno ricevuto l'associazione di ketamina e altri farmaci sedativi.

L'analisi ha evidenziato una differenza significativa ( $p < 0.023$ ) nei livelli di agitazione, misurati tramite la Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), alla dimissione tra i due gruppi: i pazienti trattati con associazioni farmacologiche presentavano valori di RASS significativamente più elevati rispetto a quelli trattati con ketamina in monoterapia. Al contrario, a 10 minuti dalla somministrazione non sono state osservate differenze significative nei livelli di RASS ( $p = 0,650$ )

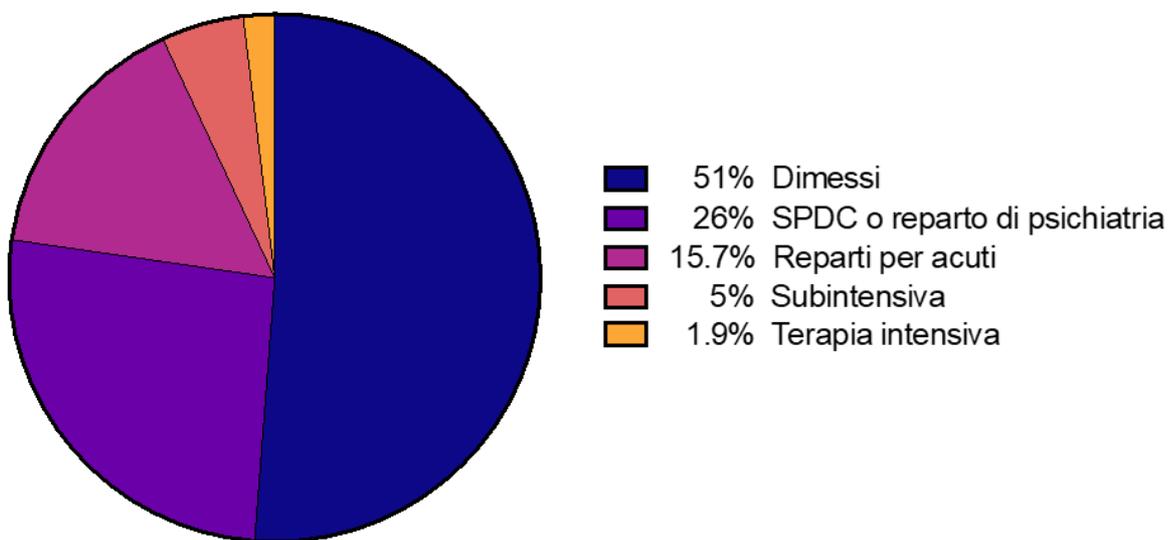
Le **contenzioni fisiche** sono state utilizzate in 59 casi (37,1% del totale).

- 14 pazienti (il 23,7% dei contenzionati) hanno ricevuto un farmaco a scopo sedativo durante la valutazione del 118. In dettaglio:
  - 6 pazienti ketamina;
  - 4 pazienti benzodiazepina;
  - 2 pazienti ketamina+benzodiazepina;
  - 2 pazienti altro.
- 56 pazienti (il 94% dei contenzionati), oltre la ketamina in Pronto Soccorso, hanno ricevuto altri farmaci per la sedazione in Pronto Soccorso:
  - 32 pazienti: benzodiazepina
  - 5 pazienti: antipsicotico
  - 1 paziente: oppioidi
  - 10 paziente: benzodiazepina+antipsicotico
  - 5 paziente: benzodiazepina+propofol
  - 2 pazienti: benzodiazepina+ propofol+ antipsicotico
  - 1 paziente: benzodiazepina+ propofol+ altro (trazodone)

- 11 pazienti (18,6% dei contenzionati) hanno ricevuto sia ketamina, sia altri farmaci, oltre ad i farmaci utilizzati in extraospedaliero.

Il **tempo di gestione medio** dei pazienti nei locali del Pronto Soccorso (incluso OBI) è stato  $612 \pm 588$  minuti.

Per quanto riguarda la **destinazione** dei pazienti, il 51% (81 pazienti) è stato dimesso, il 26% (42 pazienti) sono stati ricoverati in SPDC o reparto di psichiatria, il 15,7% (35 pazienti) sono stati ricoverati in reparti per acuti, il 5% (8 pazienti) in area subintensiva ed infine l'1,9% (3 pazienti) in terapia intensiva. Nessun paziente è deceduto.



**Graf. 9** Destinazione.

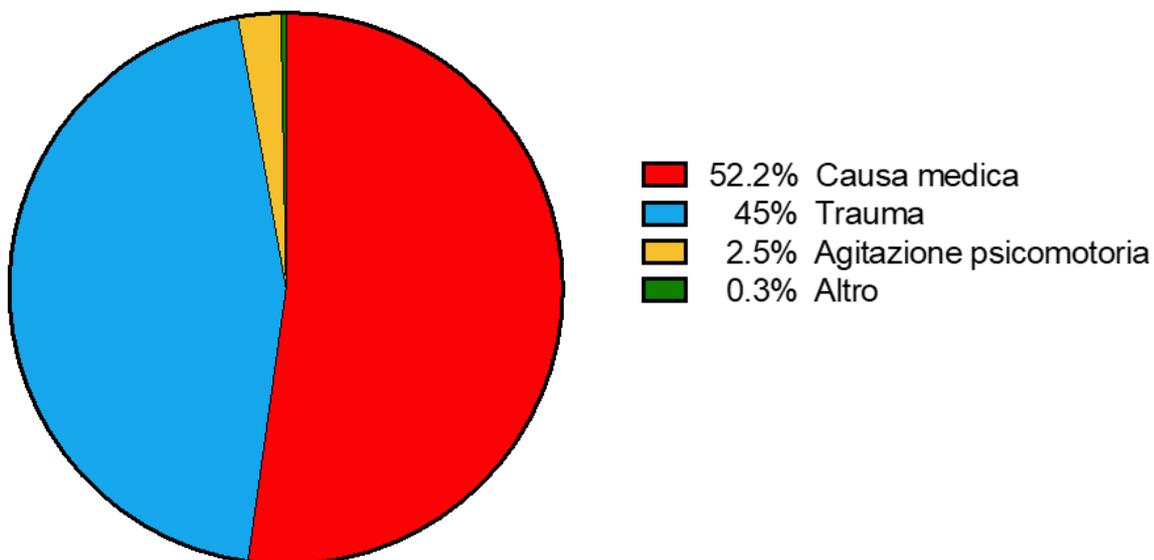
## Somministrazione per sedoanalgesia procedurale.

Di questo sottogruppo fanno parte 387 pazienti (il 45,2%) del totale del campione analizzato, risultando così il sottogruppo più numeroso tra quelli in esame. Al suo interno troviamo una popolazione suddivisa in 250 maschi (65%) e 137 femmine (35%).

Abbiamo, inoltre, un'età media di  $60 \pm 20$  anni.

Il motivo di presentazione In PS è così suddiviso:

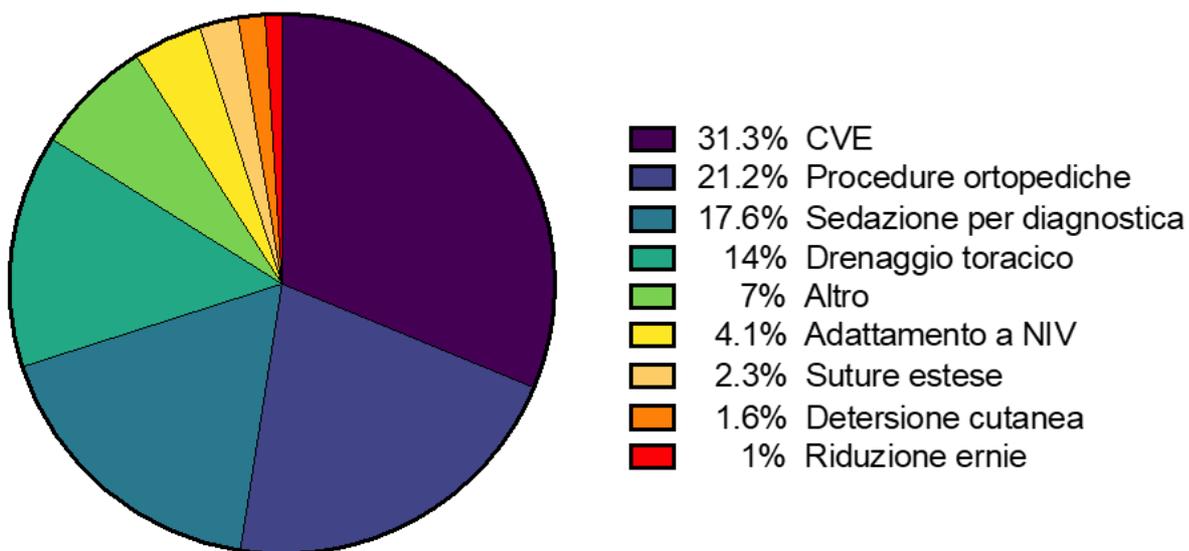
- Agitazione 10 pazienti (2,5%), ulteriormente suddivisibili:
  - Agitazione di non nota origine 4 (1%)
  - Agitazione da abuso di sostanze 4 (1%)
  - Agitazione in paziente psichiatrico 2 (0,5%)
- Trauma 174 pazienti (45%)
- Causa medica 202 pazienti (52,2%)
- Altre cause 1 paziente (0,3%)



**Graf. 10** *Motivo accesso.*

Scendendo nello specifico, tra le procedure eseguite che hanno richiesto la somministrazione di Ketamina troviamo:

- Adattamento di paziente dispnoico alla NIV 16 pazienti (4,1%)
- CVE (cardioversione elettrica sincronizzata) 121 pazienti (31,3%)
- Detersione di ferite cutanee estese 6 pazienti (1,6%)
- Drenaggi toracici 54 pazienti (14%)
- Procedure ortopediche quali riduzioni di lussazioni o fratture 82 pazienti (21,2%)
- Riduzioni erniarie addomino inguinali 4 pazienti (1%)
- Sedazioni per diagnostica radiologica in pazienti agitati o non complianti 68 pazienti (17,6%)
- Suture di ferite estese 9 pazienti (2,3%)
- Altre procedure 27 pazienti (7%)



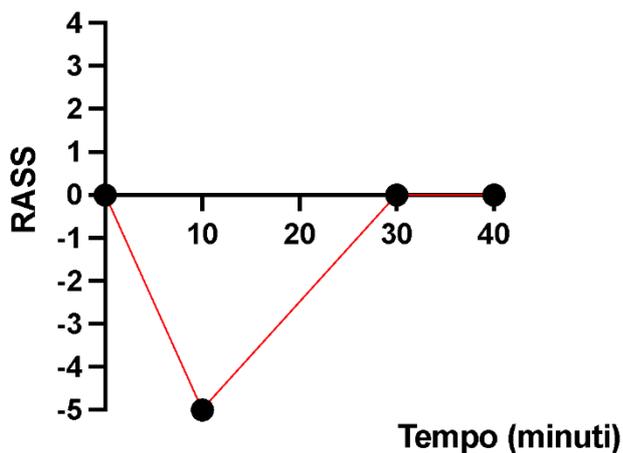
**Graf. 11** *Tipo procedura.*

Il punteggio **RASS** medio all'ingresso dei pazienti è  $0 \pm 1$ . Il valore più rappresentato è RASS 0.

Il punteggio RASS medio a 10 min dalla somministrazione di Ketamina è  $-2 \pm 2$ . Il valore più rappresentato è RASS -5.

Il punteggio RASS medio a 30 minuti dalla somministrazione è di  $0 \pm 1$ . Il valore più rappresentato è RASS 0.

I valori di RASS al termine della permanenza in PS sono sovrapponibili al dato ricavato a 30 min dalla somministrazione di Ketamina.



**Graf. 12** Andamento punteggio RASS.

I **parametri vitali** medi all'ingresso risultavano essere: PAS  $138 \pm 26$  mmhg, PAD  $79 \pm 15$  mmhg, FC  $102 \pm 29$  bpm, SpO2  $96 \pm 4\%$ .

I parametri vitali a 30 minuti dalla somministrazione risultano essere: PAS  $138 \pm 26$  mmhg, PAD  $75 \pm 14$  mmhg, FC  $83 \pm 19$  mmhg, SpO2  $97 \pm 4\%$ .

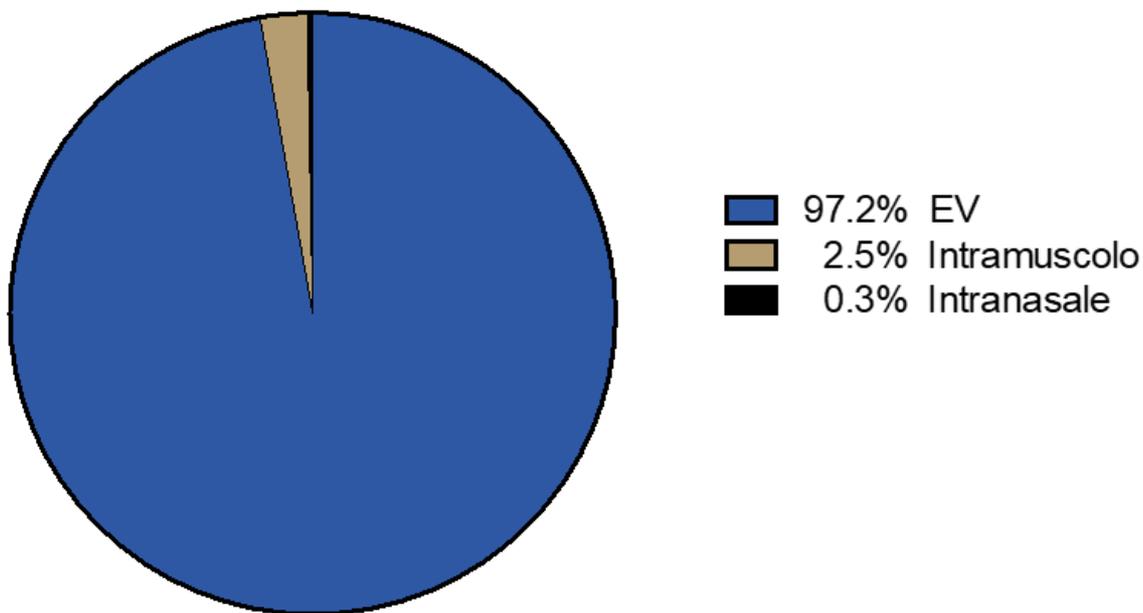
Sono state riportate **reazioni avverse** per 13 pazienti (3,2%) di cui 2 reazioni di emersione, 2 laringospasmo (1 risolto dopo midazolam ev, l'altro con manovra di Larson), 1 ipertensione trattata farmacologicamente. Un totale di 8 pz ha sviluppato una reazione avversa da noi classificata nel gruppo "altro"; ad una analisi più approfondita delle cartelle cliniche risultano essere episodi di apnea transitoria, risoltisi senza necessità di IOT.

Per quanto riguarda il **metodo di somministrazione** a 10 pazienti (2,5%) è stata somministrata ketamina per via intramuscolare con una dose media di  $178 \pm 130$  mg. Nessuno ha necessitato di un'ulteriore somministrazione del farmaco.

Per un singolo paziente è stata utilizzata la via di somministrazione intranasale, senza necessità di ulteriori somministrazioni.

Per la quasi totalità di questo gruppo di pazienti 376 (97%) è stata utilizzata la via endovenosa con una dose media di  $66 \pm 76$  mg. Di questi, 26 pazienti hanno ricevuto una seconda dose con un tempo medio intercorso di  $69 \pm 74$  minuti.

Inoltre, per 11 pazienti è stata utilizzata la somministrazione in continuo con un dosaggio medio di  $30 \pm 21$  mg/h.



**Graf. 13** Via di somministrazione.

Per 283 pazienti (73%) dei 387 del sottogruppo in esame sono stati somministrati uno o più farmaci per la sedazione in associazione alla ketamina, più in dettaglio:

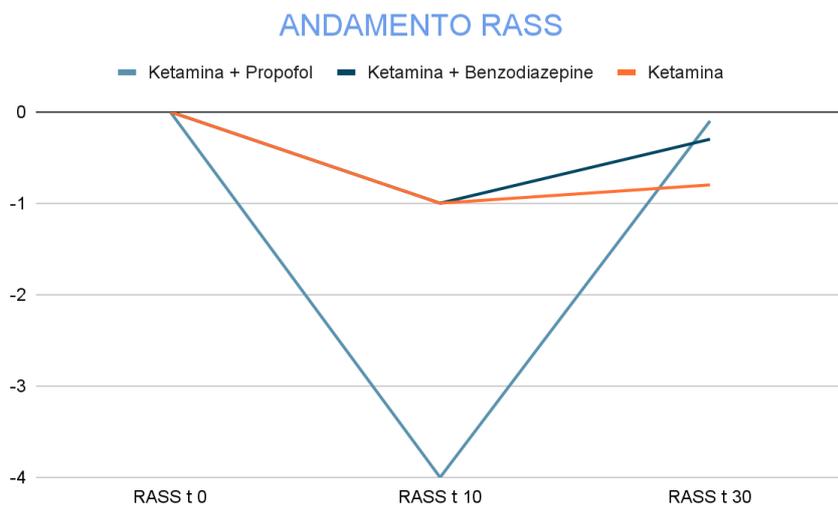
- 240 pazienti (85%) hanno ricevuto 1 farmaco in associazione a Ketamina
- 38 pazienti (13%) di 283 hanno ricevuto 2 farmaci in associazione a Ketamina.
- 5 pazienti (2%) di 283 hanno ricevuto 3 farmaci in associazione a Ketamina

Considerando per maggiore semplicità a fini statistici i 240 pazienti nei quali la **Ketamina è stata associata ad un solo altro farmaco**, con maggiore frequenza troviamo il **propofol**, con 156 pazienti (65%). Seguono:

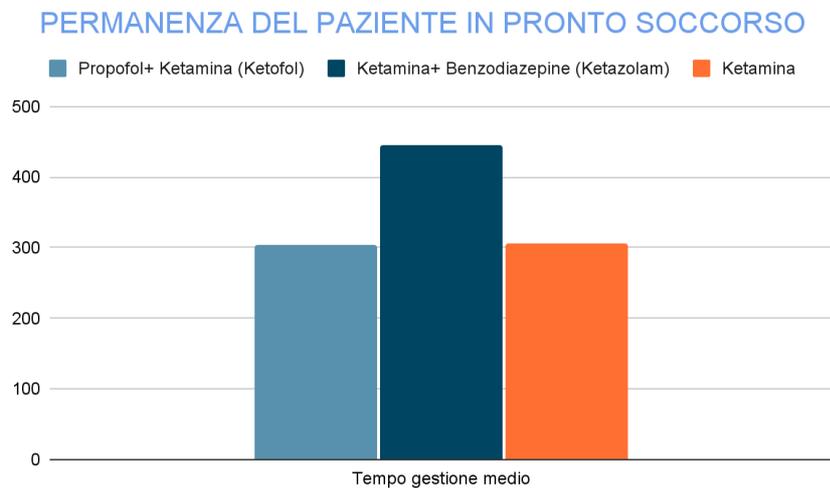
- Benzodiazepine per 45 pazienti (19%)
- Antipsicotici per 1 pazienti (0,5%)
- Oppiacei per 37 pazienti (15%)
- Dexmetedomidina per 1 paziente (0,5%)

Volendo considerare i soli pazienti a cui è stato somministrato *propofol* come unico farmaco oltre la ketamina troviamo 304 min  $\pm$  461 min, mentre per quanto riguarda le *benzodiazepine (bdz)* 446 min  $\pm$  607 min.

Partendo da una RASS media all'ingresso dei pazienti pari a 0 eguale tra i due gruppi, nei pazienti trattati con *Ketofol* a 10 min dalla somministrazione la RASS media è di -4 vs. -1 del gruppo trattato con *Ketazolam*. A 30 min così come alla dimissione la RASS media è 0 valore similare tra i due gruppi. Possiamo quindi affermare che, anche se il *Ketofol* determina una sedazione più profonda durante la procedura, elemento necessario per garantire una corretta sedoanalgesia al paziente, essa è comunque di breve durata.



**Graf. 14**

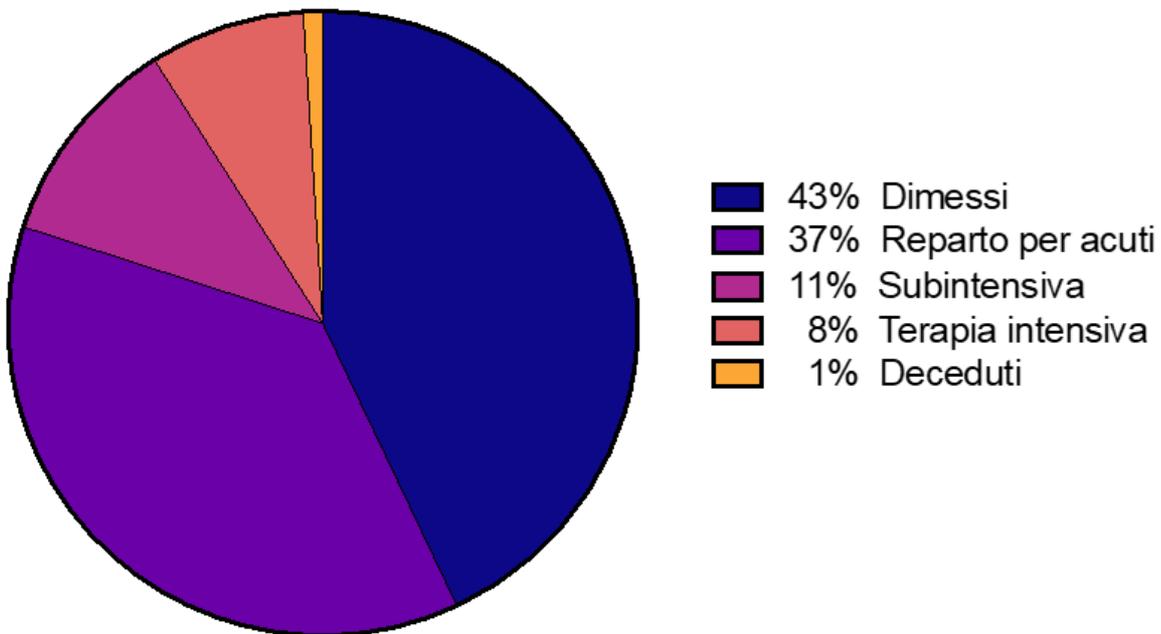


**Graf. 15**

Nella valutazione del **tempo di gestione dei pazienti** nei locali del PS (OBI incluso) del sottogruppo in esame troviamo un tempo medio di 331 min  $\pm$  447.

Infine, la **destinazione** dei pazienti del sottogruppo trattato con ketamina per sedazione procedurale è stata la seguente:

- Terapia intensiva, 31 pazienti (8%)
- Terapia semintensiva, 43 pazienti (11%)
- Reparto per acuti, 143 pazienti (37%)
- Dimessi, 168 pazienti (43%)
- Deceduti, 2 pazienti (1%)



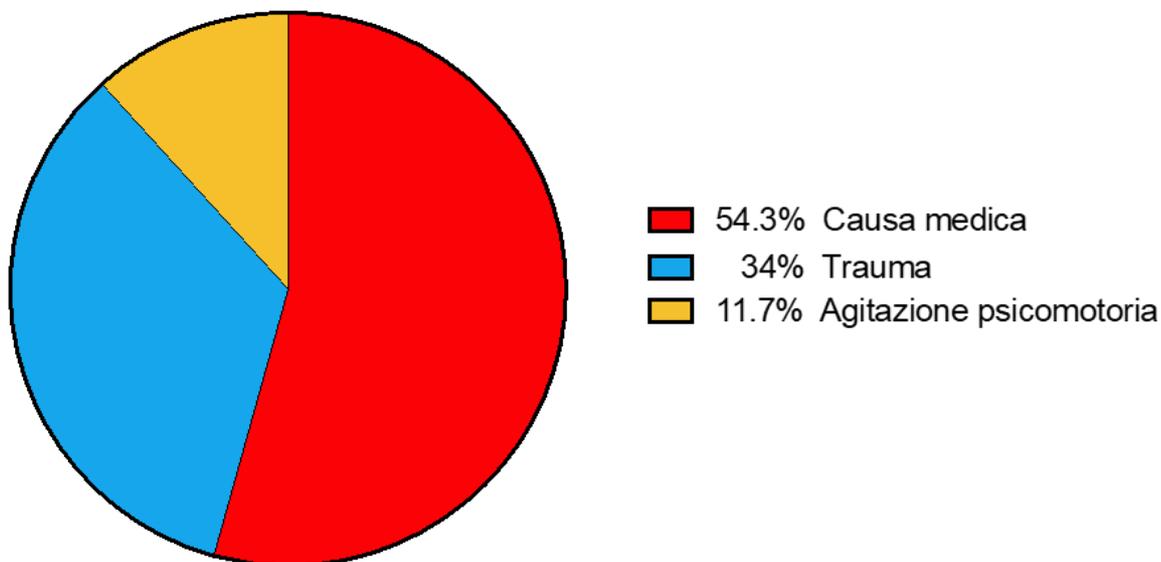
**Graf. 16** Destinazione.

## Somministrazione per analgesia.

La popolazione di questo sottogruppo è rappresentata da 163 pazienti, di cui il 63% maschi (103 pazienti) e il 37% femmine (60 pazienti).

L'età media risulta essere  $54 \pm 19$  anni.

Il **motivo di accesso** più rappresentato è la causa medica (54%, 88 pazienti); segue il trauma (33,7%, 55 pazienti), quindi l'agitazione psicomotoria (11,6%, 19 pazienti, a loro volta divisi in 2 pazienti agitazione ndd, 8 pazienti agitazione in corso di abuso di sostanze, 8 pazienti agitazione in nota patologia psichiatrica), ed infine la categoria altro (0,7%, 1 solo paziente).



**Graf. 17** *Motivo di accesso.*

I pazienti trattati per dolore in **extraospedaliero** sono 29, di cui il 79,3% con un unico farmaco ed il restante 20,7% con associazione di più farmaci.

Tra i farmaci somministrati troviamo più frequentemente il fentanyl in 16 somministrazioni, seguito da benzodiazepine 10 somministrazioni e infine ketamina con 9 somministrazioni. Il numero risultante dalla somma di questi tre farmaci è maggiore del numero di pazienti a cui essi sono stati somministrati, in quanto alcuni li hanno ricevuti in combinazione.

I **parametri vitali** medi all'ingresso sono: PAS  $131 \pm 30$  mmhg, PAD  $77 \pm 18$ , FC  $85 \pm 21$ , SpO2  $97 \pm 2$ , FiO2 aggiuntiva per 15 pazienti (9,2 % del totale).

I parametri vitali medi a 30 minuti sono sostanzialmente invariati e sono così rappresentati: PAS  $129 \pm 25$  mmhg, PAD  $72 \pm 16$ , FC  $85 \pm 22$ , SpO2  $97 \pm 2$ , FiO2 aggiuntiva per 27 pazienti (16,5 % del totale, quasi raddoppiati dall'ingresso).

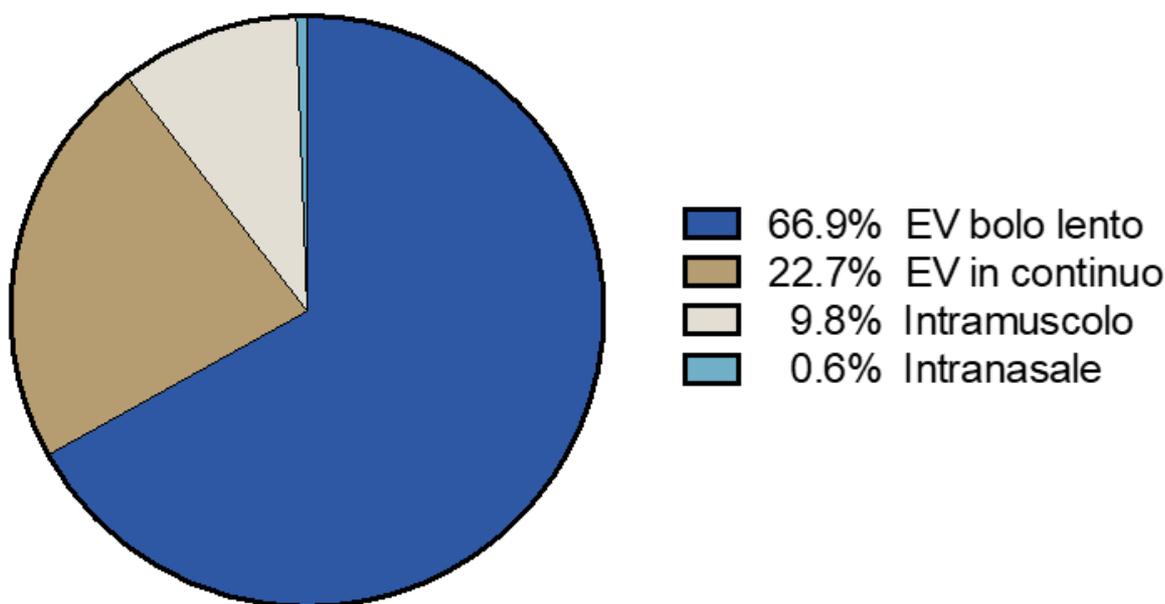
Il punteggio **RASS** più rappresentato all'ingresso, a 10 minuti, a 30 minuti ed in dimissione è sempre stato 0.

La via intramuscolo è stata utilizzata in 16 pazienti (9,8% del totale) mentre la via intranasale solo in 1 paziente (0,7% del totale).

Dunque, il **metodo di somministrazione** più utilizzato è la via endovenosa (146 pazienti, 89,5% del totale); a sua volta questo gruppo di pazienti si può suddividere in:

- ketamina somministrata in bolo ev lento (108 pazienti)
- ketamina somministrata in infusione continua ev (37 pazienti)

Il restante 9,8% ha ricevuto ketamina per via intramuscolare mentre solo lo 0,6% per via intranasale.



**Graf. 18** Via di somministrazione.

Il **dosaggio totale medio** di farmaco somministrato è  $88 \pm 81$  mg.

Questo dato, tuttavia, necessita di essere ulteriormente scorporato per essere meglio interpretabile:

- La dose media di farmaco somministrato in un'unica somministrazione in bolo endovenoso lento è  $67,3 \pm 62,5$  mg. Tale dato appare eccessivo per raggiungere uno scopo antalgico e verrà analizzato nella discussione.
- La dose media di farmaco somministrato in infusione endovenosa continua è  $18 \pm 7$  mg/h in linea con la letteratura già citata).

- La dose media di farmaco somministrato per via intramuscolare è  $176,7 \pm 98$  mg (in linea con la letteratura già citata).

91 pazienti (il 57,2% del totale) pazienti hanno ricevuto **altri farmaci** oltre alla ketamina per il controllo del dolore:

- ketamina + 1 farmaco:

- 30 pazienti: benzodiazepine
- 2 pazienti: propofol
- 1 paziente: antipsicotici
- 31 pazienti: oppioidi
- 2 pazienti: FANS

- ketamina + 2 farmaci:

- 3 pazienti: benzodiazepine + propofol
- 3 pazienti: benzodiazepine + antipsicotici
- 15 pazienti: benzodiazepine + oppioidi
- 1 paziente: propofol + antipsicotici
- 1 paziente: propofol + oppioidi
- 1 paziente: antipsicotici + oppioidi

- ketamina + 3 farmaci:

- 1 paziente: benzodiazepine + propofol + antipsicotici

Ci sono state 5 **reazioni avverse** segnalate:

- 2 pazienti con scialorrea,
- 1 paziente con reazione di emersione,
- 1 paziente con sogni vividi,
- 1 paziente con nausea e vomito.

Tutti i pazienti in questione hanno ricevuto il farmaco per via endovenosa in bolo lento;

Per 3 pazienti i dosaggi rientrano negli standard analgesici (dosaggio medio 20 mg)

Per 2 pazienti i dosaggi riportati sono più alti (dosaggio medio 175 mg) senza tuttavia provocare stati dissociativi (i RASS di questi pazienti sono sempre sopra lo 0).

Il **tempo medio di gestione** in Pronto Soccorso è  $499 \pm 589$  min.

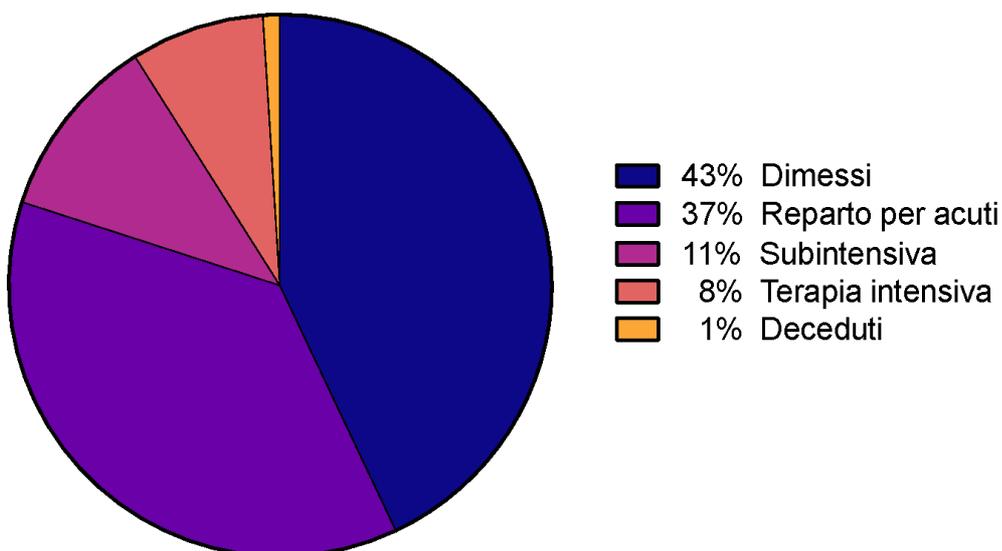
Per quanto riguarda la **destinazione** di questo sottogruppo: 67 pazienti sono stati dimessi (41,1%), 56 pazienti sono stati ricoverati in reparti per acuti (34,3%), 22 pazienti ricoverati in terapia intensiva (13,5%), 13 pazienti ricoverati in area subintensiva (8%), 2 pazienti in reparto di psichiatria (1,2 %), 3 pazienti deceduti (1,8%).

Meritano una particolare analisi i pazienti deceduti di questo gruppo. Le motivazioni del decesso risultano:

1. MOF in cirrosi epatica scompensata
2. Rottura di aneurisma dell'aorta addominale
3. Trauma cranico severo

Nel primo caso il dosaggio somministrato (15 mg ev) è coerente con la letteratura citata per la gestione del dolore.

Per i restanti casi non è stato possibile desumere dalle cartelle di Pronto Soccorso un valore preciso in mg ma semplicemente il numero di fiale di ketamina utilizzate (due nel secondo caso e una nel terzo); tali dosaggi ci appaiono compatibili più con una sedoanalgesia terminale che ad una semplice trattamento del dolore.



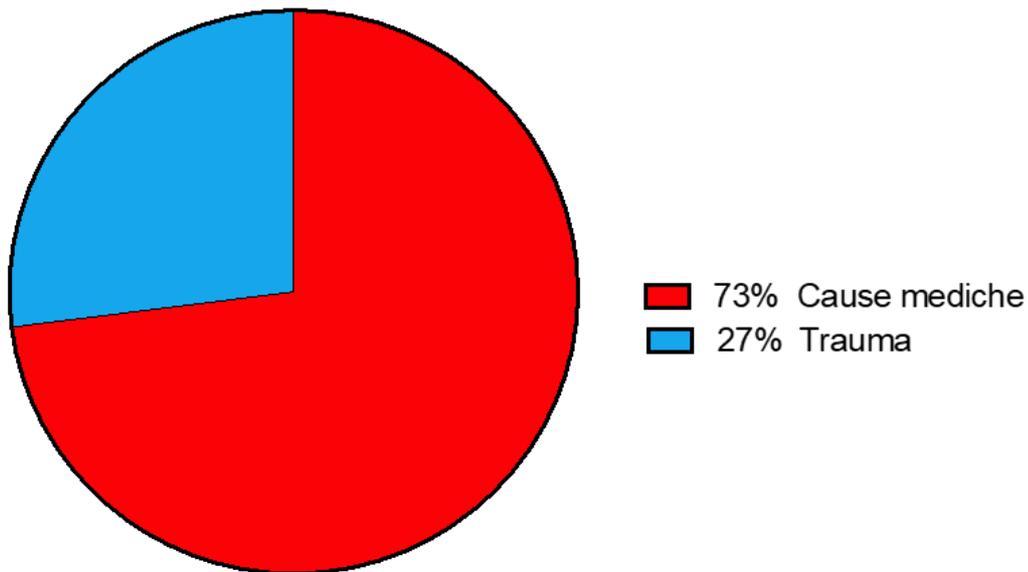
**Graf. 19** Destinazione.

Posto questo, prendendo in considerazione solo i sopracitati 37 pazienti che hanno ricevuto la dose endovenosa in continuo, che appaiono pazienti target di una terapia a scopo analgesico e in cui è certa la dose somministrata, si possono aggiungere queste informazioni:

-**Età media:**  $53 \pm 20$  anni

-**Genere:** 22 maschi, 15 femmine.

-**Motivo di ingresso:** 10 pazienti per cause traumatiche, 27 per cause mediche.



**Graf. 20** *Motivo di ingresso.*

-**Farmaci in 118:** solo 4 pazienti hanno ricevuto trattamento farmacologico in 118 (in tutti i casi oppioidi).

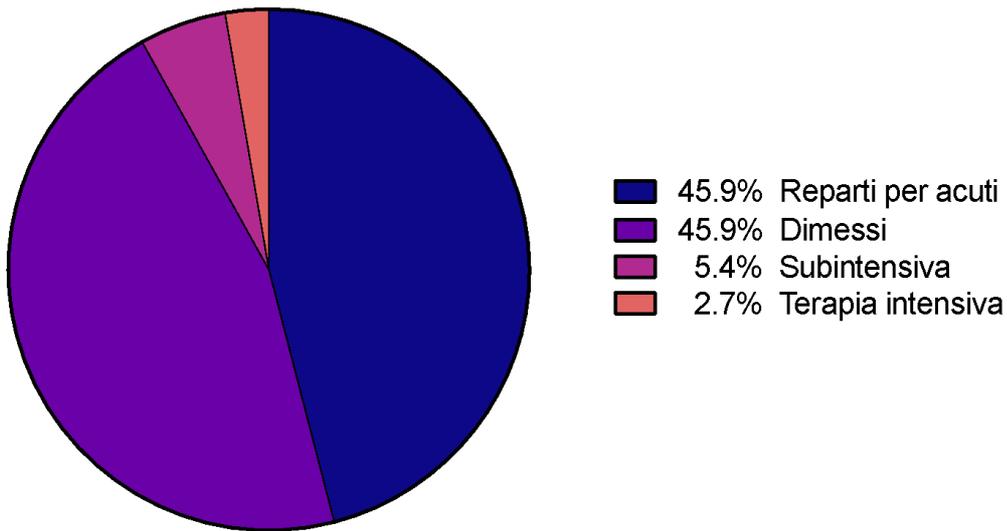
-**Associazione con altri farmaci in PS:** 15 pazienti non hanno ricevuto altri farmaci, 4 benzodiazepine, 11 oppioidi, 7 benzodiazepine + oppioidi

-La dose media di farmaco somministrato in infusione endovenosa continua è  $18 \pm 7$  mg/h.

-Non è stata segnalata nessuna **reazione avversa**

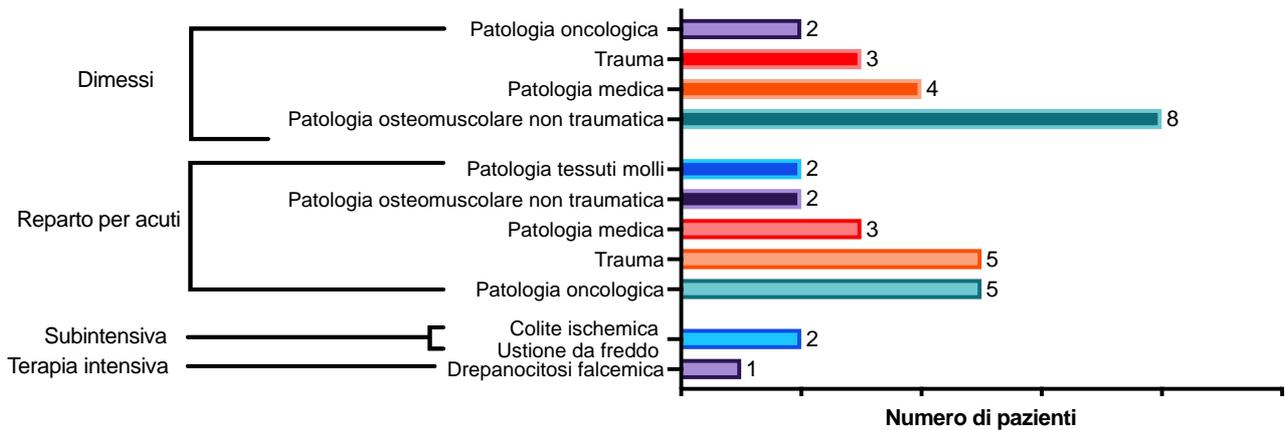
-**Tempo medio di gestione:**  $514 \pm 400$  minuti.

-**Destinazione:**



**Graf. 21 Destinazione.**

Segue un grafico che riassume la destinazione e la prevalenza delle patologie di interesse.



**Graf. 22 Destinazione in dettaglio.**

Infine, le seguenti tabelle mostrano in dettaglio le diagnosi dei pazienti ricoverati in reparti per acuti (Tab.5) e dimessi (Tab. 6).

Poliartromialgie in pz oncologico con inadeguato controllo del dolore
Verosimile pancreatite cronica riacutizzata
Politrauma della strada con frattura spalla sinistra
Torsione di Cisti ovarica destra.
Ustioni multiple da primo a terzo grado
Politrauma
Screzio pancreatico in esiti di ERCP
Politrauma
Dolore mal controllato in pz oncologico M+
Dolore toracico di origine osteomuscolare
Algie arti inferiori con edema declivi in ipertensione
Ernia discale
Trauma da schiacciamento dell'avambraccio sx con frattura dell'ulna
Sdr di Pancoast con difficile controllo del dolore
Algie diffuse e astenia con iporessia in adenoca avanzato
Pz oncologico con forte dolore e stato di agitazione
Frattura acetabolo e lussazione posteriore anca destra

**Tab. 5**

Eritema dolente al rachide
Edema arto inferiore destro di ndd, dolore alla spalla sinistra in fibromialgica.
Stenosi del canale vertebrale+gonartrosi
Dolore toracico in K polmonare
Nevralgia post-erpetica
Lombalgia cronica ricorrente
Frattura scomposta del radio distale
Lombocruralgia in esiti di laminectomia refrattaria a tp analgesica (inviata in casa di cura salus)
Policontuso incidente stradale
Cefalea muscolo tensiva
Cefalea muscolo tensiva
Dolore post-operatorio
Lombocruralgia dx
Cervicobrachialgia sx
Cefalea in pz cefalgica nota, in corso di ascesso odontogeno in tp antibiotica
Crollo vertebrale L4
Frattura femore dx (inviata in casa di cura salus)

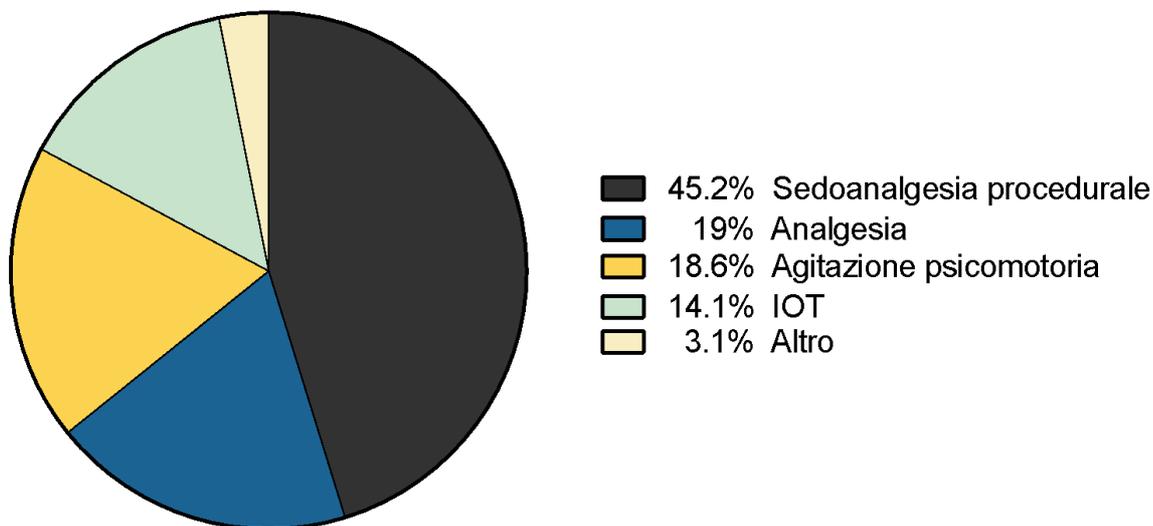
**Tab. 6**

## 4. Discussione

In questa tesi si è voluto descrivere l'impiego che è stato fatto della ketamina somministrata a pazienti adulti nell'ultimo anno in un grande Pronto Soccorso italiano, DEA di secondo livello e trauma center dell'area vasta Romagna.

Non abbiamo trovato in letteratura nessun articolo che analizzasse questo argomento in un altro Pronto Soccorso italiano, ma sono presenti analisi retrospettive analoghe relative a “emergency department” di altri paesi. (25)

Durante tutto il periodo di studio la ketamina è stata somministrata a 856 pazienti per cinque diverse indicazioni, dimostrando la sua versatilità nel setting della medicina d'emergenza e urgenza.



**Graf. 3** *Popolazione generale: motivo di somministrazione.*

Oltre alla versatilità, il nostro studio evidenzia anche l'efficacia della ketamina per la gestione dell'agitazione, della sedazione procedurale e del dolore acuto nelle sue diverse forme (neuropatico, osteomuscolare, post-operatorio ecc).

### **Considerazioni generali.**

Nel complesso dei tre gruppi è stata osservata una bassa incidenza di **effetti avversi** (2,7%).

Gli effetti collaterali più comuni riscontrati includono nausea, vomito, ipersalivazione, transitoria desaturazione e il fenomeno dell'emersione. Tre pazienti hanno avuto bisogno di farmaci aggiuntivi per trattare l'effetto avverso (midazolam in due casi, labetalolo in un caso). Nessun paziente ha richiesto l'intubazione per gestire un effetto avverso. Il laringospasmo indotto dalla ketamina è estremamente raro soprattutto negli adulti, con un'ampia metanalisi pediatrica che cita un'incidenza

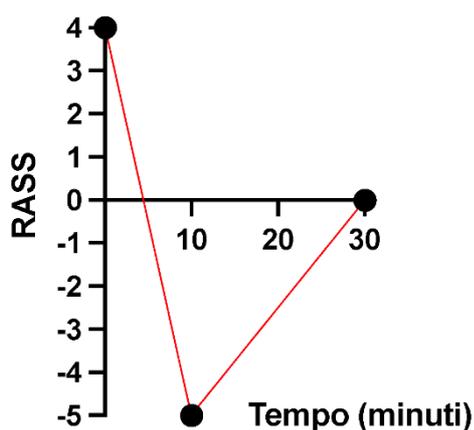
dello 0,3%. (29) Nel nostro studio solo 3 casi sono stati riscontrati; due trattati con midazolam ev e uno con manovra di Larson.

Il report di reazioni anche di minima entità come nausea o vomito sembra indicare che gli eventi avversi associati alla somministrazione di ketamina non siano stati sottostimati nella popolazione in esame. L'analisi statistica non ha evidenziato differenze significative nel profilo di reazioni avverse tra le diverse indicazioni terapeutiche della ketamina ( $p= 0,531$ ).

Allo stesso modo non ha evidenziato differenze significative ( $p= 0,865$ ) nel profilo delle reazioni avverse tra le diverse vie di somministrazione, suggerendo un simile profilo di sicurezza indipendentemente dall'utilizzo clinico.

### **Agitazione psicomotoria.**

La ketamina possiede molte caratteristiche essenziali di un agente sedativo ideale nel paziente fortemente agitato, tra cui la facilità di somministrazione senza accesso endovenoso, la rapida insorgenza d'azione, la durata moderata dell'effetto e la preservazione della stabilità cardiopolmonare. (26) Il nostro studio conferma in modo chiaro come la ketamina sia un farmaco efficace e rapido nella tranquillizzazione del paziente con disturbo acuto del comportamento. Questo è evidente dai dati relativi al cambiamento della scala RASS dall'ingresso del paziente, a dieci e trenta minuti dalla somministrazione di ketamina, dove si è ottenuta una tranquillizzazione per la maggior parte dei pazienti analizzati nel nostro studio.



**Graf. 6** Andamento punteggio RASS.

I nostri dati mostrano, inoltre, come la ketamina garantisca una stabilità emodinamica nei pazienti: infatti, non vi sono differenze significative nei parametri vitali valutati, prima e dopo la somministrazione di ketamina. Poiché l'effetto dissociativo della ketamina riduce la stimolazione adrenergica, la storica controindicazione alla somministrazione di ketamina nel paziente agitato iperteso, quindi, ci appare molto relativa.

Parametri vitali T 0		
	Media $\pm$ DS	Min-Max
Pressione arteriosa sistolica	129 $\pm$ 19 mmHg	60-210 mmHg
Pressione arteriosa diastolica	76 $\pm$ 12 mmHg	30-140 mmHg
Frequenza cardiaca	96 $\pm$ 19 bpm	57-200 bpm
Saturazione periferica di ossigeno	97 $\pm$ 1,9 %	66-100 %

**Tab. 7**

Parametri vitali T 30 min		
	Media $\pm$ DS	Min-Max
Pressione arteriosa sistolica	133 $\pm$ 21 mmHg	100-193 mmHg
Pressione arteriosa diastolica	75 $\pm$ 13 mmHg	30-140 mmHg
Frequenza cardiaca	90 $\pm$ 16 bpm	54-158 bpm
Saturazione periferica di ossigeno	96 $\pm$ 4 %	90-100 %

**Tab. 8**

Un altro interessante aspetto che colloca la ketamina in prima linea come farmaco per la gestione del paziente agitato è la scarsità di eventi avversi. Nel nostro lavoro ne sono stati riscontrati solamente il 3.1%. Tutti i casi sono stati risolvibili in breve tempo senza conseguenze a lungo termine per il paziente. Va segnalato un singolo episodio di laringospasmo risolto dopo midazolam ev.

A tal proposito, si deve segnalare che alcuni studi riportano dubbi per quanto riguarda il profilo di sicurezza, specialmente in ambiente preospedaliero dove vengono segnalati alcuni effetti avversi: ipersalivazione, vomito, laringospasmo, tachicardia, ipertensione, depressione respiratoria, fenomeno di emergenza. (30, 31,32,33) Uno dei timori principali quando si adopera la ketamina per il controllo della agitazione psicomotoria è che la possibile presenza di altre sostanze ad azione depressiva respiratoria come l'alcool possano produrre un effetto sinergico che diminuisce il drive respiratorio. (34) In uno studio i pazienti trattati con ketamina IM preospedaliero per delirio eccitato che avevano concomitante intossicazione di cocaina hanno presentato un aumentato del tasso di intubazione, mentre altre sostanze di abuso (come cathinoni sintetici, cannabinoidi, alcool, ed oppiacei) non hanno avuto mostrato un aumento significativo dei tassi di intubazione. Gli autori hanno ipotizzato che la cocaina possa esaurire i neurotrasmettitori eccitatori e portare ad una depressione respiratoria esagerata. (35) Nel nostro studio retrospettivo, nonostante un'alta percentuale di pazienti con agitazione psicomotoria associata all'uso di alcol e sostanze (cocaina e cannabinoidi, da soli o in associazione), non sono state rilevate complicazioni respiratorie significative e nessun paziente è stato sottoposto a intubazione.

Una revisione e metanalisi di Mankowitz et al. ha rilevato che il tasso di intubazione per i pazienti agitati trattati con ketamina è più alto quando utilizzato da paramedici dei servizi medici di emergenza in preospedaliero rispetto ai pazienti trattati in pronto Soccorso. (36) Nel nostro studio non sono riportati casi di intubazioni (IOT), probabilmente perché tutte le sedazioni sono state eseguite in Pronto Soccorso da personale esperto nell'uso del farmaco e delle sue possibili complicanze.

Allo stesso tempo si deve segnalare che numerosi studi osservazionali sia in ambito ospedaliero che preospedaliero hanno riscontrato come la ketamina sia sicura ed efficace per la gestione dell'agitazione grave. (26, 27)

Per indagare meglio l'efficacia del farmaco è stata condotta **un'analisi comparativa tra l'utilizzo di ketamina in monoterapia e in associazione ad altri farmaci nel trattamento dell'agitazione psicomotoria in pazienti con abuso di sostanze**. Questo interesse deriva da questi assunti:

- la ketamina è stata utilizzata in associazione ad altri farmaci nel 87,4% nel contesto intraospedaliero.
- l'82,3% dei pazienti agitati su cui è stato eseguito esame tossicologico, è risultato positivo a sostanze, soprattutto alcool. Questo riscontro sottolinea l'importanza dell'abuso di sostanze nell'eziologia del disturbo acuto del comportamento, aspetto che è necessario considerare nella scelta del farmaco adatto per la gestione in acuto del paziente.

Come si evince dalla tabella sottostante, vi è una differenza significativa ( $p < 0.023$ ) nei livelli di agitazione alla dimissione tra i due gruppi: i pazienti trattati con associazioni farmacologiche

presentavano valori di RASS significativamente più elevati rispetto a quelli trattati con ketamina in monoterapia. Al contrario, a 10 minuti dalla somministrazione non sono state osservate differenze significative nei livelli di RASS ( $p=0,650$ ).

Trattamento dell'agitazione psicomotoria in pazienti con abuso di sostanze				
		ketamina in monosomministrazione	ketamina + altri farmaci	p value
RASS all'ingresso	-5		8,30%	3,30%
	-4		0,00%	3,30%
	-3		0,00%	1,10%
	-2		8,30%	1,10%
	-1		8,30%	3,30%
	0		8,30%	4,40%
	1		8,30%	3,30%
	2		8,30%	22,00%
	3		8,30%	23,10%
RASS_10min	-5		14,30%	18,60%
	-4		0,00%	13,60%
	-3		14,30%	6,80%
	-2		14,30%	13,60%
	-1		0,00%	3,40%
	0		28,60%	16,90%
	1		14,30%	8,50%
	2		0,00%	10,20%
	3		14,30%	1,70%
p value		<0.001	<0.001	0,537
RASS_30min	-5		12,50%	10,60%
	-4		0,00%	9,10%
	-3		0,00%	9,10%
	-2		0,00%	10,60%
	-1		25,00%	7,60%
	0		62,50%	28,80%
	1		0,00%	4,50%
	2		0,00%	9,10%
	3		0,00%	9,10%
p value		<0.001	<0.001	0,650
RASS_dim	-5		10,00%	0,00%
	-3		10,00%	0,00%
	-2		0,00%	3,70%
	-1		0,00%	4,90%
	0		70,00%	80,50%
	1		10,00%	7,30%
	2		0,00%	1,20%
	3		0,00%	1,20%
	4		0,00%	1,20%
p value		0.048	0.281	0,023
Reazioni avverse	nessuna		100,00%	96,70%
	laringospasmo		0,00%	1,10%
	scialorrea severa		0,00%	1,10%
	altro		0,00%	1,10%
				0,939

Da questi risultati si può desumere che ketamina in monoterapia è efficace nell'induzione di una sedazione rapida e profonda nei pazienti con agitazione psicomotoria e abuso di sostanze. Al contempo l'associazione della ketamina con altri farmaci è stata prevalentemente utilizzata per mantenere uno stato di sedazione più prolungato e un livello di vigilanza adeguato alla valutazione psichiatrica (come indicato dai valori di RASS più elevati alla dimissione).

Dunque, ketamina in monoterapia può rappresentare una valida opzione terapeutica iniziale, tuttavia, l'associazione con altri farmaci può essere necessaria per mantenere uno stato di sedazione prolungato e facilitare la valutazione clinica.

### **Sedonalgesia procedurale.**

Per circa la metà dei pazienti dello studio 387 (45,2%) il motivo d'uso della ketamina è stata la sedoanalgesia procedurale, una delle indicazioni classiche di questo farmaco. Le procedure effettuate, come abbiamo visto nel capitolo dei risultati, sono state molto varie: principalmente cardioversioni elettriche (CVE), procedure ortopediche (riduzione di lussazione o frattura), posizionamento di drenaggio toracico e sedazioni per procedure diagnostiche, in misura minore altre brevi procedure che si effettuano abitualmente in pronto soccorso (medicazioni, suture, riduzione di ernie, ecc..).

Rispetto ad altri agenti comunemente utilizzati per la sedazione procedurale (come propofol o midazolam) la ketamina offre il vantaggio di proprietà analgesiche e sedative in un unico agente. Inoltre, poiché la ketamina preserva la funzione cardiovascolare e polmonare, può essere preferita al propofol in pazienti selezionati a causa dei possibili eventi avversi noti (come ipotensione e depressione respiratoria).

Nel nostro studio non vi sono state modificazioni significative nei parametri vitali prima e dopo la somministrazione di ketamina.

Alla dose di sedazione procedurale raccomandata di 1 mg/kg la ketamina non è però esente da effetti avversi (nausea/vomito, fenomeno dell'emersione e rigidità muscolare, laringospasmo, scialorrea ecc..). Nel nostro studio la dose media di ketamina somministrata come unico farmaco è di 83 mg, coerenti con i dosaggi descritti in letteratura (13) e sono state riportate reazioni avverse per un 3% dei casi. In particolare, sono stati riportati due episodi di laringospasmo (1 risolto dopo midazolam ev, l'altro con manovra di Larson).

Per questo motivo è diventata sempre più comune la combinazione di ketamina e propofol, noto anche come "ketofol". Somministrando una dose inferiore di ciascun agente in un rapporto 1:1, è stato osservato un effetto respiratorio e cardiovascolare più neutro, nonché una diminuzione degli effetti collaterali della ketamina. (28)

Dalla raccolta dati effettuata in questo studio emerge che il 40,3% dei pazienti sono stati sedati con ketofol (156 pazienti), 26,9% ketamina in monoterapia (104 pz), 11,6% ketamina + midazolam (45 pz) e altre minime percentuali con ketamina associata a oppioidi, antipsicotici o una combinazione dei precedenti.

Volendo approfondire il **confronto** tra i **principali agenti sedativi utilizzati** (ovvero ketamina, ketofol e ketazolam) emerge una differenza significativa nella ripresa del sensorio a 30 minuti nei tre gruppi, a favore del ketofol, con  $p < 0,001$ .

Inoltre, dall'analisi statistica risulta come l'utilizzo di ketofol permetta una considerevole seppur non significativa riduzione dei tempi di gestione del paziente nei locali del PS, rispetto ai pazienti trattati con ketazolam.

Analisi comparativa ketamina in monoterapia vs ketazolam vs ketofol per sedoanalgesia					
		ketamina	ketazolam	ketofol	p value
RASS 30min	-5	10,20%	3,80%	0,70%	< 0,001
	-4	1,70%	0,00%	1,40%	
	-3	0,00%	3,80%	0,00%	
	-2	11,90%	7,70%	0,70%	
	-1	11,90%	11,50%	4,90%	
	0	55,90%	61,50%	90,90%	
	1	3,40%	3,80%	1,40%	
	2	3,40%	3,80%	0,00%	
	3	1,70%	3,80%	0,00%	
RASS dimissione	-5	6,80%	0,00%	0,00%	< 0,001
	-4	2,70%	0,00%	0,70%	
	-2	6,80%	2,90%	0,70%	
	-1	2,70%	2,90%	1,30%	
	0	76,70%	85,30%	96,70%	
	1	4,10%	5,90%	0,70%	
	2	0,00%	2,90%	0,00%	
Tempo totale di gestione, in minuti	(mediana [IQR])	158 [99, 327]	239 [154, 446]	180 [115, 290]	
Reazioni avverse	nessuna	98,10%	97,80%	96,80%	0,43
	laringospasmo	1,00%	2,20%	0,00%	
	emersione	0,00%	0,00%	1,30%	
	altro	1,00%	0,00%	1,90%	
PAS	(mediana [IQR])	145 [125, 160]	126,5 [115, 145]	130 [110, 145]	
PAD	(mediana [IQR])	75 [65, 90]	75 [65, 80]	75 [65, 80]	
FC	(mediana [IQR])	89 [75, 103]	87,5 [75, 94]	79 [70, 90]	
SpO2	(mediana [IQR])	97 [95, 99]	97,5 [95, 99]	98 [96, 99]	

## Analgesia.

Importante è stato anche l'uso di ketamina a scopo analgesico nel 19% dei pazienti trattati.

Le proprietà analgesiche della ketamina sono in gran parte attribuite a una combinazione di antagonismo NDMA e agonismo dei recettori oppioidi-mu. Essa offre diversi vantaggi per il trattamento del dolore acuto: l'opioide sparing, rapida insorgenza d'azione, molteplici vie di somministrazione ed effetti collaterali minimi alle dosi più basse indicate per la gestione del dolore. Se consideriamo il dosaggio medio di ketamina somministrata in questo gruppo di pazienti, 67,3mg troviamo un valore eccessivamente alto rispetto alle dosi antalgiche per un paziente di peso medio riportate in letteratura 0,2-0,3mg/kg. La spiegazione di questa anomalia va ricercata nella carenza di dati desumibili dalle cartelle di Pronto Soccorso corrispondenti a questi pazienti; infatti, era riportato genericamente solo il numero di fiale utilizzate (nella maggior parte dei casi 1 fiala), senza essere specificato il dosaggio e il peso corporeo. Per coerenza nel metodo di catalogazione, di fronte a questo elemento mancante abbiamo deciso di considerare le fiale come interamente somministrate; ciò ha

certamente determinato un aumento significativo della dose media calcolata. Appare utile, quindi, uno sforzo di sensibilizzazione sull'argomento, teso rendere prassi quotidiana la registrazione delle informazioni minime necessarie quando si parla di ketamina, ed in particolare di ketamina a scopo analgesico (peso e mg/kg).

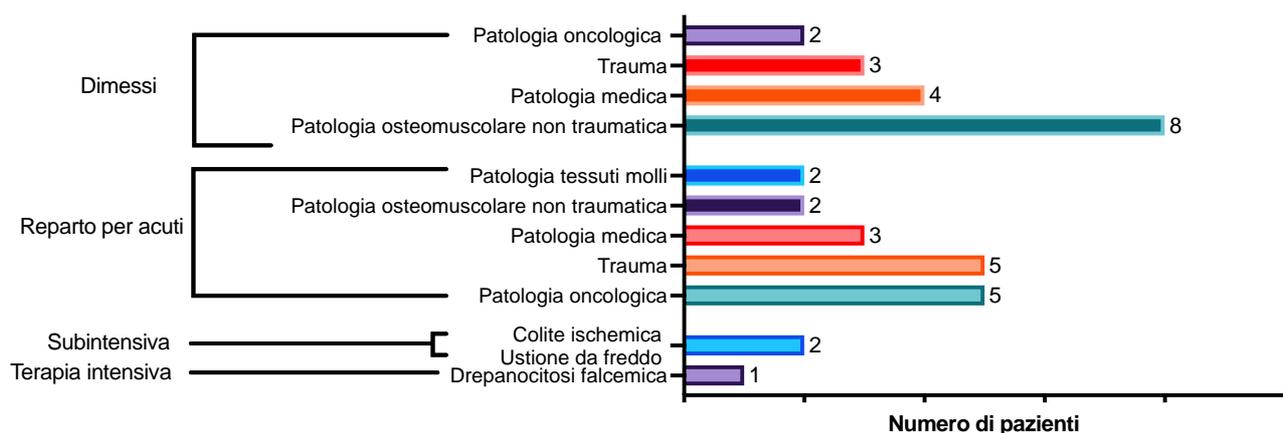
Considerando, tuttavia, solo il sottogruppo di chi ha ricevuto ketamina in infusione continua (I.C.) ovvero 37 pazienti, si riduce il campione dal punto di vista numerico, ma si guadagna in qualità e coerenza dei dati raccolti. Si può notare, infatti, come la dose media sia di 18 mg/h in accordo con i valori di letteratura. (13) Nessuno di questi pazienti ha sviluppato reazioni avverse.

Il nostro elaborato mostra la varietà delle patologie che possono beneficiare dell'utilizzo di questo farmaco (Graf. 22), nel 73% dei casi è stata usata infatti per dolori di origine non traumatica (neoplasie, dolori osteo-muscolari, dolori neuropatici, cefalee, ecc).

Secondo i dati raccolti il 41% dei pazienti trattati con ketamina I.C. non ha necessitato di ulteriori farmaci sia prima che dopo l'inizio dell'infusione. Ciò a rimarcare il possibile utilizzo in single drug approach.

Purtroppo, nel nostro studio non sono presenti scale di valutazione che possano quantificare l'analgesia fornita al paziente dalla ketamina infusa, valutandone quindi l'efficacia (NRS, VAS, PAINAD, ecc).

Tuttavia, se consideriamo la dimissione del paziente a domicilio come indice di successo della terapia eseguita possiamo notare che ciò si è verificato nel 45,9% dei casi, ad indicare l'efficacia del farmaco in questo contesto.



**Graf. 22** Destinazione in dettaglio

## 5. Limiti dello studio

Questo lavoro è uno studio retrospettivo, osservazionale a singolo centro ed ha coinvolto una popolazione eterogenea. Ciò limita la possibilità di standardizzare le osservazioni effettuate.

A causa del ritmo frenetico dell'ambiente del pronto soccorso, dove spesso la compilazione dei verbali viene eseguita a posteriori per le necessità urgenti di gestione del paziente, le informazioni ottenute su motivazione, modalità di somministrazione dei farmaci e loro dosaggi sono state talvolta frammentarie o incomplete, determinando confusione nell'analisi retrospettiva del decorso clinico di ciascun paziente.

In particolar modo, per alcuni pazienti il dosaggio di ketamina all'interno del verbale di PS è stato indicato genericamente in fiale, senza specificarne il dosaggio in rapporto al peso ideale in mg/kg; Ciò non ha influito nei dosaggi medi somministrati per i pazienti con agitazione psicomotoria o per i pazienti che necessitavano sedoanalgesia procedurale mentre ha fatto registrare dosaggi eccessivi nel sottogruppo di pazienti che hanno ricevuto il farmaco a scopo analgesico.

Per tale motivo è stato effettuato un focus sui pazienti che hanno ricevuto il farmaco a scopo antalgico per via endovenosa continua, i cui verbali erano invece completi di tutte le informazioni: i dati raccolti sono in linea con la letteratura.

## 6. Conclusioni

Questa analisi retrospettiva supporta la sicurezza, la efficacia e la maneggevolezza della ketamina utilizzata nell'ambito del Pronto Soccorso di un grande ospedale dell'Emilia-Romagna (DEA di II livello e trauma center della Romagna).

Quando si impiega la ketamina bisogna attentamente valutare l'indicazione all'utilizzo, la via di somministrazione e il dosaggio del farmaco in base al peso del paziente, in quanto la dose adeguata a un determinato paziente e per una specifica procedura correla maggiormente col successo nel trattamento, minimizzando i rischi.

L'incidenza di **effetti avversi** osservata in questo studio è in linea con quanto riportato dalla letteratura. In particolare, non si notano differenze statisticamente significative nella comparsa di reazioni avverse tra i diversi metodi e motivi di somministrazione del farmaco.

Ciò suggerisce un simile profilo di sicurezza indipendentemente dall'utilizzo clinico.

Per quanto riguarda la gestione dell'**agitazione psicomotoria** si può concludere che una strategia efficace, flessibile e vincente sia basata su una dose iniziale di ketamina in monoterapia, seguita dall'utilizzo di combinazioni farmacologiche al fine di rendere il paziente accessibile alla valutazione clinica.

In relazione alla **sedoanalgesia** si può concludere che utilizzare farmaci in associazione, quindi a dosaggi inferiori, riduce la durata della sedazione dissociativa in maniera significativa rispetto all'utilizzo di ketamina in monoterapia a dosaggio massimo. Ciò limita la durata della permanenza in Pronto Soccorso. In particolare, il ketofol corrisponde a queste caratteristiche e quindi sempre più spesso viene preferito ad altre combinazioni.

L'utilizzo a **scopo analgesico** della ketamina, seppur minoritario nel nostro campione, appare una risorsa preziosa nei casi di dolore incoercibile ed una valida alternativa alla terapia analgesica tradizionale.

Il nostro lavoro ci ha permesso di trarre numerose considerazioni; si tratta tuttavia di uno studio osservazionale retrospettivo con i limiti del caso. Sono auspicabili studi più ampi, multicentrici e prospettici per ottenere maggiori informazioni riguardo questo farmaco e il suo utilizzo nella pratica clinica.

## 7. Bibliografia.

1. Gao M RDLH. *Ketamine use in current clinical practice. Acta Pharmacol Sin.* 2016 Jul;37(7):865–72.
2. Holland D GNCSZELTOD. *Prehospital sedation with ketamine vs. midazolam: Repeat sedation, intubation, and hospital outcomes. Am J Emerg Med.* 2020 Sep;38(9):1748–53.
3. Claudia S. Cimino RADIFGEGMSSSMPMDS. *Ketamina: Guida per medici d'emergenza-urgenza.* 2024. 1–182 p.
4. Riccardi Alessandro DIFGEGMSSSMP. *Terapia del dolore in Urgenza e Sedazione Procedurale.* 2022. 1–387 p.
5. Corssen G; DEF. *Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. . Anesth Analg.* 1966 Jan;45(1):29–40.
6. Peltoniemi MA HNOKST. *Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. Clin Pharmacokinet.* 2016 Sep;55(9):1059–77.
7. Oye I. *Ketamine analgesia, NMDA receptors and the gates of perception. Acta Anaesthesiol Scand.* 1998 Aug;42(7):747–9.
8. Gerhard DM PSLRWMLXGMTSDCDEPMWEDR. *GABA interneurons are the cellular trigger for ketamine's rapid antidepressant actions. J Clin Invest.* 2020 Mar;130(3):1336–49.
9. Durieux ME. *Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. Anesth Analg.* 1995 Jun;81(1):57–62.
10. Schwenk ES VEBAHRWANSBADFWCS. *Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. Reg Anesth Pain Med.* 2018 Jul;43(5):456–66.
11. Cohen SP BABASEWAHRVENSDFRELTHWM. *Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. Reg Anesth Pain Med.* 2018 Jul;43(5):456–66.
12. Riccardi A GMSSSMVSSDVAFADIF. *Study and Research Center of the Italian Society of Emergency Medicine. Narrative Review: Low-Dose Ketamine for Pain Management. J Clin Med.* 2023 May;12(9):3256.
13. Strayer RJ. *Current concepts in ketamine therapy in the emergency department. . Emerg Med Pract.* 2024 May;26(5):1–24.

14. Dilip TS CGHDSJGP. *The adverse effects of Ketamine on Procedural Sedation and Analgesia (PSA) in the Emergency Department. J Family Med Prim Care. 2021 Jun;10(6):2279–83.*
15. Green SM RMKRKB. *Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. . Ann Emerg Med. 2011 May;57(5):449–61.*
16. Newton A FL. *Intravenous ketamine for adult procedural sedation in the emergency department: a prospective cohort study. Emerg Med J. 2008 Aug;25(8):498–501.*
17. *The Royal College of Emergency Medicine. Procedural Sedation in the Emergency Department. 2022. 1–35 p.*
18. *The Royal College of Emergency Medicine. Acute Behavioural Disturbance in Emergency Departments. 2023;1–25.*
19. *NYC Health Hospitals- Kings County. CCT Agitation Guidelines. :1–9.*
20. Mankowitz SL RPKJCJB. *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 Aug;55(5):670–81.*
21. Bell RF KE. *Ketamine for pain management. Pain Rep. 2018 Aug;3(5):e674.*
22. Culp C KHAS. *Ketamine Use for Cancer and Chronic Pain Management. Front Pharmacol. 2021 Feb;*
23. Silverstein WK JDZJ. *Ketamine for the treatment of acute pain. CMAJ. 2021 Nov;193(43):E1663.*
24. Green SM RMKBMJSSKPNLCCFJGDJBKPKTLBPMPDRSRDTTVNVJ 2nd, WEYDOR. *Unscheduled Procedural Sedation: A Multidisciplinary Consensus Practice Guideline. Ann Emerg Med. 2019;73(5):e51–65.*
25. McKinley K, Panakos P, Yousef D. *Characterization of ketamine usage in a large tertiary-care emergency department. Am J Emerg Med. 2021 Sep;47:149-153. doi: 10.1016/j.ajem.2021.03.074. Epub 2021 Mar 28. PMID: 33812331.*
26. Cole JB, Driver BE, Klein LR, Moore JC, Nystrom PC, Ho JD. *In reply: Ketamine is an important therapy for prehospital agitation - Its exact role and side effect profile are still undefined. Am J Emerg Med. 2018 Mar;36(3):502-503. doi: 10.1016/j.ajem.2017.12.014. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29229535*
27. Riddell J, Tran A, Bengiamin R, Hendey GW, Armenian P. *Ketamine as a first-line treatment for severely agitated emergency department patients. Am J Emerg Med. 2017 Jul;35(7):1000-1004. doi: 10.1016/j.ajem.2017.02.026. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28237385..*

28. Thomas CM, Jennett-Reznek AM, Patanwala AE. Combination of ketamine and propofol versus either agent alone for procedural sedation in the emergency department. *Am J Health-Syst Pharm.* 2011;68:2248–56.
29. Green SM, Roback MG, Krauss B, Brown L, McGlone RG, Agrawal D, et al. Predictor of airway and respiratory adverse events with ketamine sedation in the emergency department: an individual-patient data meta-analysis of 8,282 children. *Ann Emerg Med.* 2009;54(2):158–68.
30. Burnett AM, Peterson BK, Stellpflug SJ, et al. The association between ketamine given for prehospital chemical restraint with intubation and hospital admission. *Am Journ of Emerg Med* 2015; 33:76-79. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.10.016>
31. Hopper AB, Vilke GM, Castillo EM, et al. Ketamine use for acute agitation in the emergency department. *The Journ of Emerg Med* 2015;48(6):712-719. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.02.019>
32. O'Connor L, Rebesco M, Robinson C, Gross K, Castellana A, O'Connor MJ, Restuccia M. Outcomes of Prehospital Chemical Sedation With Ketamine Versus Haloperidol and Benzodiazepine or Physical Restraint Only. *Prehosp Emerg Care.* 2019 Mar-Apr;23(2):201-209. doi: 10.1080/10903127.2018.1501445. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30118360.
33. Schepke KA, Braghiroli J, Shalaby M, et al. Prehospital use of IM Ketamine for Sedation of Violent and Agitated Patients. *West Journ of Emerg Med* 2014; (XV)7:736-742. <https://doi.org/10.5811/westjem.2014.9.23229>
34. Lin J, Figuerado Y, Montgomery A, et al. Efficacy of ketamine for initial control of acute agitation in the emergency department: a randomized study. *Am J Emerg Med.* 2021;44:306-311
35. Solano JJ, Clayton LM, Parks DJ, Polley SE, Hughes PG, Hennekens CH, Shih RD, Alter SM. Prehospital Ketamine Administration for Excited Delirium with Illicit Substance Co-Ingestion and Subsequent Intubation in the Emergency Department. *Prehosp Disaster Med.* 2021 Dec;36(6):697-701. doi: 10.1017/S1049023X21000935. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34551849; PMCID: PMC8607139
36. 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;55(5):670-681. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.07.017. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30197153.

## **8. Ringraziamenti.**

Grazie alla Dott.ssa Raffaella Francesconi, per avermi concesso l'opportunità di formarmi in questo centro di eccellenza, e al Dott. Sossio Serra, per il supporto nella stesura di questo lavoro e per lo splendido periodo trascorso in formazione extra rete.

Grazie al Prof. Pontremoli e alla Scuola di Specialità di Genova per avermi dato la possibilità di percorrere la mia strada in serenità ed arrivare fin qui.

Grazie al Pronto Soccorso, alla Medicina d'Urgenza e al 118 dell'Ospedale di Cesena, che mi ha accolto a braccia aperte.

Grazie al Pronto Soccorso di Savona, quello di Lavagna, ai mentori e le guide meno accademiche.

Grazie alla mamma, al papà, alla mia sorellina e alla mia grande tribù dell'amicizia: non mi sono mai sentito da solo, ed è bellissimo.