

PROGETTO PIPER – Best practices

USO DELLA KETAMINA NEL DOLORE PROCEDURALE

G. Cozzi, M.L. Casciana, M. Putzu, T. Zangardi, I. Corsini, M.C. Mondarini, G. La Fauci, D. Silvagni, P. Salvago, C. Ghizzi

INTRODUZIONE

La ketamina è un anestetico dissociativo, membro della classe delle arilcicloexilamine. E' stato prodotto più di 50 anni fa per rimpiazzare la fenilciclidina, in modo da ottenere un'anestesia dissociativa con minor prevalenza di effetti avversi allucinogeni.

La ketamina è un antagonista non competitivo del recettore dell'N-methyl-D-aspartato (NMDA) che blocca l'effetto eccitatorio del glutammato. Riduce quindi l'eccitazione sinaptica mediata dai recettori NMDA nel sistema nervoso centrale con conseguente azione anestetica e analgesica (1). L'azione molecolare della ketamina non è limitata ai recettori NMDA. Diversi studi indicano che ha interazioni con numerosi sistemi recettoriali, che includono i recettori per gli oppioidi, recettori AMPA, recettori colinergici e dopaminergici (2).

Dal punto di vista farmacocinetico, è un farmaco lipofilico che si distribuisce rapidamente (volume di distribuzione = 160-550L/70kg, emivita di distribuzione di 10-15 minuti, relativamente basso legame con proteine plasmatiche (10-30%)). Viene metabolizzato principalmente a livello epatico in norketamina, attraverso i citocromi CYP2B6, CYP2C, CYP3A4/5 e CYP2A6. La norketamina è un metabolita attivo che possiede circa un terzo delle proprietà sedative ed analgesiche della ketamina. Il tempo di emivita è di 2-4 ore. L'escrezione avviene principalmente attraverso le vie urinarie (urine 91%, feci 3%).

La ketamina ha una struttura chirale composta da due enantiomeri, S-ketamina e R-ketamina, con il primo che possiede maggior effetto sedativo ed analgesico.

La ketamina è un farmaco ad effetto sedativo ed analgesico che mantiene la stabilità cardiovascolare, il respiro spontaneo e i riflessi protettivi delle vie aeree. In virtù di queste

proprietà è diventato di gran lunga il farmaco più utilizzato negli Stati Uniti d'America per l'analgo-sedazione procedurale nel bambino nel setting di pronto soccorso (3).

Un recente studio multicentrico che ha coinvolto tutti i pronto soccorsi pediatrici del Canada ed ha raccolto tutti gli effetti avversi registrati in corso di analgo-sedazione su più di 6000 pazienti ha dimostrato che la ketamina, utilizzata da sola, senza cioè essere associata ad altri farmaci analgesici o sedativi è il regime terapeutico a minor rischio di effetti collaterali durante la procedura, con necessità di intervento medico in corso di procedura nello 0.9% dei casi e con effetti avversi gravi riportati nello 0.4% dei casi (4).

Da quanto emerso da una recente survey PIPER l'utilizzo della ketamina è ancora poco diffuso nei pronto soccorso pediatrici italiani (5). Lo scopo di questa best practice è quindi quello di analizzare quelle che sono le caratteristiche ed il campo di applicazione del farmaco in modo da fornire uno strumento utile per il medico di pronto soccorso.

SCOPO E OBIETTIVO

Un numero consistente di bambini che accede al pronto soccorso viene sottoposto a procedure dolorose. Pertanto, la sedazione procedurale al di fuori della sala operatoria nel setting di pronto soccorso è diventata negli ultimi anni sempre più utilizzata.

La ketamina è un farmaco ad effetto sedativo ed analgesico, presente nell'armamentario terapeutico del pediatra che si occupa di analgo-sedazione procedurale del bambino al di fuori della sala operatoria. In Italia il suo utilizzo nel setting di pronto soccorso pediatrico è ancora limitato. In considerazione di questo abbiamo deciso di sviluppare una best practice specifica riguardo all'utilizzo della ketamina come farmaco per l'analgo/sedazione in pronto soccorso. L'obiettivo è quello di descrivere e analizzare, grazie ai dati forniti dalla letteratura, quelle che sono le caratteristiche del farmaco, il suo campo di applicazione e di fornire consigli di utilizzo pratico che possano essere utili al medico di pronto soccorso.

Glossario, sigle, abbreviazioni, acronimi

AMBITO DI APPLICAZIONE

L'uso della Ketamina in pronto soccorso, in accordo a quanto mostra la letteratura e recenti linee guida (3,6) è previsto per la sedazione di bambini che devono essere sottoposti a procedure dolorose, di breve durata, che richiedano una buona analgesia ed un certo grado di immobilizzazione.

Nello specifico in caso di:

- sutura di ferite (soprattutto del volto)
- riduzione di fratture
- riduzione di lussazione articolare
- riduzione di parafimosi
- accesso venoso difficoltoso
- artrocentesi
- incisione e drenaggio di ascessi (soprattutto odontogeni)
- rimozione di corpi estranei da occhio, naso, orecchio
- medicazione di ustioni

Recentemente la letteratura ha iniziato a fornire dati anche su quello che è il trattamento di pazienti con agitazione psicomotoria (7).

EFFETTI CLINICI

La ketamina induce dissociazione funzionale dei sistemi talamo-corticale, limbico e corteccia cerebrale, con conseguente "dissociazione" del sistema nervoso centrale dagli stimoli esterni, compresi quelli algogeni,

E' l'unico agente dissociativo ad effetto sedativo, analgesico ed amnesico che preserva i riflessi protettivi delle vie aeree, mantenendo l'attività respiratoria spontanea e la stabilità cardiovascolare.

L'alto profilo di sicurezza ed efficacia rendono la ketamina uno dei farmaci più versatili nell'analgesedazione procedurale in Pronto Soccorso, di prima scelta per procedure anche

molto dolorose di breve durata, che richiedono l'immobilità relativa del bambino (es. riduzione di fratture, incisione/drenaggio di ascessi, sutura di lacerazione facciale, ecc).

Il paziente entra in uno stato catalettico caratterizzato da:

- dissociazione: *isolamento sensoriale del* paziente che può mantenere gli occhi aperti, ma non percepisce gli stimoli tattili-dolorifici, visivi ed uditivi
- cataplessia: il *tono muscolare è preservato* o lievemente aumentato; il *nistagmo* è tipico, talora compaiono mioclonie.
- analgesia profonda
- amnesia totale

Gli effetti farmacologici della ketamina sono dose-dipendenti:

- **basse dosi (0.2-0.3mg/kg):** ansiolisi e analgesia
- **dosi intermedie (0.5-0.6mg/kg):** ansiolisi, analgesia ed amnesia anterograda
- **alte dosi (1-2mg/kg):** sedazione dissociativa che differisce dall'analgesedazione profonda perché, pur abolendo la risposta del paziente agli stimoli dolorosi intensi, ne preserva il drive respiratorio, la pervietà ed i riflessi protettivi delle vie aeree.

Ha inoltre un blando effetto simpatico-mimetico da inibizione del re-uptake delle catecolamine, che può determinare: lieve aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca (del 10-30% rispetto ai valori basali), della gittata cardiaca e del consumo miocardico di ossigeno.

La dose minima a cui la ketamina induce sedazione dissociativa è 0.8-1 mg/kg per via endovenosa, 4 mg/kg per via intramuscolo.

A posologie inferiori sub-dissociative (< 0.8 mg/kg EV o < 3 mg/kg IM) ha prevalentemente effetti ansiolitici e analgesici

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Le vie di somministrazione endovenosa ed intramuscolo sono sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza, sebbene sia documentata una maggiore incidenza di vomito dopo somministrazione intramuscolo.

La **via endovenosa** è preferibile, soprattutto per procedure di durata > 20 minuti, in cui può essere necessaria somministrazione di dosi aggiuntive.

La **via intramuscolo** andrebbe riservata ai casi in cui non sia possibile reperire facilmente un accesso venoso.

La **via intranasale** è controversa per quanto riguarda la sedazione procedurale, considerata la bassa biodisponibilità del farmaco (8-45%) rispetto alla via ev (100%) ed im (93%). Il dosaggio usato negli studi varia molto da 5 a 10mg/kg come anche l'effetto sedativo riportato (8). Recenti esperienze ne riportano l'efficacia per la sedazione a dosaggi minori 1-3mg/kg ma in associazione ad altri farmaci (9).

Recenti trial hanno dimostrato l'efficacia come analgesico della ketamina somministrata per via intranasale al dosaggio di 1mg/kg (10,11).

La via di somministrazione **per os** porta ad una ridotta biodisponibilità del farmaco 20%. Pertanto sarebbe una via da non utilizzare.

	ev	im
vantaggi	Minore incidenza di vomito Somministrazione di 2 ^a dose Recupero più breve delle condizioni pre-sedazione	Non necessità di posizionamento di accesso vascolare

POSOLOGIA

Varia in base alla via di somministrazione.

Via di somministrazione	dose	Inizio d'azione	Durata d'azione
ev	1 ^a dose: 1 - 2 mg/kg	1 minuto	5 -10 minuti

	2 ^a dose : 0.5 - 1 mg/kg dopo 5-10 min.		
im	1 ^a dose: 4 - 5 mg/kg 2 ^a dose : 2 - 4 mg/kg dopo 10 min.	5 minuti	20 - 30 minuti

Per **via ev**, la dose iniziale di ketamina generalmente è pari a 1.5 mg/kg ev, ripetibile ogni 5-15 minuti al dosaggio di 0.5 a 1 mg/kg se necessità di prolungare la sedazione. L'infusione del farmaco va eseguita lentamente (in 60-120 sec.) per prevenire depressione respiratoria e rigidità toracica, che talora possono insorgere dopo infusione più rapida del farmaco. L'onset è raggiunto in circa 1 minuto e la durata della sedazione dissociativa si prolunga per circa 10 minuti. Gli altri effetti durano circa 60 minuti.

Esistono esperienze di pronto soccorso per l'esecuzione di brevi procedure in cui la ketamina viene somministrata molto rapidamente (5 sec) a dosaggio minore: 0.6-0.8mg/kg con una efficacia e una sicurezza sovrapponibile a quella riscontrata con il metodo di somministrazione classico da 60-120 secondi (12,13).

Per **via im** la dose iniziale è di 4-5 mg/kg; se tale dose risulta insufficiente per indurre o per mantenere la sedazione, è ripetibile una seconda dose a circa 10 min. dalla precedente alla posologia di 2-4 mg/kg. L'onset è raggiunto in circa 3-5 minuti e la durata della sedazione dissociativa è di circa 15-30 minuti. Gli altri effetti perdurano circa 90-150 minuti.

In generale, una volta ottenuto l'effetto dissociativo, solitamente dopo 1-1.5mg/kg per via endovenosa e 4-5mg/kg per via intramuscolare, ulteriori incrementi della dose non portano ad un aumento o ulteriore approfondimento della sedazione.

ASSOCIAZIONE CON ALTRI FARMACI

In generale anticolinergici, benzodiazepine ed antiemetici non sono raccomandati come terapia profilattica routinaria da somministrare in associazione a ketamina per prevenire gli effetti avversi e/o collaterali del farmaco. La letteratura ne supporta l'utilizzo come coadiuvanti nel trattamento sintomatico di eventuali effetti collaterali della ketamina.

Anticolinergici: la letteratura non raccomanda l'uso profilattico dell'**atropina**, ma ne supporta l'utilizzo in caso di scialorrea o in pazienti con difficoltà a mobilizzare le secrezioni, per mitigare gli effetti collaterali della ketamina sulle vie respiratorie. Una metanalisi mirata ad indagare come l'utilizzo di anticolinergici si associasse all'insorgenza di effetti avversi in corso di sedazione con ketamina ha mostrato come l'uso del glicopirrolato si associava ad una aumentata incidenza di eventi avversi respiratori (6.4%), rispetto all'uso dell'atropina (3.3%) o all'assenza di anticolinergici (3%). L'uso del glicopirrolato si assocerebbe anche ad una maggior incidenza di vomito e di recovery agitation, rispetto all'atropina e al non uso di anticolinergici.

Benzodiazepine: il **midazolam** è efficace nel trattamento delle "emergency agitation" grave: stato di agitazione, delirio ed allucinazioni, che si manifesta nell'1.4% dei pazienti pediatrici al risveglio; la pre-medicazione routinaria con benzodiazepine non riduce tuttavia la probabilità che si verifichi tale reazione. Inoltre, la co-somministrazione di midazolam aumenta il rischio di depressione respiratoria e sedazione prolungata.

Antiemetici: benchè riduca l'incidenza di vomito dell'8%, non vi sono evidenze significative per raccomandare l'uso routinario di **ondansetron** in co-somministrazione con ketamina per prevenire l'emesis (14). In genere il vomito si verifica dopo risveglio (talora post-dimissione), quando il paziente ha recuperato le condizioni pre-sedazione. Va inoltre tenuto presente che l'emesis è più frequente nell'adolescente e dopo somministrazione di ketamina im, in questi casi la somministrazione dell'ondansetron può essere considerata come premedicazione (15).

RISVEGLIO E CRITERI DI DIMISSIONE

Dopo analgo-sedazione procedurale con ketamina, è necessario proseguire il monitoraggio clinico-strumentale del paziente in un ambiente tranquillo, privo di stimoli sonori e luminosi, fino al completo recupero dello stato di coscienza del bambino e delle sue condizioni cliniche pre-procedurali (mediamente per almeno 30-60 minuti)

E' consigliato evitare la somministrare di liquidi chiari fino alla piena ripresa dello stato di coscienza e adeguato ripristino della gestione della deglutizione.

La dimissione del paziente, compatibilmente con il suo iter assistenziale globale, è possibile solo se vengono rispettati tutti i seguenti criteri:

- ripresa delle abituali funzioni cognitive: paziente ben sveglio, vigile e reattivo, in grado di stare seduto e/o deambulare se queste tappe motorie erano già state acquisite (vedi NB).
- vie aeree pervie e riflessi protettivi presenti.
- funzioni respiratoria e cardiovascolare stabili, come da pre-procedura.
- parametri vitali stabili, nella norma.
- dolore adeguatamente trattato.
- eventuali effetti collaterali risolti
- il paziente ha assunto liquidi per os ed è asintomatico (non nausea né vomito).

NB: Il caregiver va istruito su una possibile transitoria atassia del bambino, che può protrarsi alcune ore, in modo da prevenire il rischio di cadute accidentali; deve inoltre essere informato sull'eventuale comparsa di vomiti anche a distanza.

Il periodo di osservazione post-sedazione può prolungarsi anche di diverse ore se non sussistono tutte le condizioni sopraelencate e/o in caso di:

- bambino d'età < 2 anni con unico caregiver se previsto rientro in auto (trasporto su seggiolino);
- somministrazione di dosi multiple di ketamina e/o cosomministrazione di benzodiazepine;
- obesità.

EFFETTI COLLATERALI

La ketamina è un farmaco sicuro rispetto ad altri farmaci utilizzati nell'analgesia e nella sedazione procedurale perché mantiene la stabilità cardiopolmonare, preserva il tono muscolare e i riflessi protettivi delle vie aeree e la respirazione spontanea. Nonostante ciò si possono manifestare effetti collaterali che per la maggior parte si autolimitano e in un minor numero di casi richiedono un breve supporto terapeutico.

Tali effetti collaterali in ordine di frequenza (dal più frequente al meno frequente) sono:

- Vomito (8.4%)
- Recovery agitation (agitazione durante il risveglio dalla sedazione) (lieve nel 6.3%, clinicamente importante 1.4%)
- Complicanze respiratorie (3.9%), includono laringospasmo transitorio 0.3%, apnea transitoria e ipoventilazione 0.8%, desaturazione <90%, ostruzione delle vie respiratorie per disallineamento del capo
- Ipertono muscolare e movimenti afinalistici (comune)
- Ipersalivazione (raro)
- Clono, singhiozzo, rash non allergico di breve durata su viso e collo (raro)

La ketamina, a differenza degli altri sedativi non dissociativi, non ha eventi avversi dose-correlati entro il range di dosi standard, tuttavia per dosi superiori a 2.5 mg/kg viene riportato un rischio maggiore di vomito e in minor misura di apnee e di agitazione al risveglio.

VOMITO: l'effetto è più frequente nei giovani adolescenti, con la somministrazione intramuscolare o con la somministrazione endovenosa ad alte dosi. Si manifesta nella fase tardiva della sedazione, in fase di risveglio o quando il bambino è già sveglio ed è in grado di controllare le vie aeree. Può essere anche un effetto che si manifesta a distanza dalla sedazione quando il paziente è stato già dimesso. Da sottolineare che il vomito che si presenta in corso di procedura si manifesta nell'1.8% dei casi. Non vi sono segnalazioni di bambini sedati esclusivamente con ketamina che abbiano presentato una aspirazione polmonare.

- La co-somministrazione di oppiacei come morfina, oxicodone o fentanyl o l'inalazione di protossido di azoto, aumenta il rischio di vomito.
- La co-somministrazione di ondansetron riduce l'insorgenza del vomito ma con un number need to treat di 13.

In caso di vomito, se il paziente è sedato, ruotare il paziente su un fianco per liberare le vie aeree ed aspirare il cavo orale. Per contrastare questo effetto, se persistente, si può somministrare ondansetron.

Con bambino sveglio somministrare ondansetron, se vomiti ripetuti ed eventualmente idratare il bambino.

RECOVERY AGITATION: si definisce recovery agitation (o agitazione post-sedazione) una combinazione di pianto, agitazione, allucinazioni, dispercezioni, incubi che la ketamina può indurre al risveglio dalla sedazione. Tale evento è frequente in forma lieve, ma raro in forma grave nel bambino. Ci può essere una diplopia transitoria che è il risultato del nistagmo rotatorio comune durante il risveglio. Le benzodiazepine sembrano ridurre rapidamente ed in maniera consistente questi effetti. L'agitazione in fase di risveglio non è stata correlata a nessun fattore favorente eccetto l'utilizzo di basse dosi IM (effetto dissociativo). Nei bambini non esiste correlazione tra il grado di stimolazione esterna e l'agitazione in fase di risveglio. Una modalità potenzialmente efficace per ridurre la recovery agitation da risveglio è di incoraggiare il bambino ad avere pensieri piacevoli durante l'induzione della sedazione. In questo senso va comunque sempre favorita la presenza del genitore fino al momento dell'addormentamento. Se possibile considerare comunque il risveglio in un locale ben monitorato senza rumore, illuminazione e contatto fisico.

COMPLICANZE RESPIRATORIE: La ketamina a dosaggi terapeutici non altera significativamente la pervietà delle vie aeree, l'attività della muscolatura toracica e non compromette la ventilazione. Le complicanze respiratorie sono più frequenti nei bambini più piccoli verosimilmente per la differente conformazione delle vie aeree e la maggiore reattività/eccitabilità laringea e sono le seguenti:

- **Disallineamento delle vie aeree per spostamento del capo.** Il medico deve saper riposizionare il capo del paziente per allineare le vie aeree, fornire ossigeno e ventilare con maschera qualora si associ una desaturazione o l'evidenza di ipopnea/apnea alla curva capnografica. Nel caso in cui non vi sia una ripresa di adeguata ventilazione e/o persista desaturazione deve allertare l'anestesista.
- **Depressione respiratoria o apnea** (0.8% dei casi), di solito transitoria. Rischio aumentato è stato riscontrato in adolescenti che avevano ricevuto dosi > 2.5 mg/Kg

alla prima somministrazione o 5mg/Kg come dose totale, o nel caso di contemporanea somministrazione di anticolinergici o benzodiazepine. Si può osservare in corrispondenza del picco di concentrazione del farmaco nel sistema nervoso centrale (1-2 minuti dopo la somministrazione endovena, 4-5 minuti dopo la somministrazione intramuscolo). Il medico deve saper riposizionare il capo del paziente in modo da favorire la pervietà delle vie aeree, avviare supplementazione di ossigeno con maschera e se necessario ventilare il paziente con ambu o sistema va e vieni. Può aiutarsi con l'utilizzo di cannula orofaringea o nasofaringea. Nel caso in cui non vi sia una ripresa di adeguata ventilazione e/o persista desaturazione deve allertare l'anestesista.

- **Laringospasmo** (0.3% dei casi), di solito transitorio. Il laringospasmo è un evento avverso grave che si presenta raramente ed in forma idiosincrasica dopo somministrazione di ketamina. Studi mirati all'identificazione di fattori associati allo sviluppo di laringospasmo non hanno trovato dei fattori legati al paziente che potessero predire l'insorgenza dell'evento, né fattori legati al dosaggio, alla via di somministrazione della ketamina o alla contemporanea somministrazione di altri farmaci. Fattori classicamente legati all'insorgenza di laringospasmo in corso di anestesia sono: l'età (bambini piccoli), infezioni delle prime vie respiratorie, asma, la manipolazione delle vie aeree in corso di procedura. Si tratta di una parziale o totale ostruzione delle vie aeree superiori associata a desaturazione causata da una involontaria chiusura delle corde vocali. Il medico deve saper conoscere le caratteristiche cliniche del laringospasmo:

- stridor/tosse o rumore dalle alte vie respiratorie (in caso di ostruzione parziale), fino all'assenza di rumori in caso di ostruzione totale.
- movimenti della gabbia toracica in assenza di rumori respiratori all'auscultazione.
- riduzione improvvisa della curva capnografica.
- comparsa di desaturazione in 30-60 secondi.

Il medico deve saper eseguire nell'ordine le seguenti manovre:

- riposizionamento del capo in modo da favorire le pervietà delle vie aeree. Possibile la pressione con i pollici dietro ai lobi auricolari tra branca mandibolare ascendente e mastoide.

- suzione dell'orofaringe in modo da aspirare secrezioni che possano aver contribuito allo sviluppo del laringospasmo
 - avviare supplementazione di ossigeno al 100%
 - avviare ventilazione con maschera a pressione positiva (sistema va e vieni con valvola chiusa), nel caso aiutandosi con una cannula orofaringea o nasofaringea.
- Se non risposta allertare l'anestesista. Alla presenza dell'anestesista si deciderà se approfondire la sedazione con propofol e/o somministrare atropina 0.02mg/kg e/o una bassa dose di succinilcolina 0.1-0.25mg/kg e/o procedere all'intubazione.

IPERSALIVAZIONE: è un effetto raro che può essere contrastato con atropina o glicopirrolato. Dal momento che in letteratura non ci sono chiare evidenze che l'utilizzo di tali farmaci in profilassi porti ad un vantaggio in termini di effetti avversi, anzi sembra che l'utilizzo si associ ad un aumento degli eventi avversi respiratori, questi farmaci dovrebbero essere riservati per il trattamento di situazioni inusuali di ipersalivazione clinicamente rilevante o per pazienti che non sono in grado di mobilizzare le secrezioni.

IPERTONO MUSCOLARE E MOVIMENTI AFINALISTICI: si possono presentare movimenti afinalistici non correlati allo stimolo doloroso che raramente sfociano in ipertono e clono; a differenza di altri sedativi, la ketamina non produce rilassamento muscolare. Sono effetti che in genere si autolimitano. Nei rari casi di persistenza può essere utile somministrare midazolam endovena.

MANIFESTAZIONI CUTANEE Raramente la ketamina, subito dopo l'infusione, causa la comparsa di rash cutaneo iperemico ed evanescente al volto e al collo, non di origine allergica. Si possono avere inoltre dolore locale e rash in sede di inoculo.

CONTROINDICAZIONI

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE (i rischi essenzialmente superano i benefici)

- Età: sotto i 3 mesi di vita per il maggiore rischio di ostruzione delle vie aeree, laringospasmo e apnea.

- Disturbi psichici, sospetto abuso di sostanze stupefacenti

CONTROINDICAZIONI RELATIVE (i rischi possono superare i benefici)

- PROCEDURE CON STIMOLAZIONE LARINGEA: nonostante metanalisi abbiano dimostrato che per procedure a carico dell'orofaringe (esempio: procedure odontoiatriche) non ci sia un maggiore rischio di laringospasmo è importante che durante questo tipo di procedure si prevenga l'accumulo di secrezioni o sangue nell'ipofaringe evitando anche di stimolare l'ipofaringe con l'aspirazione o altri strumenti. È raccomandabile che per questo tipo di procedure la ketamina sia somministrata in presenza di personale esperto nella gestione avanzata delle vie aeree.
- VIE AEREE ANATOMICAMENTE A RISCHIO. La ketamina mantenendo la pervietà delle vie respiratorie e il tono delle prime vie aeree è uno dei sedativi più utilizzati nel corso di procedure in bambini con vie aeree "difficili". Nonostante questo il suo utilizzo nel paziente con instabilità delle vie aeree, pregressa chirurgia tracheale, stenosi tracheale, tracheomalacia, laringomalacia, va riservato a personale esperto nella gestione delle vie aeree.
- INFEZIONE DELLE VIE AEREE SUPERIORI: Infezioni attive a carico delle prime vie aeree potrebbero costituire un fattore di rischio nei bambini, dal momento che la ketamina amplifica i riflessi laringei
- ASMA: Sebbene la ketamina sia stata usata come terapia nell'asma acuto, l'esperienza è insufficiente per supportare la sua sicurezza in questo setting. L'uso della ketamina nel paziente asmatico asintomatico non è controindicato in maniera assoluta
- MALATTIE CARDIACHE: è stato ampiamente raccomandato che la ketamina sia evitata in bambini e adulti con patologia delle arterie coronarie, insufficienza cardiaca o ipertensione, nonostante le evidenze scientifiche a riguardo non siano robuste. La

ketamina inibisce il reuptake delle catecolamine e il conseguente effetto simpaticomimetico produce da lieve a moderato incremento della PA, FC, gittata cardiaca e consumo di ossigeno.

- **FARMACI CONCOMITANTI:** la somministrazione concomitante di anticolinergici è associata ad un rischio aumentato di eventi avversi respiratori in generale, ma non di laringospasmo o apnea, soprattutto per quanto riguarda il glicopirrolato. Una metanalisi mirata ad indagare come l'utilizzo di anticolinergici si associasse all'insorgenza di effetti avversi ha mostrato come l'uso del glicopirrolato si associava ad una aumentata incidenza di eventi avversi respiratori (6.4%), rispetto all'uso dell'atropina (3.3%) o all'assenza di anticolinergici (3%) (16).
- **SHOCK:** La ketamina mantiene la gittata cardiaca in pazienti sani ma deve essere usata con molta cautela in pazienti che manifestino segni di shock perché può determinare depressione cardiaca e profonda ipotensione. Infatti, nonostante in condizioni emodinamicamente stabili l'effetto inotropo negativo sul cuore è clinicamente inapparente a causa della stimolazione simpatica, nei pazienti critici, in cui le catecolamine sono deplete la somministrazione di ketamina può causare marcata ipotensione e bradicardia.
- **AUMENTO PRESSIONE INTRACRANICA:** In caso accertato o sospetto di ipertensione endocranica, masse del SNC, malformazioni cerebrali o idrocefalo l'uso della ketamina andrebbe evitato se sono disponibili alternative terapeutiche. Il blocco del reuptake degli ormoni catecolaminergici (noradrenalina, adrenalina, dopamina e serotonina) può aumentare la pressione endocranica.
- **AUMENTO PRESSIONE INTRAOCULARE:** La ketamina causa un aumento transitorio della pressione intraoculare e non ha effetti clinici sull'occhio sano mentre è controindicata in pazienti con glaucoma o in caso di trauma oculare
- **PORFIRIA E MALATTIA TIROIDEA:** Report aneddotici di incrementata risposta simpaticomimetica in pazienti con porfiria, patologia tiroidea, farmaci tiroidei,

suggeriscono di non usare la ketamina in queste situazioni, le evidenze sono tuttavia scarse.

- DIGIUNO: le evidenze sono insufficienti per raccomandare il digiuno prima della sedazione dissociativa. Non esiste un'apparente correlazione tra stato di digiuno e vomito, laringospasmo o altre complicanze. Per le sue caratteristiche protettive sulle vie aeree, la ketamina è consigliata quando il digiuno non è garantito e non possono essere usati altri sedativi.

Non sussistono controindicazioni per l'utilizzo della ketamina nelle seguenti condizioni cliniche:

- TRAUMA CRANICO: L'uso della ketamina in pazienti con trauma cranico, ventilati, si è mostrata sicura, non impattando sulla PIC. Il trauma cranico non è considerato una controindicazione.
- CONVULSIONI: la ketamina ha proprietà anticonvulsivanti e non c'è evidenza in letteratura riguardo ad un rischio aumentato in pazienti con disordini epilettici sottostanti.

MATERIALE NECESSARIO – MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE – TIPS AND TRICKS

Prima della somministrazione

L'analgo-sedazione con ketamina richiede la presenza di almeno due operatori, uno (es. Infermiere e medico) per eseguire la sedazione e monitorare il paziente durante la procedura. Non è consigliabile che lo stesso medico responsabile della sedazione esegua anche la procedura.

1) Verificare di avere a disposizione gli strumenti necessari per poter ventilare e controllare le vie aeree in caso di laringospasmo, depressione respiratoria o inalazione di vomito o saliva:

- Ambu e maschere faciali idonee al peso del paziente;
- pochettes del carrello delle emergenze suddivise per peso e dotate di Guedel, maschere faciali, waters monouso, sondini per aspirazione e sondini naso-gastrici;
- maschere laringee di misura idonea al peso del paziente;

- materiale per intubazione del carrello delle emergenze suddiviso per peso (lame monouso, lame di metallo, Magill, Guedel, tubi e guide);
- ossigeno;
- aspiratore.

2) Fornire informazioni sulla procedura di analgosedazione:

- informare il genitore o l'accompagnatore sulle caratteristiche dello stato dissociativo indotto dalla ketamina (il bambino non avvertirà dolore o stimoli esterni, non avrà ricordo dell'accaduto ma sarà in grado di respirare autonomamente e potrà fare qualche movimento involontario, non correlato allo stimolo doloroso);
- descrivere lo stato dissociativo come un'esperienza positiva, invitando il bambino a sognare cose piacevoli;
- sottolineare al bambino che durante la procedura non avvertirà dolore.

3) Collegare un pulsossimetro al paziente e se disponibile il capnografo. Il monitoraggio clinico e strumentale della funzionalità respiratoria deve avvenire fino al completo recupero dello stato di coscienza.

Somministrazione

Il farmaco deve essere somministrato solo quando il medico è pronto ad eseguire la procedura poiché l'effetto dissociativo della ketamina insorge rapidamente (dopo circa 1 minuto nella somministrazione endovenosa e dopo circa 5 minuti nella intramuscolare).

Per dosaggi endovena di ketamina <50 mg è necessario diluire il contenuto della fiala con soluzione fisiologica:

- prelevare 1 mL di ketamina 50 mg/mL con siringa da 10 mL,
- aggiungere 9 cc di soluzione fisiologica,
- somministrare al paziente la dose richiesta in bolo in 30-60 secondi.

Per dosaggi di ketamina >50 mg non è necessaria la diluizione della fiala:

- iniettare in bolo il dosaggio richiesto in 30-60 secondi con una siringa da 2,5 o 5 mL.

Per la somministrazione intramuscolo di ketamina, utilizzare la fiala da 50 mg/mL senza diluizione, mediante siringa con ago da 22G.

Per la somministrazione intranasale il farmaco non deve essere diluito. Il farmaco deve essere somministrato tramite l'utilizzo del MAD (Mucosal Atomization Device), collegato ad una siringa da insulina, in modo a garantire una adeguata nebulizzazione del principio attivo. Al momento della somministrazione, non è raccomandabile superare il volume di 0.5ml di soluzione per narice.

Durante la procedura

- La ketamina non produce rilassamento muscolare quindi è possibile che il paziente abbia dei movimenti involontari, non correlati allo stimolo doloroso; in caso di necessità il personale deve essere pronto ad immobilizzare adeguatamente il paziente e a riposizionare il capo per consentire la pervietà delle vie aeree.
- Aspirare eventuali secrezioni abbondanti o vomito in faringe anteriore per garantire la pervietà delle vie aeree.
- Monitoraggio continuo FC, FR e SatO2 tramite pulsossimetria e capnografia. Non è necessario monitorare la pressione arteriosa perché la ketamina non deprime il sistema cardiovascolare nei pazienti sani.

Durante il recupero

- Continuare il monitoraggio clinico della funzionalità respiratoria e dei parametri vitali tramite pulsossimetria fino al completo recupero.
- Durante la fase di recupero il paziente potrebbe vomitare. Si possono verificare reazioni come incubi, delirium, agitazione o aggressività, trattabili rapidamente con benzodiazepine.
- Ridurre al minimo il contatto fisico o altri elementi di disturbo sensoriale. Mantenere il paziente in un ambiente tranquillo e scarsamente illuminato.
- Avvisare i genitori di non stimolare prematuramente il bambino e di porre attenzione alla deambulazione autonoma del bambino nelle prime ore successive alla sedazione.

TIP AND TRICKS

- Incoraggiare il bambino a pensare a cose che gli piacciono prima della somministrazione accompagnando l'induzione con la presenza del genitore che lo distrae parlando o raccontando o cantando.
- La comparsa di nistagmo indica che il paziente ha raggiunto lo stato di dissociazione.
- I bambini molto ansiosi possono beneficiare della somministrazione di midazolam (0,05 mg/Kg ev o 0,5 mg/Kg IN o per os) 5-15 minuti prima dell'utilizzo della ketamina. In generale comunque le benzodiazepine non sono raccomandate come terapia profilattica routinaria da somministrare in associazione a ketamina (vedi sopra).
- Se precedente storia di vomito post operatorio, cinetosi: considerare premedicazione con ondansetron soprattutto nell'età sopra i 12 anni o se somministrazione di Ketamina IM.
- Preavvisare il genitore dei possibili effetti comportamentali che il bambino potrà presentare al risveglio dalla sedazione quali disturbi visivi, sensitivi, allucinazioni, pianto, agitazione, delirio, in modo che il genitore stesso non si spaventi. Chiarire che tali sintomi sono comuni, transitori, a risoluzione spontanea e che se necessario si possono somministrare dei farmaci per alleviarli.
- Cercare di evitare contemporaneamente alla ketamina la somministrazione di altri farmaci sedativi che aumentano il rischio di vomito come il fentanyl o l'inalazione di protossido di azoto.

- Somministrare la dose a seconda dell'obiettivo: 0.2-0.3mg/kg per un effetto analgesico; 0.8-2mg/kg per un effetto sedativo. Cercare di evitare dosi intermedie, inutilmente alte per l'analgesia e troppo basse per un effetto dissociativo soddisfacente.
- In caso di somministrazione IN è sempre preferibile utilizzare atomizzatori e comunque, volumi di farmaco superiori a 0.5 ml per narice possono causare una "perdita" di farmaco in faringe.

Per quanto i riflessi protettivi delle vie aeree siano conservati, in caso di eccessiva salivazione, posizionare il paziente in posizione laterale di sicurezza per far defluire la saliva verso l'esterno ed aspirare al bisogno il cavo orale senza stimolare l'ipofaringe.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Anis NA, et al. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol.* 1983;79:565-75.
- 2) Jonkman K, et al. Ketamine for pain. *F1000Res.* 2017;6. pii:F1000 Faculty Rev-1711.
- 3) Green SM, et al. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med.* 2011 May;57(5):449-61
- 4) Bhatt JAMA ped 2017. Risk Factors for Adverse Events in Emergency Department Procedural Sedation for Children. *JAMA Pediatr.* 2017 Oct 1;171(10):957-964
- 5) Di Mascio A, et al. Use of ketamine by paediatricians in Italian paediatric emergency departments: a missed opportunity? *Eur J Pediatr.* 2019 Apr;178(4):587-591
- 6) " Clinical practice guidelines; the Royal Children's Hospital Melbourne " : Ketamine use for procedural sedation (06/2019)

- 7) Kowalski JM, et al. A Novel Agent for Management of Agitated Delirium: a case series of Ketamine utilization in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care.* 2017;33:e58-e62
- 8) Poonai N, et al. Intranasal Ketamine for procedural sedation and analgesia in children: A systematic review. *PloS One.* 2017;12:e0173253.
- 9) Yang F, et al. Analysis of 17948 pediatric patients undergoing procedural sedation with a combination of intranasal dexmedetomidine and ketamine. *Paediatr Anaesth.* 2019;29:85-91.
- 10) Frey TM, et al. Effect of Intranasal Ketamine vs Fentanyl on Pain Reduction for Extremity Injuries in Children: THE PRIME Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatr.* 2019;173:140-146.
- 11) Quinn K, et al. Analgesic Efficacy of Intranasal Ketamine versus intranasal fentanyl for moderate to severe pain in children: A prospective, randomized, double-blind study. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37:250-254.
- 12) Chinta SS, et al. Rapid administration technique of ketamine for pediatric forearm fracture reduction: a dose-finding study.
- 13) Chinta SS, et al. Rapid Administration of ketamine for Abscess Drainage in Children-A dose Finding study. *Pediatr Emerg Care.* 2020;36:e671-e676.
- 14) Langston W, et al. Effect of ondansetron on the incidence of vomiting associated with ketamine sedation in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2008 Jul;52(1):30-4.
- 15) Nejadi A, et al. Does intramuscular ondansetron have an effect on intramuscular ketamine-associated vomiting in children? A prospective, randomized, double blind, controlled study. *Am J Emerg Med.* 2020;38:1301-1304.
- 16) Green S, et al. Anticholinergics and ketamine sedation in children: a secondary analysis of atropine versus glycopyrrolate. *Acad Emerg Med.* 2010 Feb;17(2):157-62.