

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Direttore: Prof. Eugenio Baraldi

U.O.S.D. di TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA

Responsabile: Dott.ssa Angela Amigoni

TESI DI LAUREA

**Sicurezza dell'utilizzo della Ketamina come analgesedativo in  
infusione prolungata: analisi dei pazienti ricoverati in Terapia  
Intensiva Pediatrica negli ultimi cinque anni**

Relatore: Ch.mo Prof. Giorgio Perilongo

Correlatore: Dott.ssa Angela Amigoni

Dott.ssa Mara Cananzi

Laureanda: Valentina Tasco

Anno Accademico 2022/2023



# INDICE

<b>RIASSUNTO</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1. Dolore e sedazione nel paziente critico pediatrico</b> .....	<b>5</b>
1.1.1. Il dolore e i meccanismi della trasmissione dolorifica.....	5
1.1.2. La sedazione farmacologica .....	7
<b>1.2 Il paziente ricoverato in Terapia Intensiva Pediatrica</b> .....	<b>8</b>
1.2.1 L'importanza di un'adeguata analgesia.....	8
1.2.2 L'importanza di un'adeguata sedazione .....	10
1.2.3 Variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nel neonato e nel bambino .....	11
1.2.4 Variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nel paziente critico .....	13
<b>1.3 La valutazione dell'analgo-sedazione</b> .....	<b>16</b>
1.3.1 Scale di autovalutazione .....	17
1.3.2 Scale osservazionali .....	19
1.3.3 Scale osservazionali nel bambino con disabilità cognitiva .....	21
<b>1.4 La valutazione del livello di sedazione</b> .....	<b>21</b>
1.4.1 La COMFORT scale.....	22
1.4.2 La COMFORT-Behavior Scale .....	23
1.4.3 La State Behavioural Scale.....	23
1.4.4 Il Bispectral Index (BIS) .....	24
1.4.5 Il SedLine .....	25
<b>1.5 Strategie di analgo-sedazione in Terapia Intensiva Pediatrica</b> .....	<b>26</b>
1.5.1 Farmaci analgesici .....	28
Morfina .....	29
Derivati sintetici fenilpiperidinici.....	30
1.5.2 Farmaci sedativi.....	33
Alfa2-agonisti .....	34
Benzodiazepine .....	37

Propofol .....	41
Barbiturici .....	42
<b>1.6 La Ketamina .....</b>	<b>43</b>
1.6.1 Sintesi e caratteristiche chimiche .....	44
1.6.2 Profilo farmacodinamico .....	44
1.6.3 Profilo farmacocinetico.....	46
1.6.4 Effetti farmacologici della Ketamina .....	48
1.6.5 Utilizzo della Ketamina in Terapia Intensiva Pediatrica.....	52
<b>1.7 Effetti avversi della Ketamina .....</b>	<b>56</b>
<b>2 OBIETTIVI DELLO STUDIO .....</b>	<b>59</b>
<b>3 MATERIALI E METODI.....</b>	<b>61</b>
3.1 Disegno, setting e periodo dello studio .....	61
3.2 Popolazione .....	61
3.3 Procedura sperimentale e svolgimento dello studio .....	61
3.4 Misure di outcome .....	63
3.5 Analisi statistica .....	64
<b>4 RISULTATI.....</b>	<b>67</b>
4.1 Caratteristiche della popolazione .....	67
4.2 Caratteristiche dell'infusione di Ketamina .....	69
4.3 Caratteristiche dell'analgo-sedazione associata.....	69
4.4 Effetti avversi associati all'infusione di Ketamina .....	69
4.5 Epatotossicità associata all'infusione di Ketamina.....	74
<b>5 DISCUSSIONE.....</b>	<b>81</b>
<b>6 CONCLUSIONI .....</b>	<b>89</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>91</b>

## RIASSUNTO

**Introduzione** L'analgesia e la sedazione sono aspetti fondamentali della gestione del paziente pediatrico ricoverato in Terapia Intensiva. Una delle sfide maggiori per i clinici è quella di raggiungere livelli ottimali di analgosedazione limitando il più possibile l'insorgenza di tossicità ad essa correlata. Negli ultimi anni sono stati compiuti numerosi sforzi volti a trovare la medicazione ideale, con i minori effetti collaterali, che non abbia un impatto negativo sul sistema respiratorio e cardiovascolare. In questo contesto, le proprietà peculiari della Ketamina la rendono un farmaco interessante per l'analgosedazione in Terapia Intensiva Pediatrica (TIPed). Tuttavia, gli studi sulla sicurezza nell'utilizzo come adiuvante nell'analgosedazione prolungata del paziente pediatrico sono limitati.

**Scopo dello studio** L'obiettivo primario dello studio è valutare la sicurezza dell'utilizzo di Ketamina come analgo-sedativo in infusione prolungata nel paziente ricoverato in Terapia Intensiva Pediatrica, andando ad analizzare gli effetti avversi manifestatisi durante la sua infusione.

L'obiettivo secondario è quello di descrivere l'epatotossicità e le caratteristiche della popolazione che, all'interno dello studio, ha riportato questo effetto avverso.

**Materiali e metodi** Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico. I dati sono stati raccolti nel reparto di Terapia Intensiva Pediatrica dell'Azienda Ospedale Università Padova. Sono stati inclusi i pazienti di età inferiore ai 18 anni ricoverati in Terapia Intensiva Pediatrica trattati con un'infusione continua di Ketamina di almeno 7 giorni. Sono stati valutati dati demografici, clinici e di sicurezza. La sicurezza è stata valutata considerando l'insorgenza di effetti avversi correlati all'infusione di Ketamina e lo sviluppo di epatotossicità sulla base dell'aumento dei livelli di GGT e bilirubina durante la sua infusione, utilizzando uno score validato del National Cancer Institute, il CTCAE v5.0.

**Risultati** Sono stati inclusi nello studio 62 pazienti (età mediana 15 mesi, range interquartile RIQ 5-53). Sono state utilizzate dosi mediane di 30 µg/kg/min (RIQ 19-40) e l'infusione è stata protratta per una mediana di 288 ore (RIQ 222-432).

In 32/62 pazienti (52%) si sono verificati eventi avversi durante l'infusione, cioè ipertono assiale (n=4), distonia/discinesie (n=1), ipertensione arteriosa sistemica (n=15), tachicardia (n=10), scialorrea (n=17), eritema (n=2), nausea e/o vomito (n=6), laringospasmo (n=2), agitazione (n=9), delirium (n=4).

Nel complesso, i pazienti che hanno sperimentato eventi avversi hanno ricevuto un'infusione di Ketamina significativamente più lunga ( $p=0.003$ ) con dose media ( $p<0.001$ ), massima ( $p=0.012$ ) e totale ( $p<0.001$ ) maggiore; infine, la comparsa di eventi avversi è risultata associata più frequentemente alla concomitante presenza di Propofol ( $p=0.021$ ). L'aumento della durata d'infusione del farmaco concorre al loro sviluppo fino ad un plateau, oltre il quale chi ha già manifestato eventi avversi non ne manifesterà di ulteriori.

Quarantanove pazienti su 58 (84%, di 4 pazienti non è stato possibile reperire i dati necessari) hanno sviluppato epatotossicità, con GGT massima mediana di 447 IU/L (RIQ 154-855,  $p<0.001$ ). Ventotto pazienti (48%) hanno sviluppato una tossicità clinicamente rilevante di almeno grado 3 (severa). La comparsa di epatotossicità è risultata associata ad una maggior durata d'infusione di Ketamina ( $p=0.007$ ) mentre la differenza tra i gradi di epatotossicità è influenzata significativamente dalla dose media ( $p=0.02$ ) e dalla dose totale ( $p=0.026$ ).

**Conclusioni** I risultati del nostro studio suggeriscono un'associazione tra i dosaggi somministrati, la durata e lo sviluppo di effetti avversi anche epatici.

Per il possibile manifestarsi di epatotossicità, è pertanto indicato uno stretto monitoraggio, in particolare della funzione epatica, nei pazienti con infusioni prolungate, minimizzando per quanto possibile i dosaggi. Serviranno studi più ampi e con gruppo di controllo per valutare l'impatto clinico di questi dati e l'eventuale esistenza di dosaggi soglia.

## ABSTRACT

**Introduction** Sedation and pain control are key aspects of pediatric patient management in intensive care units. One of the biggest challenges for a physician is to achieve the optimal level of analgo-sedation without incurring on toxicity due to its excess. In the last years, a lot of efforts have been spent to find the ideal medication, the one with minor adverse effects, without negatively impacting on the respiratory or cardiovascular system. In this scenario, Ketamine's peculiar properties make it an attractive drug for the analgo-sedation in Pediatric Intensive Care Unit (PICU). Unfortunately, prospective studies on its safety as an adjuvant for the analgo-sedation in the pediatric population are lacking.

**Aim of the study** The primary objective of the study is to evaluate the safety of Ketamine as an adjuvant to analgo-sedation in continuous infusion in pediatric patients, by evaluating adverse effects related to ketamine.

The secondary objective is to describe the hepatotoxicity and the characteristics of the population that, within the study, reported this adverse effect.

**Materials and methods** It is a monocentric retrospective observational study, performed in the Pediatric Intensive Care Unit of Padova University Hospital, Italy. Patients under the age of 18, admitted to the PICU and treated with ketamine continuous infusion for 7 days or longer have been recruited. Demographic and clinical data and safety variables have been evaluated. Safety was evaluated considering the adverse effects of ketamine and the presence of hepatotoxicity due to elevated levels of GGT and bilirubin during its infusion. A validated score from the National Cancer Institute, the CTCAE v5.0, was used.

**Results** Sixty-two patients (median age 15 months, range 5-53) were included in the study. Average median doses of 30 µg/kg/min (RIQ 19-40) were used and the infusion was continued for a median of 288 hours (RIQ 222-432).

In 32/62 patients (52%) adverse events occurred during the infusion, i.e. axial hypertonicity (n=4), dystonia/dyskinesias (n=1), systemic arterial hypertension (n=15), tachycardia (n= 10), drooling (n=17), erythema (n=2), nausea and/or vomiting (n=6), laryngospasm (n=2), agitation (n=9), delirium (n=4).

Overall, patients who experienced adverse events received a significantly longer ( $p=0.003$ ) ketamine infusion with higher mean ( $p<0.001$ ), maximum ( $p=0.012$ ), and total ( $p<0.001$ ) dose; finally, the occurrence of adverse events was more frequently associated with the concomitant infusion of Propofol ( $p=0.021$ ). The increase in the duration of the drug infusion contributes to their development up to a plateau, beyond which those who have already experienced adverse events will not experience further ones.

Forty-nine out of 58 patients (84%, it was not possible to find the necessary data of 4 patients) developed hepatotoxicity, with a median maximum GGT of 447 IU/L (RIQ 154-855,  $p<0.001$ ). Twenty-eight patients (48%) developed clinically relevant toxicity of at least grade 3 (severe). The appearance of hepatotoxicity was associated with a longer duration of ketamine infusion ( $p=0.007$ ) while the difference between the degrees of hepatotoxicity was significantly influenced by the mean dose ( $p=0.02$ ) and by the total dose ( $p=0.026$ ).

**Conclusions** The results of our study suggest a correlation between the administered dosages, the duration and the development of adverse effects and hepatotoxicity.

Close monitoring of liver function is therefore indicated, especially in patients with prolonged infusions, minimizing dosages as much as possible. Larger studies with control groups are needed to evaluate the clinical impact of these data and the threshold dosages.

## 1. INTRODUZIONE

### 1.1. Dolore e sedazione nel paziente critico pediatrico

La valutazione e il controllo del dolore sono componenti essenziali per chi si occupa di Terapia Intensiva Pediatrica. (1)

#### 1.1.1. Il dolore e i meccanismi della trasmissione dolorifica

L'associazione Internazionale per lo Studio del Dolore (IASP) definiva il dolore come "un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole, associata ad un danno reale o potenziale del tessuto oppure descritta in termini di tale danno". Nel 2018 la IASP istituì una Task Force multinazionale, formata da 14 membri con esperienza clinica e scientifica correlata al dolore, per rivalutare l'allora attuale definizione di dolore. Attualmente, la IASP definisce il dolore come "un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata, o che sembri associata, ad un danno reale o potenziale del tessuto". (2)

La definizione della IASP evita di legare il termine dolore allo stimolo dolorifico; il dolore, infatti, è determinato da diverse componenti:

- Sensoriale/discriminativa: riguarda la trasmissione nervosa dello stimolo dolorifico;
- Affettiva: si riferisce all'aspetto emozionale correlato all'esperienza dolorifica;
- Cognitiva: fa riferimento al modo di processare il dolore. (3)

Il dolore fisiologico causato da danno tissutale è solo uno dei tipi di dolore; esistono anche il dolore infiammatorio associato all'infiammazione, il dolore neuropatico derivato da infiammazione o danno neuronale e il danno viscerale causato da distensione, contrazione o infiammazione degli organi solidi.

Lo stimolo dolorifico si può tradurre in:

- Iperalgesia primaria, localizzata in un'area tissutale specifica;
- Iperalgesia secondaria, localizzata in un'area distante dal sito danneggiato o infiammato. (4)

Esistono tre categorie di dolore: nocicettivo, neuropatico e nociplastico.

Il *dolore nocicettivo* è causato da stimoli che minacciano o derivano da un danno tissutale ed è associato a diverse condizioni muscolo-scheletriche e viscerali che includono infiammazione, ischemia, infezione e danno meccanico/compressivo.

Il *dolore neuropatico*, invece, è il risultato di un danno neuronale che comporta cambiamenti deleteri, spesso in senso *gain of function*, sia a livello dei neuroni danneggiati, che lungo le vie nocicettive e modulatorie discendenti del Sistema Nervoso Centrale.

Infine, il dolore *nociplastico* è definito dalla IASP come dolore che deriva da alterata nocicezione, senza evidenze di danno tissutale che possa aver attivato i nocicettori periferici e senza evidenze di malattie o lesioni causanti il dolore. Si tratta di un termine coniato appositamente per quei pazienti con dolore non completamente descritto da un danno tissutale o da un danno neuronale. (5,6)

Il dolore può anche essere classificato in base alla durata in:

- Acuto: rappresenta la fase iniziale della cascata nocicettiva scatenata dal danno tissutale e, generalmente, regredisce in poche settimane;
- Prolungato: primariamente causato da una malattia ben definita (es. peritonite) o da una terapia (es. ventilazione meccanica, inserimento di tubi e drenaggi), con un esordio chiaro e un endpoint prevedibile che consiste in una risoluzione completa entro tre mesi. (7)

Lo stimolo nocicettivo è condotto dalla periferia al sistema nervoso centrale tramite due tipi principali di fibre: le fibre A $\delta$  e le fibre C. Si tratta di fibre nervose afferenti primitive, i cui corpi cellulari risiedono nei gangli delle radici dorsali o nei gangli trigeminali e che terminano a livello delle corna posteriori del midollo spinale; a questo livello avviene la sinapsi con i secondi neuroni sensitivi, con cui interagiscono anche gli interneuroni eccitatori e inibitori e le fibre inibitorie del tratto discendente.

I secondi neuroni sensitivi ascendono verso il talamo attraverso il tratto spino-talamico, per poi raggiungere la corteccia somatosensoriale primaria e secondaria, l'insula, la corteccia cingolata anteriore e la corteccia prefrontale. (8)

Non esiste una corteccia primaria dedicata al dolore: gli stimoli nocicettivi evocano pattern di attività diffusi a varie aree cerebrali, sia primarie che secondarie.

Le vie coinvolte nella nocicezione maturano secondo tempistiche differenti: le afferenze talamocorticali raggiungono la superficie della corteccia sensoriale e associativa tra la 20esima e la 22esima settimana di gestazione e raggiungono la corteccia tra la 23esima e la 26esima, mentre le vie discendenti inibitorie raggiungono la maturità intorno alla 37esima settimana di gestazione. (9,10)

### **1.1.2. La sedazione farmacologica**

La sedazione è definita come una depressione dello stato di coscienza indotta farmacologicamente; esistono diversi livelli di profondità della sedazione, modulabili tramite modifiche al dosaggio dei farmaci sedativi utilizzati.

I livelli di analgesedazione che possono essere identificati sono:

- Sedazione lieve o ansiolisi: a questo livello di sedazione il paziente mantiene la capacità di rispondere normalmente alla stimolazione verbale, le vie aeree non risultano compromesse così come la ventilazione spontanea e la funzionalità cardiovascolare;
- Sedazione moderata o sedazione cosciente: il paziente presenta una depressione dello stato di coscienza durante il quale risponde appropriatamente a stimoli verbali, spontaneamente o solo se accompagnati da leggeri stimoli tattili. Le vie aeree non risultano compromesse, così come la ventilazione spontanea. La funzionalità cardiovascolare è solitamente conservata;
- Sedazione profonda: si configura come una depressione della coscienza indotta da farmaci in cui il paziente non può essere facilmente risvegliato ma risponde a stimoli dolorosi o ripetuti. La capacità di ventilazione spontanea può essere compromessa e il paziente può necessitare di

assistenza nel mantenere la pervietà delle vie aeree. La funzionalità cardiovascolare è solitamente conservata;

- Anestesia generale: a questo livello di sedazione il paziente non è risvegliabile, nemmeno in seguito a stimoli dolorosi. La capacità di mantenere la funzione di ventilazione spontanea è compromessa e il paziente necessita spesso di ventilazione a pressione positiva, anche per la depressione della funzionalità neuromuscolare indotta dai farmaci. La funzionalità cardiovascolare può essere compromessa. (11)

## **1.2 Il paziente ricoverato in Terapia Intensiva Pediatrica**

I pazienti pediatrici critici richiedono spesso procedure mediche complesse, test invasivi e monitoraggi che tendono ad essere dolorosi, rendendo quindi necessaria la somministrazione di analgesici e sedativi al fine di ridurre la risposta allo stress. I farmaci analgesici vengono usati allo scopo di raggiungere un adeguato controllo del dolore mentre i sedativi facilitano la ventilazione meccanica, prevengono l'estubazione accidentale e minimizzano lo sconforto del paziente. (12)

Lo scopo dell'analgosedazione è di ridurre il dolore, l'agitazione, l'ansia, indurre amnesia, ottimizzare il comfort del paziente e dare supporto alla ventilazione meccanica anche se, raggiungere la combinazione ideale di analgosedazione, in una popolazione molto variabile per quanto riguarda l'età, le dimensioni, lo stadio dello sviluppo e la complessità medica, può essere molto complesso. (13,14)

### **1.2.1 L'importanza di un'adeguata analgesia**

Un controllo efficace del dolore acuto, cronico e procedurale è fondamentale in un reparto di terapia intensiva pediatrica; infatti, il ripetersi di eventi dolorosi può andare ad impattare sul corretto sviluppo neuronale del neonato. (15)

Lo scopo della terapia antalgica è quello di ridurre la risposta fisiologica allo stress, fornire comfort al paziente e minimizzare gli affetti avversi associati agli agenti analgesici, quali depressione respiratoria, rischio di dipendenza, instabilità emodinamica e danno d'organo irreversibile. (14)

Le procedure dolorose, che molto spesso sono procedure fondamentali alla diagnosi e/o al trattamento, sono un'importante fonte di stress per il paziente pediatrico.

La percezione del dolore deriva da un insieme di componenti cognitive, emozionali e sociali che influenzano come uno stimolo nocicettivo venga interpretato; se un bambino prova dolore durante una procedura, questo può creare ansia e paura che andranno a ripercuotersi sulle procedure successive, rendendo addirittura inadeguato l'effetto dell'analgesia. (16)

Il dolore evoca una "stress response" caratterizzata da tachicardia, aumento del consumo miocardico di ossigeno, ipercoagulabilità, immunodepressione e catabolismo persistente (la risposta neuroendocrina allo stress doloroso è caratterizzata da un aumento degli ormoni catabolizzanti). (17)

Un'analgesia non adeguata può portare a ritardi nel recupero post-operatorio, ad esempio nella ripresa della deambulazione e dell'alimentazione per via orale, risultando in molti casi in un aumento del rischio di dolore post-chirurgico cronico. (18)

Diversi studi hanno dimostrato che il dolore nei pazienti pediatrici è comune ma spesso sottovalutato e non trattato adeguatamente; un gruppo particolarmente vulnerabile è quello composto da neonati e lattanti, per i quali un'esposizione a forte dolore può avere effetti negativi a lungo termine che includono un aumento delle morbidità (ad esempio emorragia intraventricolare) e della mortalità.

L'esposizione a dolore in neonati prematuri comporta una percezione del dolore riferita come aumentata all'autovalutazione e un ridotto sviluppo delle funzioni cognitive e motorie, oltre che ad un maggior rischio di sviluppare problemi una volta raggiunta l'età adulta.

Anche il dolore causato da procedure quali vaccinazioni, prelievi del sangue, iniezioni e accessi venosi possono portare a conseguenze a lungo termine che includono paura degli aghi, ansia procedurale, iperalgesia e comportamenti di evitamento nei confronti delle cure sanitarie, risultando anche in questo caso in un aumento della morbidità e mortalità. (19)

### 1.2.2 L'importanza di un'adeguata sedazione

Le principali indicazioni alla sedazione sono: la ventilazione meccanica, l'induzione del sonno e dell'amnesia, il controllo dell'agitazione, la necessità di ridurre il consumo di ossigeno, la prevenzione dell'estubazione accidentale; l'obiettivo che ci si prefigge in tutti i casi è una riduzione dello stress. (20)

L'ansia e la paura provata dai bambini durante il ricovero in terapia intensiva sono dovute a fattori come la separazione dai genitori, il dover essere sottoposti a procedure invasive, la ventilazione meccanica, l'interruzione del normale ritmo sonno-veglia e la non familiarità dell'ambiente e dei macchinari. In questi casi, l'intervento farmacologico può essere necessario per ridurre lo stress del bambino. (21)

Un ridotto livello di sedazione aumenta il rischio del paziente di provare stress sia fisico che psicologico, favorendo lo sviluppo di conseguenze a lungo termine anche significative. Di contro, una sedazione eccessiva aumenta il rischio del paziente di necessitare di supporto ventilatorio, di prolungare la permanenza in terapia intensiva e favorisce lo sviluppo di effetti indesiderati nei confronti degli agenti analgo-sedativi somministrati.

Entrambe le situazioni pongono il paziente in una situazione di aumentato rischio di sviluppare complicanze tipiche dei reparti di terapia intensiva pediatrica, quali delirium, astinenza, astenia e atrofia neuromuscolare. (14)

I sedativi devono essere attentamente adattati alle necessità individuali di ogni singolo paziente: i pazienti critici, infatti, presentano spesso imprevedibili variazioni del volume di distribuzione e clearance dei farmaci dovute ad esempio a disfunzione d'organo, anemia, ipovolemia, perdita proteica e deficit nutritivo.

La sedazione è considerata fondamentale per far sì che il paziente tolleri la ventilazione meccanica, anche se le tecniche più moderne di ventilazione parziale permettono di sfruttare la capacità di respirazione spontanea del paziente e necessitano quindi di un livello di sedazione minore, soprattutto dopo un primo periodo di adattamento.

Esistono comunque delle indicazioni ad un livello più profondo di sedazione, come in caso di ipertensione endocranica, scarsa compliance ai classici sistemi di

ventilazione, deterioramento critico dell'ossigenazione polmonare, tetano, iperpiressia. (17)

Secondo una review di Vet et al., tra tutti gli studi in pazienti pediatrici, il livello di sedazione ottimale era stato raggiunto nel 57.6% dei pazienti, il 10.8% risultava insufficientemente sedato mentre il 31.8% eccessivamente sedato. (22)

### **1.2.3 Variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nel neonato e nel bambino**

Durante l'infanzia avvengono numerosi cambiamenti fisiologici che possono impattare sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica di un composto. Per questo motivo i pazienti pediatrici sono divisi in diverse classi di età, ognuna considerata a sé stante:

- Neonati (0-28 giorni);
- Lattanti (28 giorni – 12 mesi);
- Bambini (2 – 10 anni);
- Adolescenti (10-18 anni).

La conoscenza delle differenze nella farmacocinetica permette di assicurare una terapia efficace in quanto un dosaggio sbagliato, soprattutto in un lattante, potrebbe portare allo sviluppo di effetti avversi catastrofici.

Per quanto riguarda l'*assorbimento*, è stato dimostrato che il tempo di transito intestinale è minore in bambini più piccoli, il che potrebbe influenzare la quantità di farmaco assorbita, specialmente nel caso di farmaci poco solubili. Anche il pH gastrico, neutro alla nascita, necessita di almeno due anni per raggiungere livelli comparabili con quelli di un individuo adulto. La permeabilità intestinale è maggiore alla nascita, specialmente nel caso di bambini nati pretermine, e subisce una graduale riduzione durante le prime settimane di vita, raggiungendo la maturità intorno ai quattro mesi di vita. I lattanti sono anche esposti ad un maggior rischio di metaemoglobinemia in caso di somministrazione topica di analgesici (es. Fentanyl transdermico), a causa di uno strato corneo assottigliato e di un rapporto superficie/volume maggiore.

La *distribuzione* dipende invece dalla composizione corporea; i farmaci lipofili hanno un volume di distribuzione minore quando usati nei neonati rispetto che nei bambini più grandi, mentre i farmaci idrofili hanno un volume di distribuzione maggiore. Questo perché i neonati hanno una maggiore percentuale di liquido extracellulare e una minor percentuale di tessuto adiposo. (23)

Anche il legame alle proteine plasmatiche è influenzato dall'età; infatti, i livelli proteici dell'adulto sono raggiunti dopo il primo anno di vita. In particolare, sembra essere influenzato soprattutto per quei farmaci che presentano un alto tasso di legame alle proteine (>95%).

Il cambiamento della flora batterica intestinale a cui si assiste con l'aumentare dell'età può influenzare il *metabolismo* intestinale, andando a ridurre la biodisponibilità e l'effetto farmacologico di numerosi farmaci. Inoltre, la circolazione portale può essere maggiore, andando a favorire l'effetto di primo passaggio, inducendo la necessità di aumentare la dose o di ridurre gli intervalli di somministrazione dei farmaci.

L'*eliminazione* dei farmaci e dei loro metaboliti avviene in gran parte a livello renale; quindi, è necessario tenere in considerazione il fatto che la GFR raggiunga i valori dell'adulto solo alla fine del primo anno di vita. I neonati pretermine sviluppano la funzione di escrezione renale molto più lentamente rispetto ai neonati nati a termine. (24,25)

Alterazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche sono presenti anche nel bambino obeso e nel bambino sottopeso.

Il paziente obeso presenta un volume di distribuzione maggiore per i farmaci lipofili e un'aumentata velocità di filtrazione glomerulare. A causa del maggior volume di distribuzione, i farmaci lipofili (es. Fentanyl) potrebbero necessitare di una dose di carico maggiore per raggiungere il livello di sedazione desiderato; inoltre, i farmaci lipofili potrebbero presentare un'emivita maggiore ed è quindi consigliabile ridurre le dosi di mantenimento ed effettuare la titolazione del farmaco per evitare l'*oversedation*.

Per quanto riguarda il paziente sottopeso, invece, sono stati condotti studi sull'adulto, ma non sul bambino. Heiskanen et al. hanno notato come, nel paziente

adulto neoplastico cachettico, l'assorbimento transdermico di Fentanyl fosse ridotto, attribuendo questa variazione ad alterazioni nella permeabilità cutanea associate alla cachessia. (26)

#### **1.2.4 Variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nel paziente critico**

Il paziente critico presenta una serie di alterazioni fisiopatologiche che influenzano la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci e dei loro metaboliti. In particolare, la distribuzione può essere alterata da cambiamenti della concentrazione delle proteine, del pH, della permeabilità dei capillari, mentre l'eliminazione può essere influenzata da patologie che determinano disfunzione d'organo.

Nel paziente critico, anche l'uso di interventi salvavita, come l'Ossigenazione Extracorporea a Membrana (ECMO) o la Terapia Sostitutiva Renale Continua (CRRT), può profondamente alterare l'equilibrio fisiologico dell'organismo.

- Alterazioni del legame proteico: nel paziente critico sia la sintesi che l'affinità di legame dell'albumina e dell'alfa1-glicoproteina, le principali proteine di legame plasmatiche, possono subire delle variazioni. Questo può determinare un cambiamento nella farmacocinetica di farmaci prevalentemente legati a proteine, risultando in un aumento della frazione libera del farmaco;
- Alterazioni del pH: frequenti cambiamenti del pH sono tipici del paziente critico, come risultato di insufficienza respiratoria o renale, stato di shock, ipoperfusione tissutale e patologie metaboliche primitive. Anche il pH di un singolo compartimento corporeo (es. stomaco) può risultare alterato secondariamente a trattamenti o al riempimento volemico, andando a sua volta ad influenzare il metabolismo dei farmaci somministrati;
- Scambio di fluidi: infiammazione, infezione, sepsi, cirrosi epatica, insufficienza renale, scompenso cardiaco congestizio sono tutte condizioni associate ad un aumento della permeabilità capillare, in seguito a danno diretto o come conseguenza dell'attivazione della risposta infiammatoria.

Anche l'aumento della pressione idrostatica intravascolare e la riduzione della pressione oncotica secondaria a ipoproteinemia sono frequentemente presenti nel paziente critico pediatrico, risultando in un *fluid overload*. L'insieme di questi meccanismi porta ad uno shift dei fluidi dallo spazio intravascolare al compartimento extravascolare e interstiziale, a cui seguono manifestazioni come ascite, versamento pleurico, edema, che non sono altro che spazi in cui i farmaci idrofili si possono depositare andando ad alterare la loro distribuzione;

- Disfunzione renale: l'Acute Kidney Injury (AKI), caratterizzata da un rapido declino della funzione renale, è una comorbidità frequente nel paziente critico. Alterazioni della funzione renale possono influenzare la farmacocinetica dei farmaci in quanto, a loro volta, possono alterare meccanismi come la clearance renale, il pH, l'attività enzimatica, il contenuto corporeo di acqua. A causa di alcune patologie, come la sepsi, le ustioni e il trauma cranico, si può assistere ad un aumento della clearance renale, mentre in caso di insufficienza renale acuta possono esserci ritenzione idrica e acidosi metabolica che influenzano la frazione di farmaco ionizzata e la sua distribuzione tissutale;
- Disfunzione epatica: include l'insufficienza epatica acuta, l'epatite virale, l'epatite metabolica e la cirrosi. Anche se forme modeste di disfunzione epatica possono essere ben tollerate, l'insufficienza epatica acuta è rara ma potenzialmente mortale, in quanto comporta importanti alterazioni fisiologiche che influenzano la distribuzione tissutale, tra cui coagulopatia, disfunzione renale e ipoglicemia. La disfunzione epatica può portare a cambiamenti del flusso sanguigno epatico, dell'attività enzimatica, del trasporto epatico dei farmaci e del loro legame a proteine plasmatiche, risultando in alterazioni del metabolismo farmacologico e ascite;
- Alterazioni del metabolismo epatico: possono occorrere anche in assenza di insufficienza epatica. I mediatori infiammatori rilasciati in diverse condizioni metaboliche possono ridurre il metabolismo mediato dal citocromo P450 oppure ridurre in modo diretto l'efficacia del farmaco

somministrato. Il metabolismo dei farmaci ad alta estrazione epatica risente in larga misura anche delle variazioni del flusso sanguigno epatico, secondarie ad esempio a patologie cardiovascolari;

- Patologie cardiovascolari: sia difetti congeniti che acquisiti possono portare a disfunzione cardiaca e scompenso cardiaco congestizio, entrambe condizioni che richiedono il ricovero in Terapia Intensiva Pediatrica. Lo scompenso cardiaco determina alterazioni dell'output cardiaco e dell'apporto sanguigno agli organi deputati al metabolismo dei farmaci (fegato, reni), risultando in una riduzione della loro clearance. Lo scompenso inoltre è associato ad aumento dei fluidi corporei, edema e aumento dell'alfa1-glicoproteina, tutti fattori che contribuiscono ad alterare il volume di distribuzione dei farmaci. L'assorbimento intestinale dei farmaci somministrati per via orale può invece essere influenzato da congestione venosa addominale;
- ECMO: si tratta di un supporto vitale in pazienti critici con patologie respiratorie e cardiologiche (es. polmonite, sepsi, cardiopatia congenita, anomalie polmonari). L'ECMO funziona da bypass cardiopolmonare, in cui il sangue viene prelevato dal sistema venoso del paziente, pompato all'interno dell'ossigenatore presente nel circuito e reimpresso nel circolo arterioso o venoso. Diversi studi hanno dimostrato come l'uso dell'ECMO in pazienti critici possa alterare la distribuzione di diversi farmaci (es. antibiotici, analgesici, anticonvulsivanti e sedativi). Il volume di distribuzione può risultare aumentato a causa del volume aggiunto dall'ECMO e i farmaci lipofili possono essere assorbiti dal circuito; inoltre, insufficienza renale ed epatica sono complicanze frequenti nei pazienti supportati dall'ECMO;
- CRRT: è una terapia indicata in pazienti con AKI severo caratterizzato da aumento del volume dei fluidi corporei, squilibrio degli elettroliti o accumulo di tossine e metaboliti tossici. Si tratta di una forma di trattamento renale sostitutivo continuo e, proprio per il suo uso continuo, è tipicamente meglio tollerato dai pazienti critici rispetto alle altre forme di

trattamento sostitutivo. Per le caratteristiche intrinseche del trattamento, i farmaci a basso legame proteico tendono però ad essere rimossi più velocemente, così come i farmaci a basso volume di distribuzione, concentrati prevalentemente nel plasma. (27,28)

### **1.3 La valutazione dell'analgosedazione**

Una valutazione regolare ed accurata del dolore è essenziale, oltre che per stabilirne la presenza, anche per monitorare l'efficacia delle procedure messe in atto per prevenirlo.

Il monitoraggio regolare del dolore, del delirium e dell'astinenza, è una componente fondamentale nel trattamento del paziente pediatrico ricoverato in Terapia Intensiva. Negli ultimi anni sono state implementate numerose scale per il monitoraggio dell'analgosedazione. (15)

Secondo uno studio di Amigoni et al., nel 2010 il monitoraggio dell'analgosedazione veniva effettuato nel 75% delle unità di Terapia Intensiva Pediatrica; nella maggior parte di queste (37.3%), la valutazione veniva effettuata tramite la Comfort Scale, spesso in associazione con la Ramsey Scale, mentre il 16.6% utilizzava metodi alternativi (es. Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale, GOSH Scale, FLACC, CRIES, State Behavioural Scale). Una Terapia Intensiva usava solo il Bispectral Index (BIS), un'altra una scala sperimentalmente non validata. Nel complesso, solo il 50% delle Terapie Intensive incluse nello studio monitorava regolarmente il livello di analgosedazione. (29)

Nel 2013, la Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica Italiana (SARNePI) ha pubblicato le raccomandazioni italiane per l'analgosedazione in Terapia Intensiva Pediatrica con lo scopo di raggiungere un livello di trattamento omogeneo tra i centri italiani.

Uno studio successivo di Tabacco et al., ha dimostrato che nel 2014 la scala di valutazione più utilizzata risultava essere la FLACC (75%), mentre una piccola percentuale di Terapie Intensive usava ancora i parametri vitali o scale non validate per il monitoraggio del dolore. (30)

Il gold standard per l'analisi del comfort del paziente si basa sull'autovalutazione, che viene però sostituita dall'osservazione delle risposte fisiologiche e comportamentali in caso di pazienti non responsivi in quanto sedati, intubati o che non hanno ancora sviluppato il linguaggio verbale. (7)

La misurazione del dolore è uno standard di cura da applicare con metodi validati, adeguati all'età e al tipo di paziente e rappresenta il migliore indicatore di efficacia del trattamento in corso. (31)

### 1.3.1 Scale di autovalutazione

Le scale di autovalutazione (self-report) sono uno strumento validato e, nel paziente con adeguato sviluppo cognitivo-emozionale, cosciente e in grado di comunicare, vanno sempre preferite. Dovrebbero essere utilizzate nel bambino abbastanza grande da capire ed utilizzare questo tipo di scale.

A partire dai 3 anni di età, possono essere usati strumenti di autovalutazione in cui si chiede al bambino di associare il proprio dolore a fotografie o disegni di facce che rappresentano diversi gradi di gioia e di dolore (Faces Pain Scale-Revised, Wong-Baker FACES Rating Scale, Oucher Scale).

Per età uguale o superiore agli 8 anni, possono essere utilizzate, come per l'adulto, la Numeric Rating Scale (NRS) o la Visual Analogue Scale (VAS). (31,32)

- Faces Pain Scale-Revised (FPS-R): include sei volti, da uno neutro che non prova dolore a destra, fino a uno che prova il massimo dolore possibile a sinistra, permettendo l'assegnazione di un punteggio da 0 a 10 al livello di dolore provato dal bambino;
- Wong-Baker FACES Rating Scale (WBPRS): è una scala con sei volti disegnati a mano, da uno sorridente che non prova dolore a uno che piange e prova il massimo dolore;
- Oucher Scale: si tratta di una scala verticale che utilizza sei fotografie di volti, disponibili in diverse etnie, a cui vengono assegnati punteggi da 0 a 10. Esiste anche una variante di questa scala con punteggio da 0 a 100 per bambini più grandi (Figura 1)

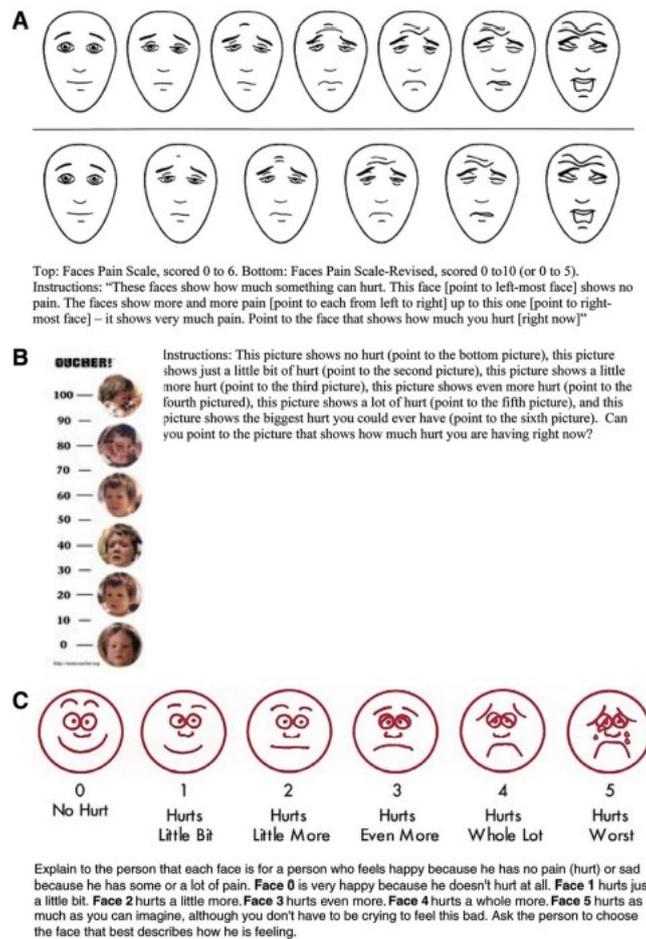


Figura 1: A, FPS-R. B, Oucher Scale. C, WBPRS.

- Visual Analogue Scale (VAS): viene chiesto al paziente di indicare il punto corrispondente al suo livello di dolore su una linea di 10 centimetri. La distanza dal punto d'inizio indica la severità del dolore;
- Numeric Rating Scale (NRS): questa scala consente al paziente di quantificare il proprio dolore in numeri che vanno da 0 a 5 o da 0 a 10, dove lo 0 rappresenta l'assenza di dolore e il 5/10 rappresentano il peggior dolore possibile. Ha superato la VAS in quanto il paziente può rispondere sia verbalmente che scrivendo, apportando un grande vantaggio per il paziente critico. (33,34) (Figura 2)

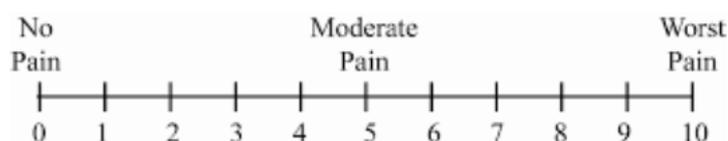


Figura 2: VAS e NRS

### 1.3.2 Scale osservazionali

Le scale osservazionali sono da applicare se il paziente è di età inferiore a 3 anni o non è in grado di comunicare verbalmente.

Alcune di queste scale associano all'osservazione di parametri comportamentali (espressioni del volto, vocalizzazione, atteggiamento posturale, movimenti) la registrazione di parametri fisiologici (frequenza cardiaca, pressione arteriosa); questi ultimi però sono meno specifici perché condizionati da variabili cliniche e farmacologiche.

La rilevazione del dolore eseguita con una scala osservazionale potrebbe essere influenzata dall'osservatore, è bene perciò che il personale sia addestrato, rispetti i tempi di osservazione e segua le indicazioni suggerite.

Sono proposte: la Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) e la FLACC scale (quest'ultima valuta anche il grado di discomfort del paziente). Recenti studi di applicazione della FLACC dimostrano nel bambino un'eccellente affidabilità e validità. (31)

- Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS): utilizzata per valutare il dolore post-operatorio in bambini tra l'1 e i 7 anni. Valuta sei possibili tipi di risposta al dolore: pianto, espressione facciale, espressione verbale, stato del tronco, contatto, movimento delle gambe. Il punteggio minimo è 4 (assenza di dolore) mentre il punteggio massimo è 13 (massimo dolore); (35) (Figura 3)

Parameter	Criteria	Score	Definition
Cry	no cry	+1	Child is not crying.
	moaning	+2	Child is moaning or quietly vocalizing silent cry.
	crying	+2	Child is crying, but the cry is gentle or whimpering.
	scream	+3	Child is in a full-lunged cry; sobbing; may be scored with complaint or without complaint.
Facial	smiling	0	Score only if definite positive facial expression.
	composed	+1	Neutral facial expression.
	grimace	+2	Score only if definite negative facial expression.
Child verbal	positive	0	Child makes any positive statements or talks about other things without complaint.
	none	+1	Child not talking.
	other complaints	+1	Child complains, but not about pain, e.g., 'I want to see mommy' or 'I am thirsty'.
	pain complaints	+2	Child complains about pain
Torso	both complaints	+2	Child complains about pain and about other things, e.g., 'It hurts' and 'I want my mommy'.
	neutral	+1	Body (not limbs) is at rest; torso is inactive.
	shifting	+2	Body is in motion in a shifting or serpentine fashion.
	tense	+2	Body is arched or rigid.
	shivering	+2	Body is shuddering or shaking involuntarily.
	upright	+2	Child is in a vertical or upright position.
	restrained	+2	Body is restrained.
Touch	not touching	+1	Child is not touching or grabbing at wound.
	reach	+2	Child is reaching for but not touching wound.
	touch	+2	Child is gently touching wound or wound area.
	grab	+2	Child is gently touching wound or wound area.
	restrained	+2	Child is grabbing vigorously at wound area.
Legs	neutral	+1	Legs may be in any position but are relaxed; includes gentle swimming or separate-like movements.
	squirm/kicking	+2	Definitive uneasy or restless movements in the legs and/or striking out with foot or feet.
	drawn up/tensed	+2	Legs tensed and/or pulled up tightly to body and kept there.
	standing	+2	Standing, crouching or kneeling.
	restrained	+2	Child's legs are being held down.

Figura 3: Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS)

- Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC): sviluppata per quantificare l'intensità del dolore post-operatorio in bambini tra i 2 mesi e i 7 anni che dormono, non hanno contatto e hanno le gambe e il copro scoperti. Ad ogni parametro viene assegnato un punteggio da 0 a 2. Il punteggio minimo è 0 (rilassato e confortato), mentre il punteggio massimo è 10 (dolore severo). (35,36) (Figura 4)

Categories	Scoring		
	0	1	2
Face	no particular expression or smile	occasional grimace or frown, withdrawn, disinterested	frequent to constant frown, clenched jaw, quivering chin
Legs	normal position or relaxed	uneasy, restless, tense	kicking, or legs drawn up
Activity	lying quietly, normal position, moves easily	squirming, shifting back and forth, tense	arched, rigid or jerking
Cry	no cry (awake or asleep)	moans or whimpers, occasional complaint	crying steadily, screams or sobs, frequent complaints
Consolability	content, relaxed	reassured by occasional touching, hugging or being talked to, distractible	difficult to console or comfort

Figura 4: FLACC

Per quanto riguarda il neonato, vengono utilizzate scale validate: la PIPP per il dolore acuto da manovra, la CRIES per il dolore post-operatorio e la EDIN per il dolore cronico o in corso di ventilazione. Di più semplice utilizzo e di più recente

introduzione nella pratica clinica è la scala NPASS, che permette anche la valutazione del livello di sedazione con opportune correzioni in base all'età gestazionale. (31)

Per il bambino ricoverato in Terapia Intensiva possono essere utilizzati strumenti come la COMFORT-Scale e la COMFORT-Behavioural Scale per valutare il "comfort", includendo la componente dolorosa oltre che il livello di sedazione (vedi paragrafo 1.4).

### **1.3.3 Scale osservazionali nel bambino con disabilità cognitiva**

Nonostante la crescita nello studio dell'osservazione del dolore nei bambini, si sa ancora poco sul dolore degli individui con disabilità cognitiva severa.

Molti bambini con disabilità cognitiva hanno anche alterazioni neurologiche che alterano il loro comportamento e la loro fisiologia.

Uno degli strumenti sviluppati per la valutazione di questi bambini è la Non-Communicating Children's Pain Checklist, che include trenta tipi di risposte comportamentali organizzate in sette sottoclassi: vocalizzazione, grado di interazione sociale, espressione facciale, stato di attività, tono e movimenti del corpo e degli arti, segni fisiologici, caratteristiche dell'appetito e del sonno. Viene valutato quante volte nelle ultime due ore il bambino ha manifestato i comportamenti analizzati. Uno score totale maggiore o uguale a 7 indica la presenza di dolore; in particolare, un punteggio tra 6 e 10 indica dolore lieve, maggiore di 11 dolore da moderato a severo. (37–39)

Un'altra scala disponibile consiste in una revisione della FLACC (FLACC-R), che include comportamenti atipici che possono essere presenti nel bambino con disabilità cognitiva in risposta al dolore: espressioni facciali atipiche, risate, battito di mani, rabbia, aggressività. (40,41)

### **1.4 La valutazione del livello di sedazione**

Dopo aver scelto la scala di valutazione appropriata per età e capacità di comunicazione del paziente, anche in linea con la condizione clinica e il trattamento correlato, occorre pianificare l'applicazione.

Il monitoraggio del livello di sedazione, così come la misurazione del dolore, deve essere valutato regolarmente e documentato utilizzando scale appropriate. (31)

#### 1.4.1 La COMFORT scale

Il sistema di punteggio validato più utilizzato è la COMFORT scale che può essere utilizzata anche in epoca neonatale. Questa scala valuta 8 parametri diversi: livello di allerta, calma/agitazione, risposta respiratoria, movimento, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, tono muscolare e tensione facciale. Ad ogni parametro viene assegnato un punteggio da 0 a 5; il punteggio totale minimo è 8, il massimo è 40, mentre un punteggio tra 17 e 26 indica una sedazione adeguata e un controllo ottimale del dolore. (35)

La misurazione di un punteggio al di sopra o al di sotto del range ottimale, individua rispettivamente una condizione di sedazione in difetto o in eccesso, ed è utile per titolare il dosaggio dei farmaci sedativi, riducendo l'incidenza di effetti collaterali depressivi sulla funzione respiratoria e cardiocircolatoria che potrebbero prolungare la necessità di ventilazione meccanica e la durata del ricovero in Terapia Intensiva.

La COMFORT scale, stimando il discomfort del paziente, è utilizzata anche come metodo di valutazione della copertura antalgica fin dall'età neonatale. Recentemente è stata proposta una variante, la Comfort Behavioural Scale (COMFORT B), in cui sono esclusi i due parametri cardiocircolatori (frequenza cardiaca e pressione arteriosa). (31) (Figura 5)

	1	2	3	4	5
Alertness	Deeply asleep	Lightly asleep	Drowsy	Full awake and alert	Hyperalert
Calmness/agitation	Calm	Slightly anxious	Anxious	Very anxious	Panicky
Respiratory response (ventilated children)	No coughing and no spontaneous respiration	Spontaneous respiration with little or no response to ventilation	Occasional cough or resistance to ventilator	Breathes against ventilator or coughs regularly	Fights ventilator, cough or choking
Physical movement	No movement	Occasional, slight movements	Frequent, slight movements	Vigorous movement limited to extremities	Vigorous movements including torso and head
Muscle tone	Muscles totally relaxed, no muscle tone	Reduced muscle tone	Normal muscle tone	Increased muscle tone and flexion of fingers and toes	Extreme muscle rigidity and flexion of fingers and toes
Facial tension	Facial muscle totally relaxed	Facial muscle tone normal; no facial muscle tension evident	Tension evident in some facial muscles	Tension evident throughout facial muscles	Facial muscles contorted and grimacing
Blood pressure	Blood pressure below baseline	Blood pressure consistently at baseline	Infrequent elevations $\geq 15\%$ above baseline	Frequent elevations $\geq 15\%$ above baseline	Sustained elevations $\geq 15\%$ above baseline
Heart rate	Heart rate below baseline	Heart rate consistently at baseline	Infrequent elevations $\geq 15\%$ above baseline	Frequent elevations $\geq 15\%$ above baseline	Sustained elevations $\geq 15\%$ above baseline

Figura 5: COMFORT Scale

### 1.4.2 La COMFORT-Behavior Scale

La scala originale valuta sei parametri comportamentali e due fisiologici, rappresentati da pressione arteriosa e frequenza cardiaca, spesso influenzati da agenti inotropi e vasoattivi somministrati in Terapia Intensiva.

La COMFORT-B scale ha mantenuto solo i parametri comportamentali, rendendola un metodo di valutazione più affidabile. (42,43) (Figura 6)

Unstandardized and standardized factor loadings for the COMFORT-B scale.

Scale item	Factor	Down syndrome (347 scores)	Control (2067 scores)
Alertness	Unstandardized	1.00	1.00
	Standardized	0.74	0.78
Calmness	Unstandardized	0.63	0.63
	Standardized	0.76	0.76
Physical movement	Unstandardized	0.86	0.86
	Standardized	0.75	0.81
Facial tension	Unstandardized	0.48	0.48
	Standardized	0.70	0.69
Muscle tone	Unstandardized	0.36	0.36
	Standardized	0.54	0.57
Respiratory response/crying <sup>a</sup>	Unstandardized	0.66	0.66
	Standardized	0.68	0.63

<sup>a</sup> These 2 items were combined in the confirmatory factor analysis. Respiratory response was scored in ventilated patients and crying in nonventilated patients.

Figura 6: COMFORT-B Scale

### 1.4.3 La State Behavioural Scale

La State Behavioural Scale (SBS) è una scala validata nel bambino critico per descrivere il continuum tra sedazione e agitazione nel paziente pediatrico ventilato meccanicamente e valuta la risposta del paziente a stimoli progressivi. Il paziente può presentarsi in sei diversi stati: agitato, difficile da calmare, tranquillo, responsivo ad un lieve tocco o alla chiamata, responsivo allo stimolo doloroso e non responsivo; ad ogni stato è associato un punteggio. Il punteggio di 0 è assegnato al paziente sveglio, i punteggi negativi (da -1 a -3) indicano un livello di sedazione sempre più profondo, mentre i punteggi positivi (da +1 a +2) uno stato di agitazione sempre maggiore. (44) (Figura 7)

Score	Description	Definition
-3	Unresponsive	No spontaneous respiratory effort No cough or coughs only with suctioning No response to noxious stimuli Unable to pay attention to care provider Does not distress with any procedure (including noxious) Does not move
-2	Responsive to noxious stimuli	Spontaneous yet supported breathing Coughs with suctioning/repositioning Responds to noxious stimuli Unable to pay attention to care provider Will distress with a noxious procedure Does not move/occasional movement of extremities or shifting of position
-1	Responsive to gentle touch or voice	Spontaneous but ineffective non-supported breaths Coughs with suctioning/repositioning Responds to touch/voice Able to pay attention but drifts off after stimulation Distresses with procedures Able to calm with comforting touch or voice when stimulus removed Occasional movement of extremities or shifting of position
0	Awake and Able to calm	Spontaneous and effective breathing Coughs when repositioned/Occasional spontaneous cough Responds to voice/No external stimulus is required to elicit response Spontaneously pays attention to care provider Distresses with procedures Able to calm with comforting touch or voice when stimulus removed Occasional movement of extremities or shifting of position/increased movement (restless, squirming)
+1	Restless and difficult to calm	Spontaneous effective breathing/Having difficulty breathing with ventilator Occasional spontaneous cough Responds to voice/ No external stimulus is required to elicit response Drifts off/ Spontaneously pays attention to care provider Intermittently unsafe Does not consistently calm despite 5 minute attempt/unable to console Increased movement (restless, squirming)
+2	Agitated	May have difficulty breathing with ventilator Coughing spontaneously No external stimulus required to elicit response Spontaneously pays attention to care provider Unsafe (biting ETT, pulling at lines, cannot be left alone) Unable to console Increased movement (restless, squirming or thrashing side-to-side, kicking legs)

Figura 7: State Behavioural Index

#### 1.4.4 Il Bispectral Index (BIS)

L'esigenza di metodiche in grado di fornire una valutazione del paziente sottoposto ad analgesedazione profonda o a trattamento con bloccanti neuromuscolari ha portato allo sviluppo di sistemi strumentali, al momento validati solo nella pratica anestesiológica: Bispectral Index (BIS), potenziali acustici evocati (AEP) e Cerebral State Index (CSI).

Il BIS presenta adeguata correlazione con la COMFORT scale ed è proposto come strumento valido di monitoraggio negli stati profondi di sedazione e nei pazienti sottoposti a paralisi farmacologica. Tuttavia, la minor correlazione BIS-COMFORT negli stati di sedazione meno profonda e la scarsa attendibilità del BIS in alcune condizioni, rendono l'utilizzo del BIS in Terapia Intensiva Pediatrica non ancora esente da critiche. (31)

Il BIS è un indicatore oggettivo che converte il segnale elettrico dell'EEG in un valore numerico. In particolare, le onde elettriche dell'EEG vengono catturate da un sensore con quattro elettrodi attaccato alla fronte del paziente e connesso a un monitor che mostra il valore aggiornato. I valori vanno da 0 a 100: sopra agli 80 indicano un livello di sedazione lieve, tra 60 e 80 indicano una moderata sedazione,

tra 40 e 60 sedazione profonda e minori di 40 sedazione molto profonda. (45,46)  
(Figura 8)

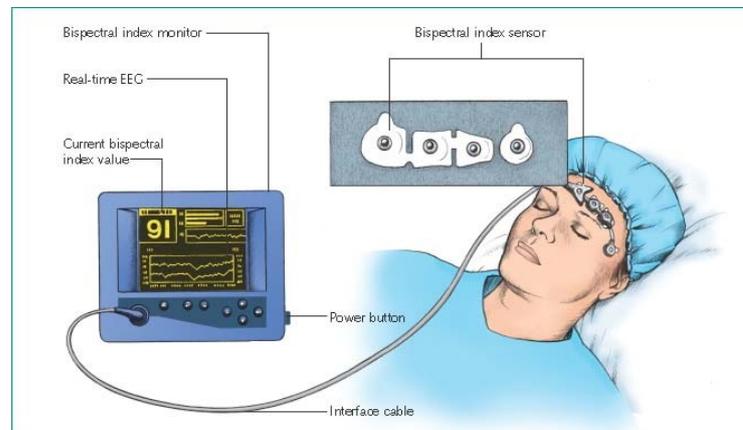


Figura 8: Bispectral Index (BIS)

#### 1.4.5 Il SedLine

Il SedLine è un dispositivo che, analogamente al Bispectral Index, misura gli effetti dell'anestesia e della sedazione tramite il monitoraggio dell'attività elettrica cerebrale; restituisce un valore numericamente adimensionale, chiamato PSI (Patient State Index), compreso tra 0 (paziente profondamente sedato) e 100 (paziente pienamente sveglio). Si basa sull'analisi di un EEG a 4 canali ed è stato sviluppato per il monitoraggio dell'anestesia ma può rivelarsi utile anche nel monitoraggio della sedazione in Terapia Intensiva Pediatrica.

Il livello di anestesia è considerato ideale in presenza di un punteggio compreso tra 25 e 50, mentre per il mantenimento di un adeguato livello di sedazione il range di valori ottimali è compreso tra 50 e 70.

Mediante linee SEF, che indicano il valore in Hz sotto cui si trovano il 95% delle onde cerebrali del paziente, è possibile indicare il livello di sedazione dei due emisferi cerebrali separatamente.

Inoltre, SedLine dà la possibilità di visualizzare le onde elettroencefalografiche e lo spettrogramma del paziente e, analogamente al BIS, fornisce il valore di elettromiografia ed eventuali artefatti.

Anche questo metodo ad oggi non è validato per valutare il livello di sedazione in età pediatrica. (47,48) (Figura 9)

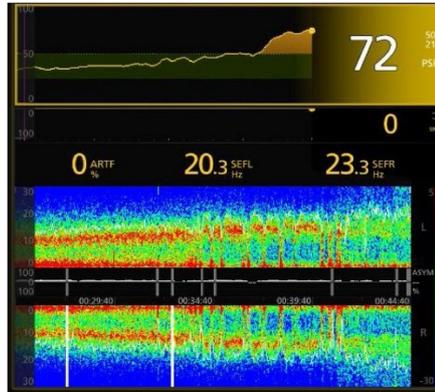


Figura 9: SedLine

### 1.5 Strategie di analgesedazione in Terapia Intensiva Pediatrica

Il controllo del dolore ha inizio dall'esame obiettivo e dalla valutazione del dolore, in modo da determinare le caratteristiche di quest'ultimo, la causa primaria e i fattori secondari che contribuiscono al suo mantenimento; per un controllo efficace del dolore i trattamenti devono andare ad agire sulla fonte primaria e sui numerosi fattori secondari.

Il dolore acuto è un'esperienza sensoriale spiacevole, comunemente provata dai bambini in seguito a danno, malattia o procedure mediche necessarie. I pediatri sono responsabili del suo controllo in modo da ridurre il più possibile la sofferenza del bambino; per fare questo, è necessario utilizzare le appropriate scale di valutazione e un approccio multimodale che include misure non farmacologiche e farmacologiche. (49,50)

Le *misure non farmacologiche* includono le terapie di supporto e la riabilitazione fisica, comportamentale e cognitiva, e dovrebbero essere messe a disposizione dei bambini che devono essere sottoposti a terapia farmacologica o a procedure mediche dolorose.

Incluse sono anche le strategie atte a contenere i fattori psicologici del dolore (ansia e paura), a correggere fattori ambientali stressogeni e a sviluppare una maggiore attenzione al piccolo paziente e alla famiglia. (31)

Gli interventi di tipo non farmacologico hanno anche lo scopo di correggere fattori ambientali noti; in questa categoria rientrano accorgimenti quali l'uso di materassi speciali, il controllo dell'illuminazione, la presenza dei genitori al letto del paziente e il rispetto del ritmo del sonno. Risulta fondamentale garantire la presenza di un ambiente umano favorevole ed instaurare un rapporto di fiducia con il piccolo paziente. Una strategia spesso sviluppata in numerose procedure dolorose del neonato è la somministrazione di glucosio o saccarosio per via orale, che ha dimostrato di poter dare un beneficio al paziente. (31,51)

Per quanto riguarda il *trattamento farmacologico*, le opzioni terapeutiche sono numerose; la scelta del farmaco dipende da diversi fattori quali: età del bambino, tipo di dolore, farmaci in uso, precedenti reazioni allergiche e eventi avversi.

Il dolore acuto è la forma di dolore più frequente in Terapia Intensiva ma bambini con patologie complesse, ricoverati per lunghi periodi, possono sviluppare forme croniche di dolore per cui potrebbe essere necessario un approccio multimodale.

Sono raccomandati diversi interventi farmacologici a seconda dell'intensità del dolore: per un dolore di intensità lieve-moderata possono essere considerati i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e il paracetamolo, mentre per dolore di intensità severa il trattamento raccomandato comprende l'utilizzo di oppioidi per via endovenosa; la via di somministrazione endovenosa infatti risulta essere la via più raccomandata per la somministrazione di terapia in caso di dolore di intensità severa, in quanto permette una maggior precisione nel controllo del dosaggio.

Un'altra possibilità è rappresentata dalla PCA (Patient-Controlled Analgesia) che dovrebbe essere tenuta in considerazione per i pazienti di età maggiore di 6-7 anni. Il passaggio ad una somministrazione enterale dovrebbe essere effettuato il più precocemente possibile.

I farmaci adiuvanti non sono prescritti di routine ma possono essere un valido aiuto nel migliorare l'effetto analgosedativo, permettendo di ridurre i dosaggi e andando quindi a limitare l'insorgenza di effetti collaterali. (52)

La combinazione di analgosedativi più diffusa è stata per anni quella tra analgesici e benzodiazepine; tuttavia, le più recenti linee guida del 2022, sia italiane che americane, indicano l'utilizzo dell'alfa2-agonista come sedativo, in modo da minimizzare l'uso di Benzodiazepine e ridurre l'incidenza di delirium e sindrome d'astinenza a loro associata. (29,53,54)

### 1.5.1 Farmaci analgesici

Gli oppioidi rimangono la terapia analgesica principale per i pazienti in Terapia Intensiva in quanto agiscono selettivamente sui neuroni che trasmettono e modulano il segnale nocicettivo, risparmiando i segnali sensitivi e motori. (55)

I loro recettori si possono trovare nel cervello, nel midollo spinale e nei tessuti periferici e sono: i recettori mu ( $\mu$ ) (analgesia, euforia, miosi, depressione respiratoria), i recettori kappa ( $\kappa$ ) (analgesia spinale), i recettori sigma ( $\sigma$ ) (disforia, stimolazione respiratoria e vasomotoria, e allucinazioni) e i recettori delta ( $\Delta$ ) (effetti non chiari). (14)

Gli oppioidi assicurano un'analgesia eccellente e, rispettando alcuni principi, presentano un buon margine di sicurezza. Il dosaggio di questi farmaci va prescritto con particolare attenzione per evitare effetti collaterali avversi, soprattutto nel neonato e nei primi mesi di vita: nel neonato, la clearance ridotta a causa dell'imaturità funzionale enzimatica, provoca un allungamento dell'emivita di più di due volte rispetto al bambino e, la ridotta filtrazione glomerulare della prima settimana di vita, porta a una più lenta eliminazione dei metaboliti attivi [35]. Durante la somministrazione di oppioidi sono raccomandate la stretta osservazione e il monitoraggio cardiorespiratorio; nei primi sei mesi di vita, infatti, i meccanismi centrali di controllo del respiro, ipossia e ipercapnia, sono meno efficienti e risentono molto di più dei farmaci depressori del SNC, con possibili episodi di apnea o di respiro periodico. (31)

Gli effetti collaterali comuni degli oppioidi sono: costipazione, nausea, vomito, ritenzione urinaria e prurito, mentre la somministrazione prolungata è soggetta al rischio di determinare tolleranza e sindrome d'astinenza.

Le vie di somministrazione preferenziali degli oppioidi sono: orale, rettale, transdermica, intranasale, endovenosa, epidurale, intratecale, sottocutanea e intramuscolare. (56)

Esistono diversi antagonisti degli effetti degli oppioidi: il più usato è il Naloxone, seguito dal Naltrexone e dal Nalmefene.

Il Naloxone è un antagonista puro e non presenta attività intrinseca: si lega ai recettori per gli oppioidi con alta affinità, impedendo reversibilmente il legame del farmaco o, se già legato, spiazzandolo dal recettore. (57)

La via di somministrazione prevalentemente usata è quella endovenosa, che garantisce azione immediata. Altre vie disponibili sono quella intramuscolare e sottocutanea, che però presentano latenza d'effetto.

In soggetti dipendenti da oppiacei, il Naloxone va somministrato con cautela in quanto può esacerbare la sindrome d'astinenza.

Effetti collaterali del Naloxone includono: nausea, vomito, ipertensione, edema polmonare e, più raramente, tachicardia e aritmie per rilascio di catecolamine. (57,58)

Gli oppioidi maggiormente utilizzati in Terapia Intensiva Pediatrica sono gli agonisti del recettore  $\mu$ , in particolare Morfina, Fentanyl, Remifentanyl e Sufentanil. Tutte queste molecole sviluppano tolleranza e quindi rischio di sindrome d'astinenza se scalate troppo velocemente o interrotte bruscamente.

### *Morfina*

Tra gli oppioidi, la Morfina è la molecola più idrofila, attraversa lentamente la barriera emato-encefalica presentando un onset d'azione non molto rapido: 10-15 minuti dopo la somministrazione endovenosa. La sua durata d'azione invece è relativamente lunga (emivita da 10 a 20 ore nel pretermine e di circa 8 ore nel neonato a termine).

Può essere somministrata tramite differenti vie, tra cui la via orale, che presenta un rapporto IV:O di circa 1:3, dovuto all'importante effetto di primo passaggio

epatico. Nel bambino risulta efficace per la sedazione un dosaggio tra 50-100 µg/kg ogni 2 o 4 ore oppure 5-30 µg/kg/h in infusione continua, per un massimo di 80. (31)

Presenta effetto tetto: dopo aver raggiunto un determinato livello terapeutico, provando ad aumentare le dosi si avranno più effetti avversi che effetti analgesici; questo effetto è spesso raggiunto con dosi superiori a 0.5 mg/kg. (4)

I suoi metaboliti attivi possono accumularsi in caso di insufficienza renale. Nel neonato, per le differenze farmacocinetiche di ridotta clearance e di ridotto legame proteico, il dosaggio della Morfina in infusione continua deve essere ridotto fino ad un quinto del valore utilizzato nel bambino. Dopo alcuni studi che mettevano in risalto l'outcome neurologico avverso, è stato dimostrato come questo farmaco non peggiori di per sé le condizioni cerebrali nel neonato pretermine se somministrato a dosaggi adeguati che non causino vasodilatazione e ipotensione. Dati recenti ritengono in ogni caso più sicuro evitare i boli di Morfina nel grave pretermine; un bolo rapido, infatti, può provocare una grave ipotensione probabilmente secondaria a vasodilatazione, mediata da rilascio di istamina, effetti inotropi e cronotropi negativi e riduzione dei riflessi barorecettoriali. (31,55,59)

Il rilascio di istamina può inoltre esacerbare episodi di broncospasmo in pazienti asmatici. (26)

Alcune evidenze suggeriscono che la Morfina non sia efficace nel trattamento del dolore acuto, dal momento che questo tipo di dolore determina disaccoppiamento dei recettori oppioidi nel prosencefalo; soprattutto nei neonati pretermine, inoltre, l'imaturità dei recettori oppioidi e un alterato rapporto nella produzione dei due metaboliti della Morfina, con sbilanciamento verso la produzione di morfina-3-glucuronide, potrebbe altresì spiegare la mancanza di risposta. (4)

#### *Derivati sintetici fenilpiperidinici*

Fentanyl, remifentanyl e sufentanyl sono oppiacei sintetici con potenza d'azione circa 100 volte superiore a quella della Morfina.

Non presentano significative differenze farmacodinamiche tra loro, se non riguardo alla diversa potenza; sono invece numerose le differenze

farmacocinetiche, in primis il valore del pKa e quindi della liposolubilità, per tutti superiore a quella della Morfina, con conseguente onset più rapido e durata d'azione più breve, ma anche l'emivita contesto-sensibile, il legame prevalente all'alfa-glicoproteina acida (AAG) e la presenza metaboliti inattivi. (31)

### ***Fentanyl***

Il *Fentanyl* è l'oppioide maggiormente utilizzato per la sedazione continua dei neonati in ventilazione meccanica, sia per la buona stabilità cardiocircolatoria sia per i ridotti effetti collaterali. Risulta quindi indicato nel paziente con instabilità cardiocircolatoria e nel neonato con ipertensione polmonare resistente anche se determina, rispetto alla morfina, un più rapido sviluppo di dipendenza nel caso di infusioni prolungate. (26,31)

Ha un onset rapido (30 secondi) e un'emivita contesto-sensibile di 2-2.4 ore con dosaggio intermittente, 21 ore dopo infusione continua.

La dose iniziale raccomandata è di 1-2 µg/kg in bolo, ripetibile dopo 2-4 ore, o di 1-3 µg/kg/h in infusione continua. (59)

Il *Fentanyl* è disponibile anche sottoforma di cerotto per la somministrazione transdermica. Questa via di somministrazione è sconsigliata nel neonato per due diversi motivi: in primo luogo, il dosaggio minimo disponibile è di 12.5 µg/h, troppo elevato per il neonato pretermine; in secondo luogo, episodi di vasodilatazione a livello cutaneo aumentano di molto l'assorbimento del farmaco. (4)

Effetti collaterali importanti nel neonato sono la rigidità della parete toracica, specialmente dopo infusione rapida, e il laringospasmo, ma può determinare anche riduzione della gittata e della frequenza cardiaca. (31)

Diversi studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del *Fentanyl* per l'analgo-sedazione in Terapia Intensiva Pediatrica. In uno studio di Lee et al., 44 pazienti di età compresa tra 2 mesi e 18 anni ventilati meccanicamente sono stati divisi in due gruppi: un gruppo è stato sedato mediante infusione continua di Midazolam al dosaggio iniziale di 0.06 mg/kg/h, l'altro gruppo ha ricevuto infusione continua con Midazolam (allo stesso dosaggio dell'altro gruppo) e *Fentanyl* al dosaggio iniziale di 0.05 ml/kg/h. L'infusione è stata portata avanti per 48 ore, valutando il livello di

sedazione mediante Comfort Behavioural Scale ogni 8 ore. Il gruppo che riceveva la combinazione dei due farmaci ha mostrato punteggi di CBS significativamente inferiori rispetto al gruppo che riceveva solo Midazolam, con incidenza minore di undersedation. Inoltre, non è stata rilevata incidenza maggiore di eventi avversi nel gruppo di pazienti che riceveva Fentanyl. (60)

### ***Remifentanil***

Il *Remifentanil* è equipotente al Fentanyl, con rapido onset e brevissima emivita. Ha un limitato effetto sedativo, quindi è consigliabile utilizzarlo in associazione con un agente ipnotico. La dose consigliata è 1-3 µg/kg in bolo o 0.4-1 µg/kg/minuto in infusione continua. (59)

Metabolizzato dalle esterasi plasmatiche, l'emivita è indipendente dalla dose, dalla durata dell'infusione e dall'età del bambino. Viene somministrato per via endovenosa, in infusione continua, e richiede una via venosa dedicata per evitare inavvertiti boli del farmaco; garantisce una buona stabilità cardiovascolare ma è un potente depressore respiratorio e provoca un rapido sviluppo di tolleranza. (31)

Uno studio di Rigby-Jones et al. ha valutato la farmacocinetica e l'efficacia del Remifentanyl in pazienti pediatrici ventilati meccanicamente dopo chirurgia cardiaca. Sono stati arruolati 26 bambini di età compresa tra 1 mese e 9.25 anni, ventilati meccanicamente e sottoposti a chirurgia cardiaca; i pazienti sono stati sedati con Midazolam (50 µg/kg/h in infusione continua) e Remifentanil (dosaggio iniziale di 0.8 µg/kg/min per almeno 60 minuti, poi ridotto progressivamente di 0.1 µg/kg/min ogni 20 minuti fino al risveglio del paziente). Per valutarne la farmacocinetica, è stata determinata la concentrazione arteriosa di Midazolam e Remifentanil; è stato osservato che, a causa dell'aumentata clearance, i bambini più piccoli richiedevano dosi maggiori di Fentanyl rispetto ai bambini più grandi e agli adulti per raggiungere la stessa concentrazione arteriosa. Per quanto riguarda l'efficacia della sedazione, questa è stata valutata mediante Comfort Behavioural Scale durante la fase iniziale di mantenimento della sedazione e durante la fase di riduzione dell'infusione di Fentanyl; la sedazione con la combinazione di Remifentanil e Midazolam è stata ritenuta soddisfacente. (61)

### ***Sufentanil***

Il *Sufentanil* ha una potenza da 5 a 15 volte maggiore rispetto al Fentanyl. È altamente lipofilo e presenta un elevatissimo legame proteico (92.5%). La durata d'azione è molto breve, con un'emivita di circa 2.5 ore.

La dose iniziale raccomandata è di 0.2 µg/kg in bolo o di 1 µg/kg/h in infusione continua.

Il metabolismo avviene a livello epatico, tramite il citocromo CYP3A4, e a livello intestinale.

I principali effetti collaterali includono depressione della funzione cardiorespiratoria, nausea e vomito. (31,55,62)

### **1.5.2 Farmaci sedativi**

Gli obiettivi della sedazione includono: la riduzione dello stress, della paura, dell'agitazione, il miglioramento della sincronizzazione della ventilazione e la riduzione dell'utilizzo di dispositivi auto-rimovibili. La sedazione non può essere implementata senza una corretta analgesia, in quanto il dolore persistente non trattato interferisce con le strategie di sedazione. (52)

Bilanciare la profondità della sedazione è importante in quanto l'undersedation può portare a estubazione improvvisa, dislocazione di accessi vascolari/catetere e potenziale danno sia al personale che al paziente. L'oversedation invece può portare a instabilità emodinamica, depressione respiratoria e potenziale fallimento dell'estubazione. (14)

In genere, i farmaci per la sedazione sono somministrati in associazione a quelli analgesici; nel neonato pretermine la sedazione può essere presa in considerazione ma, se il neonato non contrasta con il ventilatore e non mostra segni di discomfort, non fa obbligatoriamente parte del trattamento.

I farmaci più utilizzati per la sedazione sono gli Alfa2-agonisti, le Benzodiazepine, la Ketamina (vedi paragrafo 1.6), il Propofol e, più raramente, i Barbiturici. (31)

### *Alfa2-agonisti*

Secondo le linee guida 2022, gli Alfa2-agonisti non rientrano più nella classificazione di adiuvanti alla sedazione in Terapia Intensiva Pediatrica, bensì sono considerati farmaci di prima linea, utilizzati da soli o in concomitanza di oppioidi o benzodiazepine. (54)

Il loro effetto sedativo e ipnotico deriva dall'inibizione del rilascio della noradrenalina da parte dei recettori noradrenergici presenti nel locus ceruleus. Il loro impiego offre numerosi vantaggi, tra cui un ridotto effetto depressivo respiratorio e una maggior facilità di estubazione dei bambini in sedazione prolungata. Tra i possibili effetti collaterali ci sono: bradicardia, bradiaritmia e ipotensione, che però normalmente non richiedono intervento farmacologico. Una brusca interruzione nella somministrazione può causare rebound di ipertensione e manifestazioni neurologiche (es. agitazione, anisocoria, convulsioni). (14,26)

### **Clonidina**

La clonidina è un alfa2-agonista il cui effetto primario è la simpaticolisi: riduce il rilascio periferico di noradrenalina tramite stimolazione dei recettori presinaptici inibitori di tipo  $\alpha_2$ . Ha proprietà sedative e analgesiche dose dipendenti e influenzate dalla via di somministrazione, che si accompagnano ad effetti emodinamici contenuti, senza indurre depressione respiratoria.

È disponibile in diverse formulazioni: endovenosa, enterale e transdermica; se somministrata in continuo per via endovenosa può essere utilizzata come farmaco sedativo.

Ha metabolismo epatico ed escrezione renale. La dose efficace nella maggior parte dei pazienti pediatrici è di 0.1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ora}$ .

Gli effetti collaterali includono bradicardia, ipotensione e iperglicemia. (31,59,63)

Uno studio di Wolf et al. ha valutato l'efficacia della Clonidina, in aggiunta alla morfina, nel garantire adeguati livelli di analgesia e sedazione nel paziente pediatrico critico, confrontandola con Midazolam. Sono stati arruolati 129 bambini di età compresa tra 30 giorni e 15 anni, con necessità di ventilazione meccanica

per più di 12 ore. I pazienti hanno ricevuto Clonidina (3 µg/kg in bolo, seguita da 0-3 µg/kg/h in infusione continua) o Midazolam (200 µg/kg in bolo, seguito da 0-200 µg/kg/h), in aggiunta a Morfina; il livello di sedazione è stato valutato mediante Comfort Behavioural Scale. La percentuale di pazienti adeguatamente sedati con Clonidina è risultata essere maggiore rispetto al Midazolam, suggerendo quindi che la Clonidina possa essere una valida alternativa al Midazolam. Inoltre, non sono stati rilevati effetti avversi, in particolare non è stato registrato rebound di ipertensione con la Clonidina. (64)

### ***Dexmedetomidina***

La Dexmedetomidina è un farmaco alfa2-agonista, simile alla clonidina ma con un'affinità di legame recettoriale maggiore, emivita più breve e minori effetti collaterali emodinamici; rispetto alla Clonidina, ha una potenza 6-8 volte maggiore. Presenta proprietà sedative e analgesiche e, come la Clonidina, non determina depressione respiratoria ma può ridurre la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. (31)

Ha un legame proteico elevato (94%); il suo metabolismo avviene a livello epatico per mezzo del citocromo CYP450 e per glucuronazione; pertanto, la presenza di concomitante insufficienza epatica può ridurre significativamente la clearance e richiedere aggiustamenti del dosaggio, mentre l'insufficienza renale non ha effetti in questo senso. (59)

È disponibile solo per via endovenosa; nel paziente pediatrico sono stati usati dosaggi fino a 2 µg/kg/ora. (65)

Ha un iniziale effetto vasocostrittore a cui seguono, nell'infusione continua, vasodilatazione e ipotensione.

Sono stati condotti numerosi studi in ambito pediatrico relativamente all'uso della Dexmedetomidina con differenti indicazioni: sedazione procedurale, sedazione durante chirurgia cardiaca, sedazione durante l'estubazione, gestione delle aritmie. (59) Attualmente, la Food and Drug Administration approva l'utilizzo di Dexmedetomidina solo nel paziente adulto per una sedazione che duri meno di 24 ore; tuttavia, recentemente, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato l'uso di

Dexmedetomidina nel paziente pediatrico secondo la Legge 648/96, limitatamente a specifiche indicazioni quali: sedazione procedurale al di fuori della sala operatoria in pazienti con gestione difficile delle vie aeree, sedazione procedurale in pazienti con disturbi epilettici sottoposti a studi per localizzare i foci epilettici e nel neonato e nel bambino critico ricoverato in Terapia Intensiva Pediatrica, ventilato meccanicamente e poco responsivo alla sedazione tradizionale. (66)

Recentemente, diversi studi hanno valutato l'utilizzo di Dexmedetomidina in un setting intensivo.

Uno studio multicentrico prospettico di Sperotto et al. ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'infusione prolungata di Dexmedetomidina in ambiente intensivo pediatrico. Sono stati inclusi 163 pazienti con età mediana pari a 13 mesi; la dose media somministrata è stata 0.4-0.8 µg/kg/h per una durata di 108 ore. Il livello di sedazione è stato valutato mediante Comfort Behavioural Scale a partire da 24 ore dopo l'inizio dell'infusione ed è risultato significativamente ridotto rispetto al valore precedente l'infusione. La somministrazione di Dexmedetomidina ha permesso anche di ridurre i dosaggi della concomitante terapia analgo-sedativa e di ridurre significativamente l'incidenza di eventi avversi (delirium e sindrome d'astinenza). (67)

Una metanalisi di Daverio et al. ha analizzato il profilo di sicurezza di Dexmedetomidina come trattamento per la sedazione prolungata nel bambino. Sono stati inclusi 32 studi riguardanti complessivamente 3267 pazienti pediatrici critici che hanno ricevuto Dexmedetomidina per almeno 24 ore. Le dosi variavano da un minimo di 0.1-0.5 µg/kg/h a un massimo di 0.3-2.5 µg/kg/h; la durata media d'infusione è stata di 25-540 ore. Gli eventi avversi che si sono manifestati più frequentemente sono stati bradicardia (2.6%) e ipotensione (6.1%). Data la bassa incidenza, ne è emerso che Dexmedetomidina possa essere considerata un farmaco relativamente sicuro per la popolazione pediatrica, anche per infusioni prolungate (≥24 ore). (68)

Una recente metanalisi di Xiao et al. ha confrontato l'utilizzo di Dexmedetomidina con l'utilizzo di Propofol in pazienti pediatrici affetti da insufficienza respiratoria acuta; in particolare, quello che è stato valutato è la durata dell'intubazione nei

due gruppi. Sono stati inclusi un totale di 1188 pazienti (7 studi) e non sono emerse differenze significative nell'effetto di Dexmedetomidina e Propofol sulla durata dell'intubazione tracheale. Quello che è emerso è che la sedazione con Dexmedetomidina porta a una maggior riduzione del tempo di ricovero in Terapia intensiva e del ricovero in generale rispetto al Propofol ma con più probabile comparsa di bradicardia e di ipotensione, che richiedono attenzione e un intervento tempestivo. Non ci sono state differenze significative per quanto riguarda la mortalità. (69)

### *Benzodiazepine*

Le benzodiazepine sono una classe di farmaci con differenti caratteristiche strutturali che si riflettono in peculiarità farmacocinetiche, come la differente durata d'azione, ma con caratteristiche sovrapponibili di efficacia, buona tollerabilità e bassa tossicità. Per la loro elevata liposolubilità, diffondono nel SNC dove agiscono potenziando l'attività GABAergica sui complessi recettoriali del GABA.

Una volta metabolizzate a livello epatico, i metaboliti ossidati attivi vengono trasformati più lentamente rispetto al composto progenitore, influenzando sulla durata d'azione; i metaboliti coniugati sono invece inattivi.

Insieme all'azione sedativo-ipnotica, presentano anche effetti ansiolitici, amnesici, moderatamente miorilassanti e anticonvulsivanti; gli effetti sono dose-dipendenti e hanno un alto indice terapeutico.

Gli effetti collaterali si presentano in genere sottoforma di accentuazione degli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale, deprimendo anche il sistema cardiocircolatorio e respiratorio. I trattamenti prolungati inducono dipendenza e tolleranza. (31)

Anche in questo caso è disponibile un antagonista, il Flumazenil.

Si tratta di un analogo delle benzodiazepine con minima attività intrinseca che si lega al recettore GABA<sub>A</sub> di membrana impedendo il legame delle benzodiazepine

a quest'ultimo o, se già legate, spiazzandole dal recettore. Viene usato soprattutto per far regredire la depressione respiratoria indotta dalle benzodiazepine.

Un suo importante effetto collaterale è la capacità di scatenare crisi convulsive difficili da gestire. (70)

Le benzodiazepine più comunemente utilizzate in Terapia Intensiva Pediatrica sono Midazolam e Lorazepam. (55)

### ***Midazolam***

Il *Midazolam* è la benzodiazepina più frequentemente utilizzata in ambiente intensivo. Presenta rapida comparsa d'azione e breve emivita, circa 2-4 ore ma, se somministrato in infusione continua, tende ad accumularsi e dopo una settimana di somministrazione, alla sospensione, l'effetto sedativo perdura a lungo. È metabolizzato per idrossilazione a livello epatico dal citocromo CYP3A4, con formazione di tre metaboliti dotati di una minore attività. La riduzione dell'isoenzima può verificarsi in corso d'ipossia, di sepsi o per competizione con altri farmaci, determinando una riduzione della capacità di metabolizzare il farmaco. Anche l'insufficienza renale determina accumulo dei metaboliti attivi e prolungamento degli effetti.

Presenta un elevato legame alle proteine plasmatiche (97%), pertanto in caso di assunzione concomitante di terapie con farmaci ad alto legame proteico può verificarsi un innalzamento della sua concentrazione plasmatica. (59)

Nel paziente pediatrico, risulta efficace per la sedazione un dosaggio tra 0.05 e 0.2 mg/kg/h.

La via di somministrazione preferenziale è quella intravenosa ma, se impraticabile, è possibile somministrarlo per via orale, intranasale, intramuscolare e rettale, previo adattamento delle dosi a causa del ridotto assorbimento e dell'elevato effetto di primo passaggio epatico. (71)

Nel neonato pretermine non è raccomandato a causa della maggiore frequenza di eventi neurologici avversi verificatisi in concomitanza con l'infusione di tale farmaco.

L'indicazione all'uso del Midazolam in continuo nel neonato resta in caso di:

- ventilazione meccanica prolungata (> 5 gg);
- agitazione importante. (31)

Al giorno d'oggi, il Midazolam è stato largamente studiato e la sua efficacia comprovata. Tuttavia, studi preclinici hanno allertato la comunità scientifica sul rischio di neurotossicità causata da questa molecola, non soltanto in età neonatale. Dati derivanti da studi su animali e in vitro sembrano dimostrare che, perlomeno in condizioni sperimentali, tutti i farmaci utilizzati per l'anestesia e la sedazione, ma in particolare gli antagonisti NMDA (Ketamina) e gli agonisti GABA (benzodiazepine), possono avere conseguenze dal punto di vista neuroanatomico e funzionale su un sistema nervoso centrale in via di sviluppo; dati clinici risultano più complessi da interpretare, in quanto soggetti a diversi fattori confondenti.

Nel 2016 la Food And Drug Administration ha dichiarato che i farmaci utilizzati per l'anestesia generale e la sedazione potrebbero avere ripercussioni sullo sviluppo del sistema nervoso centrale del bambino, se utilizzati in bambini di età inferiore ai 3 anni o in donne nell'ultimo trimestre di gravidanza sottoposte a ripetuto uso di anestetici o ad anestesia per più di 3 ore. (72)

Al contrario, un trial clinico randomizzato che aveva come scopo la valutazione dell'outcome neurologico di bambini operati per ernia inguinale e sottoposti ad anestesia generale con inalanti rispetto ad analgesia loco-regionale, non ha riscontrato outcome neurocognitivo differente a 5 anni. (73) Pertanto, i dati ad oggi non sono conclusivi. Inoltre, tutte le benzodiazepine presentano il rischio di causare tolleranza, dipendenza e sindrome d'astinenza.

Infine, esiste una correlazione dose-dipendente tra Midazolam e insorgenza di delirium. Uno studio retrospettivo di Mody et al. ha cercato di chiarire la correlazione tra esposizione a benzodiazepine e insorgenza di delirium nel paziente pediatrico; la comparsa di delirium è stata valutata mediante la scala Cornell Assesment for Pediatric Delirium (CAPD). Da questo studio è emerso che l'utilizzo di benzodiazepine è un fattore di rischio indipendente per la possibile comparsa di delirium in bambini critici; è inoltre presente un'associazione tra la

dose di benzodiazepina e il rischio di delirium oltre che tra l'utilizzo di benzodiazepine e la durata della permanenza in Terapia Intensiva Pediatrica. (74)

### **Lorazepam**

Il *Lorazepam* può essere usato in alternativa al Midazolam, grazie all'emivita plasmatica più lunga (da 10 a 40 ore a seconda dell'età), alla maggiore durata d'azione (8-12 ore) e alla farmacocinetica meglio prevedibile data l'assenza di metaboliti attivi. (75) L'infusione continua per via venosa è però limitata dalla tossicità del suo diluente, il glicole propilenico.

È possibile l'utilizzo sia in infusione continua, sia come somministrazione intermittente. La dose iniziale per la somministrazione intermittente è di 0.02-0.1 mg/kg ogni 4-8 ore; per l'infusione continua, si consiglia di cominciare con una dose di 0.025 mg/kg/h. (59)

Le alte diluizioni consigliate (0.2 mg/ml) per contrastare la tossicità sono difficilmente applicabili nel bambino che ha un apporto idrico quotidiano ben definito e limitato. Può però essere somministrato per via orale quando è sfruttabile la via enterale. (31)

### **Diazepam**

Il *Diazepam* può essere somministrato per via orale o rettale, in quanto ben assorbita dal tratto gastroenterico, presenta rapida comparsa d'azione (4-5 minuti) e lunga emivita (da 15 a 95 ore in base all'età). La dose intermittente raccomandata è di 0.05-0.3 mg/kg ogni 4-6 ore.

Il metabolismo avviene a livello epatico ad opera dei citocromi CYP3A4 e CYP2C9, con produzione di metaboliti attivi: nordiazepam, temazepam, oxazepam; questi subiscono glucuronazione e sono escreti per via renale, di conseguenza è richiesto un adattamento della dose in presenza di insufficienza epatica o renale. (26,76)

La somministrazione per via endovenosa è dolorosa e spesso complicata da trombosi del vaso. Le formulazioni in emulsioni lipidiche di recente introduzione sono meglio tollerate. (31)

### *Propofol*

Il Propofol è un ipnotico endovenoso preparato in emulsione lipidica contenente olio di soia, glicerolo e fosfatidi purificati di uova, utilizzato per l'anestesia e la sedazione; ha effetto sedativo e mnesico ma non analgesico.

La sua liposolubilità garantisce una rapida diffusione a livello del sistema nervoso centrale e un rapido risveglio; l'effetto ipnotico compare entro 40 secondi. (26,31,59)

Effetti collaterali includono: possibili reazioni di ipersensibilità in pazienti allergici all'uovo o alla soia, ipotensione, bradicardia, convulsioni, acidosi metabolica, iperlipidemia. (26) Essendo un farmaco fortemente depressivo sull'apparato respiratorio e cardiovascolare, risulta controindicato in tutti gli stati patologici accompagnati a ipotensione, come lo stato di shock e l'insufficienza cardiaca. È inoltre vietato il suo impiego per la sedazione continua nei pazienti critici di età inferiore ai 16 anni.

La somministrazione a lungo termine può causare la "Propofol Infusion Syndrome" (PRIS), una complicanza rara ma fatale caratterizzata da acidosi, iperkaliemia, lipemia, epatomegalia, rabdomiolisi, insufficienza renale, insufficienza cardiaca e bradi-aritmia. (26,31) Lo sviluppo di PRIS è correlato alla dose e alla durata dell'infusione; i fattori di rischio nel paziente pediatrico sono: infusione di Propofol a un dosaggio di 4 mg/kg/h per più di 48 ore, giovane età, patologia critica, concomitante infusione di catecolamine, concomitante somministrazione di steroidi. (77,78)

La sedazione continua con Propofol è stata oggetto di vari studi.

Agudelo et al. hanno condotto uno studio retrospettivo osservazionale su 222 pazienti pediatrici, di cui 71 avevano ricevuto infusione continua di Propofol come trattamento di seconda linea in sostituzione (o come adiuvante) di un trattamento di prima linea come Midazolam o Fentanyl; lo scopo dello studio era descrivere l'uso del farmaco e valutare la comparsa di effetti avversi. La dose media di Propofol somministrata era 2.1 mg/kg/h e la dose massima 4 mg/kg/h; la durata media di infusione era di 6.7 giorni, la durata massima 40 giorni. In alcuni di questi pazienti è stato necessario somministrare analgesici e sedativi per migliorare il

comfort del paziente, ma in nessuno dei pazienti che aveva ricevuto infusione continua di Propofol è stata rilevata la comparsa di PRIS, né è stata registrata una maggiore incidenza di eventi avversi quali oliguria, arresto cardiaco o morte, rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto Propofol. Gli autori di questo studio hanno concluso che il Propofol in infusione continua a dosi inferiori a 4 mg/kg/h è sicuro e può essere utilizzato come alternativa per la sedazione prolungata in bambini critici, monitorando con attenzione la comparsa di segni di sindrome da infusione di Propofol. (79)

Uno studio successivo di Sasabuchi et al. ha valutato se l'infusione continua di Propofol in pazienti di età inferiore ai 19 anni ventilati meccanicamente fosse associata ad aumento di mortalità rispetto al Midazolam. I pazienti inclusi nello studio avevano ricevuto Propofol o Midazolam per almeno 3 giorni consecutivi; per il Propofol è stato definito "alta dose" un dosaggio superiore a 4 mg/kg/h. Ciò che è emerso da questo studio è stato che la mortalità a 30 giorni non differiva tra il gruppo sedato con Propofol e quello sedato con Midazolam; nel gruppo sedato con Propofol, non è stata rilevata nessuna correlazione tra l'infusione di Propofol e l'età o tra la mortalità e la dose. Un risultato significativo dello studio, invece, è stato il minor tempo di svezzamento dalla ventilazione ottenuto con il Propofol rispetto al Midazolam. (80)

### *Barbiturici*

I barbiturici sono farmaci agonisti dei recettori GABAergici. Hanno un'elevata liposolubilità e per questo si distribuiscono rapidamente nel sistema nervoso centrale.

Sulla base della durata d'azione, i barbiturici possono essere divisi in quattro categorie; per le esigenze di un reparto di Terapia Intensiva Pediatrica, gli unici che vengono utilizzati solo quelli ad azione ultrabreve (come il Thiopentale), somministrato per indurre anestesia, e quelli ad azione lunga (come il Fenobarbital), con indicazione anticonvulsivante nel trattamento delle epilessie.

Oltre agli effetti sedativi, presentano anche la caratteristica di ridurre la richiesta di ossigeno cerebrale, con conseguente riduzione del flusso sanguigno e della pressione intracranica, e presentano anche effetti anticonvulsivanti.

Avendo un basso indice terapeutico, possono indurre effetti collaterali anche gravi a dosi relativamente vicine a quelle terapeutiche; a dosi progressivamente crescenti deprimono in sequenza: sostanza reticolare ascendente, corteccia cerebrale, cervelletto, sistema vestibolare, centri respiratori bulbari. A essere depressa è la neurotrasmissione gangliare del sistema nervoso autonomo, con effetto sulle resistenze vascolari e sulla gittata cardiaca. (31,76)

### ***Thiopentale***

Il *Thiopentale* ha la caratteristica di dare un rapido risveglio dopo una somministrazione unica; per il mantenimento dell'ipnosi è necessario il ricorso all'infusione continua, con lunghi tempi di eliminazione. La dose iniziale raccomandata è di 0.5 mg/kg/h. (31)

### **1.6 La Ketamina**

La Ketamina ha proprietà sedative, analgesiche e mnesiche che si manifestano in assenza di depressione respiratoria, permettendo di preservare la stabilità emodinamica. Queste caratteristiche fanno di questo farmaco un prezioso alleato nel trattamento del paziente critico con instabilità emodinamica o in stato di shock. Si tratta di un antagonista non competitivo del recettore NMDA (N-metil-D-aspartato) derivato della fenciclidina; è stata descritta per la prima volta in letteratura nel 1965 e il suo utilizzo in ambito clinico è stato approvato dall'FDA nel 1970, inizialmente solo per la sedazione in bambini che dovevano essere sottoposti a procedure dolorose in condizioni di emergenza ma successivamente anche per la sedazione prolungata. (81,82)

La Ketamina è un farmaco a rapida azione che permette di preservare il riflesso laringeo, consentendo quindi di mantenere il paziente in respiro spontaneo anche durante l'esecuzione di procedure mediche in sedazione; è anche un potente

broncodilatatore, il che la rende il farmaco di scelta in pazienti che soffrono di broncospasmo severo (es. asmatici).

Nonostante la sua azione vasodilatatrice comporti una depressione miocardica, possiede anche un'attività simpaticomimetica indiretta (stimola il rilascio di catecolamine e ne impedisce il re-uptake) che permette di mantenere la gittata cardiaca ma che può portare ad ipertensione ed aumento della frequenza cardiaca. La Ketamina ha un tempo di onset rapido (30-60 secondi) se somministrata per via endovenosa, permettendo di raggiungere la sedazione procedurale ottimale in 1 minuto, con un effetto che si mantiene per 5-10 minuti. (14,31)

### **1.6.1 Sintesi e caratteristiche chimiche**

La parola Ketamina deriva da "ketone" e "amine" che insieme descrivono la struttura chimica di questa molecola. Disponibile sia in polvere che in forma liquida, è composta da un clorofenolo legato ad un cicloesano.

Per la sua struttura chirale, esiste in due isomeri ottici puri: S(+)-Ketamina e R(-)-Ketamina; la potenza analgesica dell'S(+) isomero, grazie ad una maggiore affinità recettoriale, è approssimativamente da 2 a 4 volte maggiore rispetto all'R(-) isomero, anche se l'isomero R(-) avrebbe una maggior durata d'azione. (31,82)

### **1.6.2 Profilo farmacodinamico**

L'effetto predominante della Ketamina è l'antagonismo recettoriale non competitivo nei confronti del recettore NMDA, a livello del quale lega il sito di legame della fenciclidina, andando a modificare il recettore secondo un meccanismo allosterico.

Il recettore NMDA ha un ruolo importante nel regolare la percezione sensoriale a livello centrale; la Ketamina è in grado di ridurre l'attivazione del dolore a livello della corteccia somatosensoriale secondaria, dell'insula, del talamo e della corteccia cingolata anteriore. (82)

Il più importante agonista del recettore NMDA è l'acido glutammico, principale neurotrasmettitore ad attività eccitatoria del sistema nervoso centrale. Fra gli antagonisti del recettore sono inclusi lo ione magnesio e lo ione zinco.

Il recettore presenta uno stato di riposo e uno stato attivo: nello stato di riposo il canale ionico è bloccato da ioni magnesio posti internamente al canale stesso; quando avviene l'interazione con i neurotrasmettitori eccitatori, si determina depolarizzazione della membrana, rimozione dello ione magnesio e apertura del canale, con flusso intracellulare di calcio e sodio e fuoriuscita di potassio. L'effetto finale di questa serie di eventi è una serie di reazioni di fosforilazione di chinasi intracellulari. (83)

Gli effetti della Ketamina possono essere distinti in effetti immediati ed effetti tardivi. Gli *effetti immediati* includono: il blocco non competitivo del recettore NMDA del glutammato; l'inibizione tonica dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, con effetti ipnotici e anestetici locali; blocco dei recettori dell'acetilcolina, con effetto broncodilatatore. Uno studio di Pacheco et al. del 2014 ha dimostrato che, tramite l'utilizzo di specifici agenti bloccanti i recettori degli oppioidi, anche l'interazione con i recettori  $\mu$  e  $\delta$  è responsabile dell'effetto analgesico centrale della Ketamina ad alti dosaggi. (82,84)

La Ketamina ha effetti anche sui recettori alfa-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolone propionato (AMPA), sui recettori sigma-1, sui recettori metabotropici del glutammato (mGluR) e sui canali del calcio di tipo L. Un altro effetto immediato della Ketamina è la stimolazione del rilascio di dopamina e noradrenalina.

Gli *effetti tardivi* includono l'inibizione dell'espressione di alcuni fattori di trascrizione come c-fos e c-jun, la modulazione della fosforilazione del recettore NMDA e l'inibizione dell'attivazione degli astrociti e delle cellule della microglia. (85)

La S-Ketamina agisce a livello del recettore NMDA con due diversi meccanismi:

- Legando il canale in conformazione aperta, ne riduce il tempo di apertura;
- Legando il canale in conformazione chiusa, ne diminuisce la frequenza di apertura.

A basse concentrazioni, la Ketamina determina principalmente blocco del canale in conformazione chiusa, mentre ad alte concentrazioni il blocco avviene in

entrambe le forme. Questo ha implicazioni cliniche: a basse dosi la Ketamina causa analgesia e sedazione, ad alte dosi ha proprietà anestetiche. (86)

L'incidenza di effetti avversi alla stessa concentrazione plasmatica è la stessa per i due enantiomeri ma, dal momento che sono necessarie dosi inferiori di S-Ketamina per avere lo stesso effetto, gli effetti indesiderati risultano inferiori con l'isomero S, così come risulta inferiore il tempo di recupero.

La R-Ketamina ha un effetto maggiore sul rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree, per questo motivo il composto racemico potrebbe risultare maggiormente indicato nei pazienti con broncospasmo. (87)

### 1.6.3 Profilo farmacocinetico

Il metabolismo della Ketamina avviene principalmente a livello epatico ad opera del citocromo P450 (CYP3A4), responsabile della N-demetilazione in Norketamina, un metabolita attivo con potenza circa tre volte inferiore rispetto alla molecola d'origine; Ketamina e Norketamina vengono poi ulteriormente metabolizzate dal fegato in composti solubili che possono essere escreti per via renale. L'emivita di eliminazione è di circa 2-3 ore nell'adulto ma è importante prestare attenzione ai dosaggi in pazienti con insufficienza renale o epatica, i quali potrebbero presentare accumulo. (14,87,88)

In un recente studio di Li et al., è stato mostrato come un polimorfismo nel citocromo CYP2B6 sia associato ad un significativo calo della clearance della Ketamina nei pazienti con dolore cronico, determinando concentrazioni plasmatiche maggiori e quindi possibile maggiore incidenza di effetti avversi. (89)

La Ketamina è un composto lipofilo, quindi si distribuisce in modo rapido all'organismo, passando facilmente attraverso la barriera ematoencefalica. Ha una frazione di legame alle proteine plasmatiche del 47% ma è la restante frazione libera ad essere responsabile della diffusione al sito d'azione. (90)

Essendo un composto solubile sia in acqua sia in soluzione lipidica, sono praticabili diverse vie di somministrazione, rendendo la Ketamina un farmaco versatile utilizzabile in diversi contesti. (Figura 10)

Route of administration	Starting dose
Intravenous	0.25–1 mg/kg (adults)*
	0.25–2 mg/kg (children)*
	1–2 mg/kg (adults)#
	2–6 mcg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> (children)#
Intraosseous	0.5–1 mg/kg*
	1–2 mg/kg#
Intramuscular	4–5 mg/kg <sup>*17</sup>
	8–10 mg/kg <sup>#17</sup>
By mouth	3–15 mg/kg (children) <sup>*9,18</sup>
	500 mg maximum (adults) <sup>*9</sup>
Intranasal	0.25–4 mg/kg <sup>*16,19,20</sup>
	3–9 mg/kg <sup>#16,19,20</sup>

Figura 10: vie di somministrazione e dosi iniziali di Ketamina

La via di somministrazione preferenziale è quella endovenosa, che garantisce biodisponibilità del 90%, tempo di onset di 1-5 minuti e durata dell'effetto di circa 30-60 minuti.

È possibile utilizzare anche la somministrazione intramuscolare, nonostante questa risulti dolorosa e, rispetto alla via endovenosa, sia associata a tempi di recupero più lunghi e maggiore rischio di vomito.

Per quanto riguarda la somministrazione per via orale, la biodisponibilità di Ketamina è generalmente bassa (16%), il tempo di onset è di circa 15-30 minuti e il picco di concentrazione plasmatica è circa un quinto rispetto alla somministrazione parenterale; inoltre, dopo somministrazione orale, i livelli di Norketamina risultano essere tre volte più alti rispetto a dopo somministrazione endovenosa. (87) Tuttavia, se somministrata in dosi frazionate può essere una valida alternativa ad una somministrazione con iniezioni endovenose ripetute, soprattutto in un contesto di dolore cronico.

Un'altra via disponibile è quella intranasale, che consente facilità di accesso e rapido assorbimento sistemico. (88)

È disponibile anche la via di somministrazione epidurale, mediante la quale la Ketamina si lega ai recettori NMDA presenti a livello del corno posteriore del midollo spinale, consentendo di prolungare l'analgesia data da una singola iniezione epidurale di Ketamina. I primi tentativi di usare la Ketamina per via epidurale, tuttavia, hanno mostrato neurotossicità che in seguito è stata attribuita agli eccipienti presenti. (87)

#### **1.6.4 Effetti farmacologici della Ketamina**

##### ***Sistema respiratorio***

Generalmente, l'infusione di Ketamina permette di mantenere la funzionalità respiratoria, preservando i riflessi faringei e laringei. Non essendo garantito è comunque necessario utilizzare tecniche di prevenzione (es. aspirazione) nel caso ce ne fosse bisogno.

La Ketamina è associata ad aumentato rischio di laringospasmo anche se, secondo recenti studi, questo necessita di intubazione in solo lo 0.02% dei casi, a discapito dell'1.75% dei casi che si verificano con gli altri agenti. (87,91)

La respirazione spontanea è solitamente mantenuta quando la Ketamina viene infusa lentamente; invece, in seguito ad infusione rapida è possibile lo sviluppo occasionale di apnea transitoria, probabilmente dovuta ad una ridotta responsività all'anidride carbonica. Questo tipo di apnea si riscontra soprattutto nei neonati. (92)

L'effetto broncodilatatore della Ketamina è dovuto probabilmente a due diversi meccanismi:

- l'azione a livello centrale induce il rilascio di catecolamine, che a loro volta stimolano i recettori  $\beta_2$ -adrenergici, portando a broncodilatazione;
- l'azione inibitoria sulla via vagale porta ad un effetto anticolinergico che agisce direttamente sulla muscolatura liscia bronchiale. (93)

Esistono numerosi trial che hanno dimostrato l'efficacia nell'uso della Ketamina in bambini con asma di grado moderato/severo. (87)

***Sistema cardiovascolare***

La Ketamina porta ad un aumento della pressione sistolica, della gittata e della frequenza cardiaca, pur mantenendo stabili le resistenze periferiche.

Questi effetti solitamente raggiungono il picco massimo 2 minuti dopo l'iniezione per poi assestarsi dopo 15-20 minuti, anche se è stata registrata un'ampia variabilità interindividuale. Si pensa che questa risposta adrenergica sia dovuta sia allo stimolo a livello centrale della Ketamina che anche all'utilizzo di altri farmaci ad azione centrale, come le benzodiazepine, che possono favorirne l'insorgenza.

(94)

Queste proprietà rendono la Ketamina un agente ideale per il trattamento dei pazienti in stato di shock ma anche un agente inappropriato per il trattamento di pazienti affetti da cardiopatia ischemica severa. Nonostante abbia dimostrato un aumento del flusso sanguigno coronarico, questo non è sufficiente a bilanciare l'aumentata richiesta di ossigeno da parte del miocardio. La Ketamina è quindi considerata un farmaco inotropo negativo. (87,95)

***Sistema nervoso centrale***

La Ketamina produce anestesia dissociativa, con distacco del paziente da ciò che lo circonda; infatti, durante l'anestesia e gli interventi chirurgici il paziente effettua movimenti riflessi e si presenta spesso con gli occhi aperti.

L'onset è più lento rispetto agli altri agenti anestetici somministrati in bolo (1-5 minuti), mentre la durata d'azione dipende dalla via di somministrazione (20-30 per via intramuscolare, 10-15 per via endovenosa).

L'anestesia con Ketamina può anche portare allo sviluppo di allucinazioni, con una frequenza che varia dal 5 al 30%. Anche se l'incidenza delle allucinazioni è minore nel bambino che nell'adulto, questa è comunque favorita da fattori quali il sesso femminile, dosi elevate di Ketamina e somministrazione in boli endovenosi rapidi. Per prevenire la comparsa di allucinazioni, possono essere somministrate benzodiazepine o prometazina, che ha il vantaggio aggiunto di avere anche un effetto antiemetico. (87)

Essendo un potente analgesico, la Ketamina può anche essere usata intra-operativamente come unico farmaco analgesico.

Oltre a questo, la Ketamina è sempre più impiegata anche nel trattamento del dolore acuto e cronico. Diversi studi hanno dimostrato come l'uso intra-operatorio di Ketamina porti ad un ridotto consumo di morfina nel post-operatorio nell'adulto, anche quando l'uso di Ketamina non viene proseguito dopo l'operazione. (96)

Tutto questo è probabilmente dovuto all'effetto antagonista nei confronti del recettore NMDA, implicato nel fenomeno di wind-up: il wind-up è un fenomeno di sensibilizzazione dei nervi che conducono i segnali nocicettivi dalle corna dorsali del midollo spinale che fa sì che lo stimolo doloroso sia percepito come molto più doloroso rispetto ad in precedenza.

La Ketamina risulta controindicata in pazienti con trauma cranico in quanto, in pazienti in respiro spontaneo, aumenta il flusso ematico cerebrale a causa dell'aumento di  $pCO_2$ ; tuttavia, in studi su pazienti ventilati e sedati è stato dimostrato come in presenza di Ketamina, la pressione intracranica non subisca un rialzo. (97)

La Ketamina ha dimostrato avere anche effetti anticonvulsivanti, legati principalmente all'antagonismo nei confronti del recettore NMDA e parzialmente anche all'agonismo verso il recettore del GABA. (98) La sua efficacia è stata studiata anche nello stato epilettico, una condizione che spesso richiede l'uso di farmaci anestetici; lo stato epilettico si accompagna a una riduzione nella sensibilità del paziente a farmaci agonisti del GABA, mentre la responsività del paziente a farmaci antagonisti del recettore NMDA risulta inalterata, rendendo la Ketamina un'opzione sicura ed efficace per il trattamento dello stato epilettico. (85,99)

Numerosi studi su animali hanno mostrato recentemente possibili effetti neurotossici della Ketamina sul sistema nervoso centrale in via di sviluppo. I meccanismi mediante i quali la Ketamina eserciterebbe i suoi effetti su un sistema nervoso centrale in via di sviluppo sono molteplici e non ancora ben compresi:

- Blocco dei recettori NMDA, che determina alterazioni nella plasticità sinaptica e compromette l'apprendimento e la memoria;

- Up-regolazione compensatoria dei recettori NMDA dopo sospensione della somministrazione di Ketamina, che rende i neuroni che esprimono questi recettori più sensibili agli effetti citotossici di alcuni neurotrasmettitori;
- Inibizione della crescita e dello sviluppo delle cellule progenitrici del sistema nervoso;
- Interferenza con la formazione delle spine dendritiche, che determina disfunzione del sistema nervoso centrale a lungo termine. (100)

La somministrazione di Ketamina deve essere attentamente valutata per il paziente pretermine <34 settimane mentre il suo impiego nel neonato pretermine di età gestazionale inferiore a 30 settimane, nella sua prima settimana di vita extrauterina, risulta controindicato per il possibile aumento della pressione intracranica; tuttavia, attualmente questa controindicazione è stata rivista nel caso in cui il paziente sia protetto da altri farmaci. (31)

### ***Tratto gastrointestinale***

La Ketamina provoca scialorrea che a sua volta può condurre a problemi alle vie respiratorie, come laringospasmo o ostruzione; per ridurre la salivazione può essere somministrata atropina.

Gli effetti gastrointestinali della Ketamina, quando usata a scopo sedativo in Terapia Intensiva, possono essere un vantaggio in quanto la nutrizione enterale è meglio tollerata rispetto a quando il paziente è sedato con oppioidi. (101)

La Ketamina provoca nausea e vomito più spesso rispetto a Propofol o Thiopentale, anche se, per via del ridotto utilizzo di oppioidi in concomitanza di Ketamina, l'incidenza generale di nausea e vomito post-operatori è comunque ridotta. (87)

Una case series che comprende tre case reports caratterizzati da test di funzionalità epatica alterati in seguito ad abuso cronico di Ketamina in pazienti adulti, ha evidenziato un importante rialzo degli indici di funzionalità epatica (GGT, bilirubina, ALP, transaminasi) e una dilatazione reversibile dei dotti biliari, in assenza di ostruzioni. (102)

Dati simili sono stati riportati da un case report asiatico in cui tre giovani adulti hanno presentato dolore addominale con dilatazione reversibile dei dotti biliari in seguito ad abuso cronico di Ketamina. (103)

### ***Muscolo scheletrico***

La Ketamina aumenta il tono muscolare, soprattutto in seguito a bolo endovenoso o durante lo scalo graduale del farmaco. Raramente questo è causa di problemi intra-operatori ma in pazienti giovani che necessitano di riduzioni di fratture è consigliata la somministrazione di benzodiazepine o, in casi gravi, di agenti miorilassanti. (87)

### **1.6.5 Utilizzo della Ketamina in Terapia Intensiva Pediatrica**

Raggiungere un livello di analgo-sedazione ottimale è una parte fondamentale nel trattamento del paziente critico pediatrico. Attualmente l'approccio più frequentemente utilizzato è dato dalla combinazione di alfa2-agonisti e oppioidi (53,54); quest'ultimi, così come le Benzodiazepine, sono associati ad instabilità emodinamica, dipendenza, sindrome d'astinenza e delirium. L'insorgenza di queste complicanze è spesso legata alla necessità di aumentare il dosaggio dei farmaci, ad un maggior tempo di scalo dell'analgo-sedazione e ad un tempo prolungato di ricovero in Terapia Intensiva.

Per tutte queste ragioni, la presenza di farmaci per l'analgo-sedazione alternativi, per i pazienti che non rispondono adeguatamente alla terapia standard, è fondamentale. (104)

Attualmente, le uniche formulazioni di Ketamina approvate dalla Food and Drug Administration sono quella iniettabile a scopo anestetico e, più recentemente, la somministrazione per via intranasale per il trattamento della depressione trattamento-resistente.

Negli ultimi tempi, la Ketamina ha assunto nuovi ruoli nel trattamento dell'asma, dello stato di male epilettico refrattario e delle dipendenze da farmaci; oggi è usata soprattutto per il trattamento del dolore cronico, del dolore post-operatorio, per

la sedazione procedurale e per il trattamento di patologie respiratorie, neurologiche e neuropatiche. (105,106)

#### ***Trattamento dell'asma e del broncospasmo***

Nel paziente che presenti broncospasmo e asma, la Ketamina si è rivelata essere un farmaco adatto sia per facilitare l'intubazione, sia per garantire l'analgo-sedazione continua di pazienti già intubati. Un altro utilizzo è quello in pazienti con patologie ostruttive che necessitino di ventilazione non invasiva, in cui la Ketamina può essere una valida opzione per realizzare una sedazione a breve termine che abbia lo scopo di ridurre l'agitazione e l'intolleranza nei confronti della maschera. Le dosi di Ketamina necessarie sono molto basse e hanno un rischio molto basso di provocare ad allucinazioni. (85,87)

#### ***Trattamento dello stato epilettico refrattario***

Grazie alle sue proprietà anticonvulsivanti, la Ketamina è stata utilizzata anche per il trattamento dello stato epilettico refrattario, una condizione definita come la mancata risposta ad appropriate dosi di antiepilettici di prima e seconda linea. (85,99,107)

L'attività convulsiva continuativa causa l'internalizzazione dei recettori GABA-A, con conseguente riduzione di efficacia di alcuni dei farmaci comunemente usati nel trattamento delle crisi epilettiche come le benzodiazepine; al contrario, l'attività convulsiva causa l'aumento del numero di recettori NMDA, pertanto la Ketamina risulta efficace. (108)

#### ***Trattamento del dolore cronico***

Il dolore cronico è il risultato della sensibilizzazione centrale o di un processo neuropatico con iperalgesia o allodinia. Recentemente, la Ketamina è stata introdotta nel trattamento del dolore in pazienti neoplastici e di varie sindromi caratterizzate da dolore cronico, soprattutto se dovute a danno neuropatico. Basse dosi di Ketamina sono sufficienti per determinare un potente effetto analgesico,

anche se svariati studi mostrano risultati contrastanti per quanto riguarda l'efficacia a lungo termine.

La Ketamina potrebbe essere somministrata come terapia di seconda linea laddove la terapia standard (es. oppioidi) non fosse sufficiente. (87,109,110)

### ***Trattamento del dolore post-operatorio***

Gli oppioidi sono parte integrante del trattamento del dolore acuto post-operatorio ma possono condurre ad iperalgesia con necessità di aumentare il dosaggio della terapia analgesica. La Ketamina è in grado di inibire i meccanismi alla base dello sviluppo di tolleranza quando somministrata in dosi sub-anestetiche ripetute, permettendo inoltre di ridurre le dosi di morfina nelle prime 24 ore dall'intervento. (88,111)

### ***Utilizzo nella sedazione procedurale***

Grazie al suo potente effetto analgesico, la somministrazione di Ketamina è utile anche al di fuori della sala operatoria, con effetti simili a Morfina o Fentanyl ma con una minor incidenza di depressione respiratoria. (112)

Di conseguenza, la Ketamina svolge un ruolo importante nella sedazione procedurale in condizioni di emergenza, incluse quelle che si verificano in Terapia Intensiva Pediatrica. (88,113)

### ***Trattamento dello shock***

La Ketamina è un agente ideale anche al di fuori della sala operatoria in quanto determina stabilità cardiovascolare e mantenimento dei riflessi respiratori, fondamentali per l'omeostasi. Questo è estremamente importante in pazienti in stato di shock settico che necessitano di massima stimolazione simpatica. (88,114)

### ***Utilizzo nel paziente pediatrico***

Studi che interessino il paziente pediatrico sono notevolmente più scarsi rispetto a quelli riguardanti il paziente adulto.

Una recente review sistematica quantitativa ha raccolto i dati di vari trials randomizzati controllati in cui la Ketamina veniva aggiunta all'anestesia epidurale caudale nel paziente pediatrico; quello che ne è emerso è che la Ketamina allunga l'analgia, con un minor rischio di sviluppare effetti avversi rispetto all'uso del solo anestetico locale. (115)

Un'altra metanalisi ha riportato che l'infusione caudale di Ketamina nel paziente pediatrico è associata a una riduzione del dolore post-operatorio e della terapia analgesica necessaria. (116)

Javid et al. hanno dimostrato che sia la somministrazione sottocutanea sia quella endovenosa di Ketamina, alla fine di un intervento chirurgico, sono sicure ed efficaci nel controllo del dolore post-tonsillectomia, senza provocare un aumento dell'incidenza di complicanze. (117)

Uno studio prospettico randomizzato a doppio cieco che ha incluso pazienti da 1 a 5 anni, con ustioni su più del 10% della superficie corporea, ha dimostrato che la combinazione di Midazolam e Ketamina conduceva ad una migliore analgesia rispetto alla combinazione di Midazolam, Acetaminofene e Codeina. (88,118)

Sperotto et al. hanno presentato un'analisi retrospettiva del nostro Centro che includeva 60 bambini in condizioni critiche (principalmente insufficienza respiratoria) che hanno ricevuto Ketamina in infusione prolungata per almeno 24 ore. Questo studio ha dimostrato che l'utilizzo di Ketamina permette di ridurre significativamente i dosaggi di oppioidi già nelle prime 24 ore dall'inizio dell'infusione; inoltre, la maggior parte dei pazienti non ha necessitato di un aumento del regime analgo-sedativo nelle prime 24 dall'inizio dell'infusione, dimostrando come la Ketamina possa essere una strategia valida nel mantenere un livello ottimale di analgo-sedazione in questi pazienti. (104)

A dicembre 2022 Tessari et al. hanno pubblicato il più ampio studio osservazionale prospettico circa l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo della Ketamina in infusione prolungata ( $\geq 12$  ore) come adiuvante nell'analgo-sedazione in Terapia Intensiva Pediatrica, condotto nel nostro Centro. L'obiettivo primario era valutare il miglioramento del comfort del paziente, con una riduzione di almeno 2 punti in 24 ore della Comfort Behavior Scale. Sono stati inclusi nello studio 77 pazienti e di

questi, il 71% ha risposto bene all'infusione di Ketamina, senza la necessità di aumentare la dose della terapia analgo-sedativa concomitante (le dosi di benzodiazepine ed oppioidi sono state significativamente ridotte nelle prime 24 ore) e con una riduzione mediana della CBS di 8 punti, andando quindi a confermare quanto riportato dallo studio di Sperotto et al. (119)

### **1.7 Effetti avversi della Ketamina**

È riportato da studi dell'adulto che l'abuso cronico di Ketamina può portare a psicosi, amnesia, ipertensione arteriosa, scialorrea, tachicardia, ipertono, distonia/discinesia, crisi convulsive e tossicità dell'apparato gastrointestinale e urinario, tutti eventi che possono limitarne l'utilizzo in alcune popolazioni pediatriche. (105)

Secondo quanto riportato dallo studio di Sperotto et al., gli effetti avversi registrati erano di grado lieve, facilmente reversibili e probabilmente correlati alla concomitante politerapia in atto piuttosto che alla sola Ketamina; ipertensione arteriosa, scialorrea e delirium sono stati gli effetti rilevati che più probabilmente correlavano direttamente con l'infusione di Ketamina e la cui insorgenza dovrebbe essere attentamente valutata in corso di un'infusione prolungata del farmaco. (104)

Anche nello studio di Tessari et al. sono stati riportati degli eventi avversi: 11 pazienti hanno riportato eventi potenzialmente legati alla Ketamina, come scialorrea, ipertensione sistemica, distonia/discinesia, tachicardia e agitazione e di questi, 6 hanno richiesto un intervento come riduzione della dose, sospensione del farmaco o terapia farmacologica. Nessuno dei pazienti appartenenti allo studio ha manifestato delirium durante l'infusione mentre 4 pazienti lo hanno manifestato entro sette giorni dalla sospensione della Ketamina. I pazienti che hanno manifestato sindrome d'astinenza stavano scalando la sedazione con oppioidi o benzodiazepine. (119)

Inoltre, vari studi preclinici hanno dimostrato che la Ketamina ha un effetto inotropo negativo, quindi la sua somministrazione, soprattutto in boli, dovrebbe

essere evitata in pazienti con ridotta contrattilità miocardica e sospetto di insufficienza surrenalica. (120,121)

#### ***Eventi avversi da infusione di Ketamina***

- Generali: sedazione, alterazione della coscienza;
- Orecchie, occhi, naso, gola: nistagmo orizzontale, verticale o rotazionale, midriasi, scialorrea;
- Cardiovascolari: ipertensione arteriosa sistemica, tachicardia, palpitazioni, aritmie, dolore toracico;
- Gastrointestinali: dolore addominale, nausea, vomito;
- Neurologici: disorientamento, paranoia, disforia, ansia, confusione mentale, alterazione del linguaggio, atassia, disartria, ipertono, distonia acuta/psicomotoria/psicomimetica;
- Genitourinari: sintomi del basso tratto urinario;
- Traumatici: alcune reviews hanno trovato evidenza di un aumento dell'incidenza di trauma secondari alla ridotta percezione del dolore dovuta a Ketamina.

#### ***Sintomi dovuti a overdose, infusione troppo rapida o combinata ad altri farmaci***

- Apparato respiratorio: depressione respiratoria, apnea, laringospasmo;
- Apparato cardiovascolare: ipotensione, bradicardia, infarto miocardico;
- Sistema nervosa centrale: crisi convulsive, stupor, coma; (122)

Generalmente, una terapia di supporto è sufficiente per trattare i pazienti che manifestino tossicità da Ketamina; secondo il toxicology data network non ci sono farmaci approvati dalla Food and Drug Administration per il trattamento dell'overdose da Ketamina ma ci sono farmaci che permettono il controllo di agitazione e psicosi (es. benzodiazepine), mentre altri farmaci (es. adiuvanti) possono essere impiegati nel controllo di sintomi quali instabilità emodinamica e scialorrea. (122)

In conclusione, l'uso di Ketamina in infusione prolungata in un reparto di Terapia Intensiva Pediatrica rappresenta una valida strategia per assicurare il comfort del piccolo paziente e ridurre l'utilizzo di altri farmaci in pazienti difficult-to-sedate. Gli effetti avversi sono lievi e facilmente reversibili anche se sono necessari studi più approfonditi per indagarne gli effetti a lungo termine. (119)

## **2 OBIETTIVI DELLO STUDIO**

L'obiettivo primario di questo studio è valutare la sicurezza dell'utilizzo della Ketamina come analgo-sedativo in infusione prolungata ( $\geq 7$  giorni) nel paziente ricoverato in Terapia Intensiva Pediatrica.

L'obiettivo secondario è quello di descrivere l'epatotossicità e le caratteristiche della popolazione che, all'interno dello studio, ha riportato questo effetto avverso.



### **3 MATERIALI E METODI**

#### **3.1 Disegno, setting e periodo dello studio**

Lo studio è di tipo osservazionale retrospettivo monocentrico. I dati sono stati raccolti presso il Reparto di Terapia Intensiva Pediatrica di Padova in un periodo compreso tra Giugno 2021 e Dicembre 2022.

#### **3.2 Popolazione**

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti ricoverati in Terapia Intensiva Pediatrica che abbiano ricevuto un'infusione continua ( $\geq 7$  giorni) di Ketamina tra Gennaio 2017 e Dicembre 2022; i nominativi sono stati individuati all'interno del registro degli stupefacenti. I dati sono stati estratti dalla consultazione delle cartelle cliniche informatizzate e dal registro TIPNET (Network delle Terapie Intensive Pediatriche Italiane). Nel caso di più di un'infusione di Ketamina ricevuta all'interno del periodo di studio, sono stati inclusi solo i dati relativi alla prima infusione.

#### Criteria di inclusione

- Età <18 anni
- Ricovero in Terapia Intensiva Pediatrica
- Infusione continua di Ketamina per almeno 7 giorni
- Acquisizione del consenso informato

#### Criteria di esclusione

- Mancanza di consenso al trattamento dei dati

#### **3.3 Procedura sperimentale e svolgimento dello studio**

I pazienti soddisfacenti i criteri di inclusione dello studio sono stati candidati all'arruolamento; prima dell'inizio della terapia con Ketamina è stato proposto ai genitori del paziente e raccolto il consenso al trattamento dei dati dello studio.

Al momento dell'arruolamento sono state raccolte le informazioni anagrafiche e cliniche:

- Età al momento dell'infusione (mesi);
- Sesso (M/F);
- Etnia (caucasica, asiatica, africana, australiana, altro);
- Peso corporeo (kg);
- Motivo del ricovero in Terapia Intensiva;
- Score di mortalità all'ingresso (PIM3);
- Necessità di ventilazione (invasiva, non invasiva); per tale variabile si sottolinea la possibilità che un paziente possa essere stato ventilato con diverse modalità durante l'infusione prolungata;
- Eventuale terapia inotropica in atto;

Durante tutta la durata dello studio sono stati registrati:

- Elementi clinici significativi nel corso del ricovero:
  - o Ventilazione invasiva convenzionale o non invasiva: giorni totali di ventilazione e giorni totali di ventilazione durante l'infusione di Ketamina;
  - o Trattamenti ad alta intensità: supporto inotropo, ossigenazione extracorporea a membrana, terapia renale sostitutiva, emodialisi, plasmferesi, interventi chirurgici maggiori.
- Informazioni sull'infusione di Ketamina:
  - o Giorno di avvio e di sospensione;
  - o Durata dell'infusione (h);
  - o Dose massima di Ketamina;
  - o Dose media di Ketamina;
  - o Dose totale di Ketamina;
  - o Eventuale seconda infusione durante il ricovero.
- Informazioni sui farmaci analgo-sedativi concomitanti:
  - o Molecola: Midazolam, Fentanyl, Morfina, Dexmedetomidina, Propofol, Rocuronio;
- Informazioni su eventi avversi attribuibili all'infusione di Ketamina:

- Tipologia di evento avverso: i più comuni sono ipertono assiale e degli arti, distonia/discinesia, ipertensione endocranica, stato psicotico/allucinazioni/stato confusionale, ipertensione arteriosa sistemica, tachicardia, ischemia miocardica in pazienti ad alto rischio, ipersalivazione, anafilassi, eritema, nausea/vomito, laringospasmo, diabete insipido, agitazione/delirium;
- Informazioni sull'insorgenza di epatotossicità, determinata valutando GGT e bilirubina raggiunto durante l'infusione di Ketamina secondo i criteri del National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 relativi alla tossicità epatobiliare (123);
- Outcome del ricovero: mortalità, giorni di ricovero, giorni di ventilazione totali, giorni di ventilazione durante l'infusione.

### **3.4 Misure di outcome**

- Frequenza e tipologia di eventi avversi insorti durante l'infusione di Ketamina. Gli eventi sono stati suddivisi secondo le seguenti categorie: ipertono assiale e degli arti, distonia/discinesia, ipertensione endocranica, stato psicotico/allucinazioni/stato confusionale, ipertensione arteriosa sistemica, tachicardia, ischemia miocardica in pazienti ad alto rischio, scialorrea, anafilassi, eritema, nausea/vomito, laringospasmo, diabete insipido, agitazione/delirium;
- Frequenza di insorgenza di epatotossicità: sono stati raccolti i valori di GGT e bilirubina basali (precedenti l'avvio dell'infusione di Ketamina), massimi (il valore più alto raggiunto durante l'infusione) e il rapporto tra i due, in modo da poter determinare l'eventuale epatotossicità da Ketamina.

Per la definizione di epatotossicità ci si è basati sulla CTCAE v5.0 del National Cancer Institute. (Figura 11)

Adverse event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alkaline phosphatase increased	>ULN to 2.5 x ULN if baseline was normal; 2 to 2.5 x baseline if baseline was abnormal	>2.5 to 5 x ULN if baseline was normal; >2.5 to 5 x baseline if baseline was abnormal	>5 to 20 x ULN if baseline was normal; >5 to 20 x baseline if baseline was abnormal	>20 x ULN if baseline was normal; >20 x baseline if baseline was abnormal	
Alanine aminotransferase increased	>ULN to 3 x ULN if baseline was normal; 1.5 to 3 x baseline if baseline was abnormal	>3 to 5 x ULN if baseline was normal; >3 to 5 x baseline if baseline was abnormal	>5 to 20 x ULN if baseline was normal; >5 to 20 x baseline if baseline was abnormal	>20 x ULN if baseline was normal; >20 x baseline if baseline was abnormal	
Aspartate aminotransferase increased	>ULN to 3 x ULN if baseline was normal; 1.5 to 3 x baseline if baseline was abnormal	>3 to 5 x ULN if baseline was normal; >3 to 5 x baseline if baseline was abnormal	>5 to 20 x ULN if baseline was normal; >5 to 20 x baseline if baseline was abnormal	>20 x ULN if baseline was normal; >20 x baseline if baseline was abnormal	
Blood bilirubin increased	>ULN to 1.5 x ULN if baseline was normal; >1 to 1.5 x baseline if baseline was abnormal	>1.5 to 3 x ULN if baseline was normal; >1.5 to 3 x baseline if baseline was abnormal	>3 to 10 x ULN if baseline was normal; >3 to 10 x baseline if baseline was abnormal	>10 x ULN if baseline was normal; >10 x baseline if baseline was abnormal	
GGT increased	>ULN to 2.5 x ULN if baseline was normal; 2 to 2.5 x baseline if baseline was abnormal	>2.5 to 5 x ULN if baseline was normal; >2.5 to 5 x baseline if baseline was abnormal	>5 to 20 x ULN if baseline was normal; >5 to 20 x baseline if baseline was abnormal	>20 x ULN if baseline was normal; >20 x baseline if baseline was abnormal	
Hepatic failure			Asterixis; mild encephalopathy; drug-induced liver injury (DILI); limiting self-care ADL*	Life-threatening consequences; moderate to severe encephalopathy; coma	Death
Portal hypertension		Decreased portal vein flow	Reversal/retrograde portal vein flow associated with varices and/or ascites	Life-threatening consequences; urgent intervention needed	Death

Figura 11: NCI CTCAE v5.0 hepato-biliari toxicity

### 3.5 Analisi statistica

Le variabili analizzate sono state descritte con frequenze e percentuali in caso di variabili categoriche, con mediana e range interquartile come indicatori di centralità e dispersione per variabili continue.

Le variabili categoriche, cliniche, di sedazione e di outcome clinico sono state confrontate tra il gruppo dei pazienti che ha presentato eventi avversi e il gruppo di pazienti che non ha presentato eventi avversi. Lo stesso confronto è stato eseguito tra il gruppo di pazienti che hanno sviluppato epatotossicità e il gruppo che non l'ha sviluppata. Per la determinazione della presenza di epatotossicità e per la divisione in diversi gradi ci si è basati sul NCI CTCAE v5.0.

I confronti i gruppi per le variabili sono stati effettuati in modo esplorativo tramite il test Chi-quadro di Pearson per le variabili categoriali e il test non parametrico di tipo Wilcoxon per le variabili continue.

Infine, è stata eseguita un'analisi basata su tecniche di Machine learning della classe Random Forest per valutare quale elemento abbia avuto un peso maggiore nel determinare epatotossicità nei pazienti inclusi nello studio.

Considerando che i dati non sono stati aggiustati per la molteplicità, è stato considerato statisticamente significativo un livello family-wise di 0.05 (overall sullo studio) per ogni confronto (variabile tra gruppi), che fosse il più vicino possibile allo 0.001, in modo da renderne più affidabile la valutazione di significatività.

L'analisi statistica è stata condotta tramite software statistico R ver4.02.



## 4 RISULTATI

Lo studio ha incluso un totale di 62 pazienti ricoverati in Terapia Intensiva Pediatrica e ricevuti un'infusione continua ( $\geq 7$  giorni) di Ketamina.

### 4.1 Caratteristiche della popolazione

Dei 62 soggetti inclusi, la maggioranza era di sesso maschile, con un rapporto M:F di 1.6:1, e di etnia caucasica.

La Tabella I riassume le caratteristiche demografiche del campione.

Caratteristiche demografiche del campione*	Pazienti n=62
<b>Età</b> (mesi), mediana (RIQ)	15 (5-53)
<b>Peso</b> (kg), mediana (RIQ)	10 (5-18)
<b>Sesso maschile</b> , n° pazienti (%)	38 (61)
<b>Sesso femminile</b> n° pazienti (%)	24 (39)
<b>Etnia</b> , n° pazienti (%)	
Caucasica	53 (85)
Asiatica	2 (3)
Africana	5 (8)
Altro	2 (3)

Tabella I: Caratteristiche demografiche del campione. RIQ=Range Inter-Quartile.

\*Valori non corretti secondo molteplicità

Dal punto di vista clinico, il motivo di ricovero è stato prevalentemente dovuto ad una patologia respiratoria. La mortalità intraTIPed della popolazione è stata pari al 21% mentre la mortalità mediana predetta dal Pediatric Index of Mortality score-3 (PIM3), calcolata all'ingresso in TIPed, è stata di 0.032. (Tabella II)

Caratteristiche cliniche del campione*	Pazienti n=62
<b>Motivo del ricovero, n° pazienti (%)</b>	
Patologia respiratoria	27 (44)
Patologia neurologica	8 (13)
Patologia cardiovascolare	6 (10)
Trauma	1 (2)
Chirurgia	6 (10)
Sepsi/shock settico	4 (6)
Ustione	2 (3)
Altro	8 (13)
<b>PIM3, mediana (RIQ)</b>	0.032 (0.01-0.067)
<b>Durata ricovero (giorni), mediana (RIQ)</b>	52 (22-77)
<b>Outcome, n° pazienti (%)</b>	
Dimissione	19 (31)
Trasferimento	30 (48)
Decesso	13 (21)

Tabella II: Caratteristiche cliniche del campione.

PIM3=Pediatric Index of Mortality score-3, RIQ=Range Inter-Quartile.

\*Valori non corretti secondo molteplicità

Complessivamente, 61 pazienti (98%) hanno richiesto ventilazione durante il ricovero, meccanica e/o non invasiva. Di questi, 58 (94%) hanno richiesto ventilazione durante l'infusione di Ketamina. Si sottolinea come possa essere stata utilizzata più di una tipologia di ventilazione nello stesso paziente durante il tempo di ricovero o durante l'infusione di Ketamina.

La Tabella III riassume le caratteristiche dei trattamenti ad alta intensità effettuati durante il ricovero.

Trattamenti ad alta intensità durante il ricovero*	Pazienti n=62
<b>Totale, n° pazienti (%) **</b>	
Inotropo maggiore	32 (52)
CRRT	8 (13)
Emodialisi	4 (6)
Plasmaferesi	3 (5)
ECMO	7 (11)
Chirurgia maggiore	21 (34)
<b>Durata totale ventilazione (giorni), mediana (RIQ)</b>	22 (13-44)
<b>Durata ventilazione durante Ketamina (giorni), mediana (RIQ)</b>	12 (9-18)

Tabella III: Trattamenti ad alta intensità durante il ricovero.

\*Valori non corretti secondo molteplicità \*\*Risposte non mutualmente esclusive.

CRRT=Continuous Renal Replacement Therapy, ECMO=Extracorporeal Membrane Oxygenation, RIQ=Range Inter-Quartile

#### 4.2 Caratteristiche dell'infusione di Ketamina

Per quanto concerne le caratteristiche dell'infusione continua di Ketamina, le variabili e i relativi valori riguardanti la sua infusione di Ketamina sono riportati nella Tabella IV.

Variabili relative alla modalità di utilizzo di Ketamina	Pazienti n=62
<b>Dose infusiva massima</b> ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), mediana (RIQ)	50 (30-50)
<b>Dose infusiva media</b> ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), mediana (RIQ)	30 (19-40)
<b>Dose totale</b> ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), mediana (RIQ)	470664 (319275-896558)
<b>Durata infusione</b> (ore), mediana (RIQ)	288 (222-432)
<b>Seconda infusione durante ricovero</b> , n° pazienti (%)	14 (23)

Tabella IV: Variabili relative alla modalità di utilizzo di Ketamina. RIQ=Range Inter-Quartile.  
\*Valori non corretti secondo molteplicità

#### 4.3 Caratteristiche dell'analgo-sedazione associata

Tutti i pazienti inclusi nello studio hanno ricevuto una terapia analgo-sedativa di associazione con almeno due farmaci in infusione continua. Si sottolinea come uno stesso paziente possa essere stato trattato con un'associazione di più tipologie di farmaci.

La Tabella V riassume i valori riguardanti le caratteristiche dell'analgo-sedazione associata all'infusione di Ketamina.

Caratteristiche dell'analgo-sedazione associata*	Pazienti n=62
<b>Farmaci analgesici associati</b> , n° pazienti (%) **	
Morfina, n° pazienti (%)	28 (45)
Fentanest, n° pazienti (%)	50 (81)
<b>Farmaci sedativi associati</b> , n° pazienti (%) **	
Midazolam, n° pazienti (%)	53 (85)
Dexmedetomidina, n° pazienti (%)	31 (50)
Propofol, n° pazienti (%)	19 (31)
<b>Rocuronio</b> , n° pazienti (%)	28 (45)

Tabella V: Variabili relative ai farmaci analgo-sedativi associati.  
\*Valori non corretti secondo molteplicità \*\*Risposte non mutualmente esclusive

#### 4.4 Effetti avversi associati all'infusione di Ketamina

Sono stati registrati gli effetti avversi insorti durante l'infusione di Ketamina.

Complessivamente, 32 pazienti (52%) hanno presentato almeno un effetto avverso durante il trattamento con Ketamina.

Gli effetti avversi più significativi risultano essere: ipertensione arteriosa sistemica ( $p < 0.001$ ), tachicardia ( $p < 0.001$ ), scialorrea ( $p < 0.001$ ), agitazione ( $p = 0.002$ ).

La Tabella VI riassume gli eventi avversi rilevati nella popolazione totale e nella popolazione che ne ha manifestato almeno uno.

Variabile*	Pazienti tot n=62	Pazienti con $\geq 1$ effetto avverso n=32	P value
<b>Effetto avverso, n° pazienti (%)</b>			
Iper tono assiale	4 (6)	4 (12)	0.045
Discinesia/distonia degli arti	1 (2)	1 (3)	0.33
Iper tensione arteriosa sistemica	15 (24)	15 (47)	$< 0.001$
Tachicardia	10 (16)	10 (31)	$< 0.001$
Scialorrea	17 (27)	17 (53)	$< 0.001$
Eritema	2 (3)	2 (6)	0.16
Nausea e/o vomito	6 (10)	6 (19)	0.013
Laringospasmo	2 (3)	2 (6)	0.16
Agitazione	9 (15)	9 (28)	0.002
Delirium	6 (10)	4 (12)	0.44

Tabella VI: Effetti avversi durante infusione di Ketamina.

\*Valori non corretti secondo molteplicità

Mediante analisi statistica è stato fatto un confronto fra la coorte di pazienti che ha presentato eventi avversi associati all'infusione di Ketamina e la coorte di pazienti che non ne ha presentati.

La maggioranza dei pazienti che ha sviluppato effetti avversi era di sesso maschile e di etnia caucasica. La mortalità di questa popolazione è stata del 22% mentre quella predetta dal PIM3 era di 0.03. Particolarmente rilevanti risultano essere la differenza di outcome tra le due popolazioni e la differenza nella mediana della durata del ricovero.

I dati completi del confronto tra i due sottogruppi circa le caratteristiche demografiche, cliniche e farmacologiche sono riportate nella Tabella VII.

Variabile*	Nessun evento avverso (n=30)	Evento avverso (n=32)	P value
<b>Età</b> (mesi), mediana (RIQ)	7 (5-42)	26 (5-55)	0.48
<b>Peso</b> (kg), mediana (RIQ)	7.5 (5-17)	12 (5-18)	0.57
<b>Sesso</b> (maschile) n° pazienti (%)	21 (70)	17 (53)	0.17
<b>Etnia</b> , n° pazienti (%)			0.54
Caucasica	27 (90)	26 (81)	
Asiatica	1 (3)	1 (3)	
Africana	2 (7)	3 (9)	
Altro	0	2 (6)	
<b>Motivo del ricovero</b> , n° pazienti (%)			0.55
Patologia respiratoria	15 (50)	12 (38)	
Patologia neurologica	2 (7)	6 (19)	
Patologia cardiovascolare	4 (14)	2 (6)	
Trauma	1 (3)	0	
Chirurgia	3 (10)	3 (9)	
Sepsi/shock settico	2 (7)	2 (6)	
Ustione	1 (3)	1 (3)	
Altro	2 (7)	6 (19)	
<b>PIM3</b> , mediana (RIQ)	0.04 (0.008-0.076)	0.03 (0.015-0.042)	0.54
<b>Durata ricovero</b> (giorni), mediana (RIQ)	32 (18-58)	66 (45-119)	<0.001
<b>Outcome</b> , n° pazienti (%)			<0.001
Dimissione	1 (3)	18 (56)	
Trasferimento	23 (77)	7 (22)	
Decesso	6 (20)	7 (22)	
<b>Trattamenti ad alta intensità</b> , n° pazienti (%)			
Inotropo maggiore			
CRRT	19 (63)	13 (41)	0.074
Emodialisi	6 (32)	2 (6)	0.016
Plasmaferesi	1 (5)	3 (9)	0.6
ECMO	0	3 (11)	0.54
Chirurgia maggiore	3 (16)	4 (12)	0.74
<b>Durata totale ventilazione</b> (giorni), mediana (RIQ)	9 (47)	12 (38)	0.49
<b>Durata totale ventilazione</b> (giorni), mediana (RIQ)	19 (11-33)	26 (16-46)	0.062
<b>Ventilazione durante Ketamina</b> (giorni), mediana (RIQ)	9.5 (9-12)	14 (11-18)	0.008
<b>Caratteristiche infusione Ketamina</b>			
Dose massima (µg/kg/min), mediana (RIQ)	40 (30-50)	50 (38-60)	0.012
Dose media (µg/kg/min), mediana (RIQ)	22 (15-31)	38 (30-46)	<0.001
Dose totale(µg/kg), mediana (RIQ)	326970 (185625-516132)	756000 (427200-1247400)	<0.001
Durata infusione (ore), mediana (RIQ)	240 (216-288)	348 (240-510)	0.003
Seconda infusione, n° pazienti (%)	23 (77)	25 (78)	0.89
<b>Analgo-sedazione associata</b>			
<b>Analgesici</b> , n° pazienti (%)			
Morfina	10 (33)	18 (56)	0.07
Fentanest	25 (83)	25 (78)	0.6
<b>Sedativi</b> , n° pazienti (%)			
Midazolam	26 (87)	27 (84)	0.8
Dexmedetomidina	11 (37)	20 (62)	0.042
Propofol	5 (17)	14 (44)	0.021
<b>Rocuronio</b> , n° pazienti (%)	11 (37)	17 (53)	0.19

Tabella VII: Confronto tra sottogruppi (nessun evento avverso vs presenza di evento avverso).

\*Valori non corretti secondo molteplicità

Dal confronto tra le due popolazioni è emerso come sia presente un'associazione lineare tra la presenza di eventi avversi e la durata dell'infusione di Ketamina ( $p=0.0137$ ), con un Odds Ratio pari a 5,2 (1.5-17.6). In particolare, la mediana della durata dell'infusione nei pazienti con effetti avversi è di 348 ore, contro le 240 ore dei pazienti che non ne hanno manifestati (con  $p$  relativo al confronto pari a 0.003). Il grafico in Figura 12 illustra l'associazione tra la presenza di effetti avversi e la durata dell'infusione di Ketamina. Come si può notare, è presente un aumento della loro frequenza fino ad una durata d'infusione di circa 432 ore, a seguito della quale si osserva un plateau oltre al quale non si ha più un aumento del rischio del loro sviluppo.

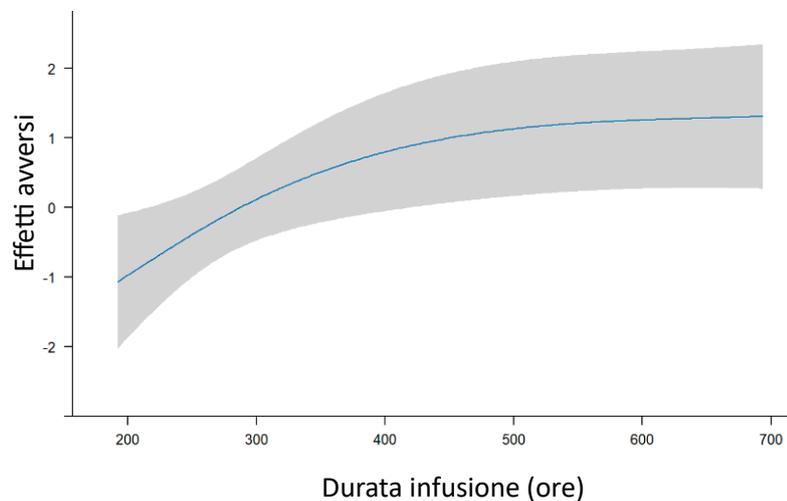


Figura 12: Associazione durata infusione Ketamina-Effetti avversi.

Un'associazione è presente anche tra la dose media di Ketamina e la comparsa di eventi avversi; infatti, la mediana della dose media nella popolazione con effetti avversi è di 38  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (vs i 22  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  della popolazione che non ha manifestato effetti avversi,  $p<0.001$ ). Anche in questo caso esiste un'associazione lineare ( $p$ -value per non-linearità 0.83) significativa ( $p=0.005$ ), come illustrato nel grafico in Figura 13.

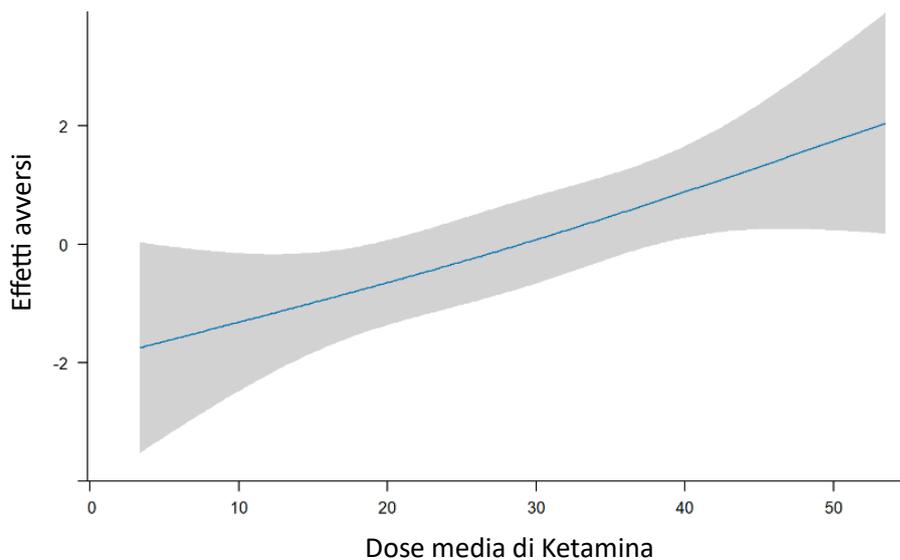


Figura 13: Associazione dose media di Ketamina-Effetti avversi.

Un'associazione lineare è presente anche tra la dose totale di Ketamina e lo sviluppo di effetti avversi ( $p=0.005$ ), con un Odds Ratio pari a 3.8 (1.49-9.73). Anche la differenza tra le mediane delle due popolazioni risulta significativa ( $p<0.001$ ). (Figura 14)

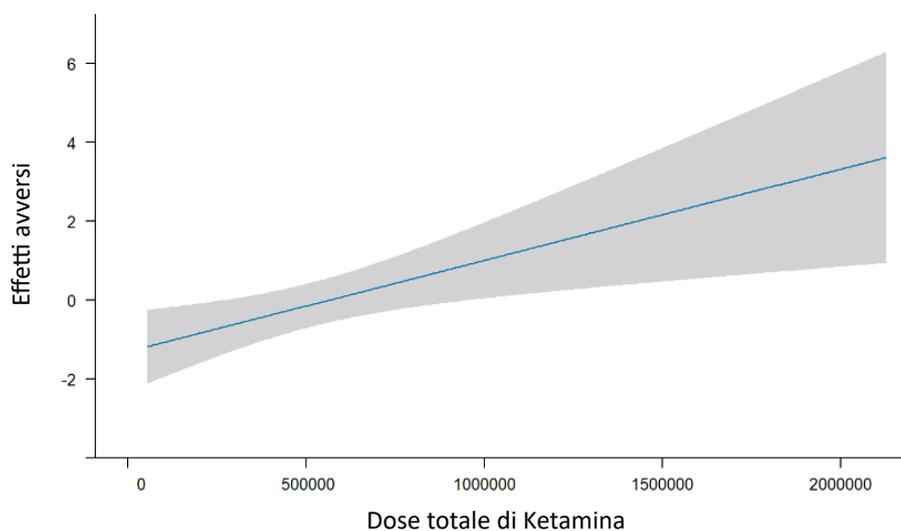


Figura 14: Associazione dose totale di Ketamina-Effetti avversi.

L'associazione tra lo sviluppo di eventi avversi e la dose massima di Ketamina non ha prodotto risultati significativi ( $p>0.05$ ) (Figura 15)

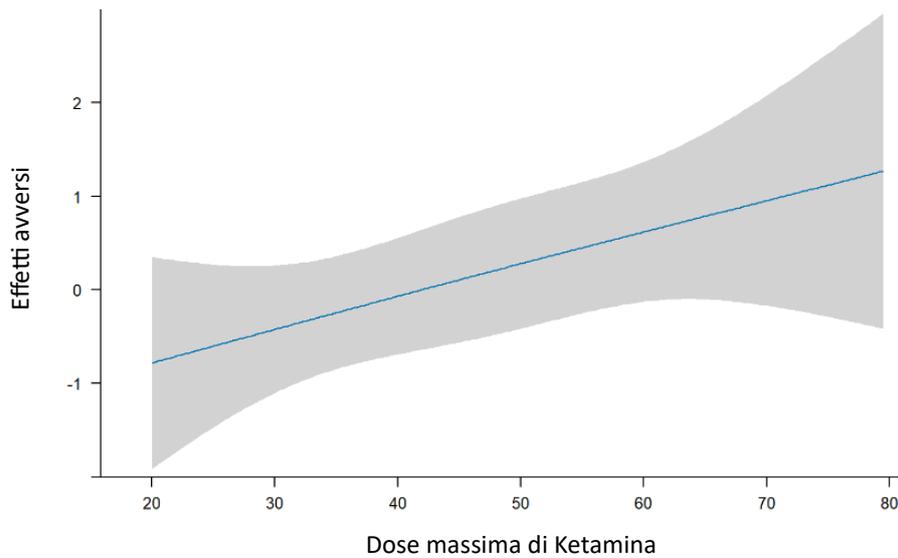


Figura 15: Associazione dose massima di Ketamina-Effetti avversi.

#### 4.5 Epatotossicità associata all'infusione di Ketamina

Complessivamente, 49 pazienti (84%) su 58 (di 4 pazienti non è stato possibile reperire i dati necessari) hanno sviluppato un certo grado di epatotossicità.

In particolare, è risultato molto significativo ( $p < 0.001$ ) il confronto tra la mediana della GGT massima nei pazienti con epatotossicità, pari a 447, e la mediana dei pazienti che non hanno sviluppato epatotossicità, pari a 63. La significatività è ancora più evidente se si vanno ad analizzare i valori mediani di GGT divisi per grado di epatotossicità. I valori totali sono riportati nella Tabella VIII mentre i valori suddivisi per grado sono riportati nella Tabella IX.

Variabili (GGT IU/L, Bilirubina $\mu\text{mol/l}$ )*	No epatotossicità (n=9)	Si epatotossicità (n=49)	P value
<b>Incremento GGT</b> , n° pazienti (%)	0	46 (94)	<0.001
<b>GGT basale</b> , mediana (RIQ)	72 (14-76)	29 (14-115)	0.84
<b>GGT massima</b> , mediana (RIQ)	63 (30-139)	447 (154-855)	<0.001
<b>Rapporto GGT max/basale</b> , mediana (RIQ)	1.4 (1-1.9)	8 (3.9-22.5)	<0.001
<b>Incremento bilirubina</b> , n° pazienti (%)	14 (30)	14 (30)	0.07
<b>Bilirubina basale</b> , mediana (RIQ)	6 (2-9)	8.9 (3.1-36.7)	0.14
<b>Bilirubina massima</b> , mediana (RIQ)	8.6 (4.8-10.4)	14.7 (5.7-75.1)	0.092
<b>Rapporto bilirubina max/basale</b> , mediana (RIQ)	1.4 (1.2-1.9)	1.65 (1-2.46)	0.7

Tabella VIII: Confronto valori GGT e bilirubina.

\*Valori non corretti secondo molteplicità

Variabili (GGT IU/L, Bilirubina $\mu\text{mol/l}$ )*	Grado 1 (n=7)	Grado 2 (n=14)	Grado 3 (n=21)	Grado 4 (n=7)
<b>GGT basale</b> , mediana (RIQ)	13 (12-16)	82 (14-212)	29 (15-118)	29 (24-88)
<b>GGT massima</b> , mediana (RIQ)	57 (36-72)	196 (133-549)	473 (373-708)	1718 (1098-2660)
<b>Rapporto GGT max/basale</b> , mediana (RIQ)	3.4 (2.6-4.7)	3.5 (2.5-5.3)	12 (6.8-26.9)	35 (26.1-42.5)
<b>Bilirubina basale</b> , mediana (RIQ)	4.7 (3-6.3)	22.3 (5.7-87.1)	8.6 (2.5-15.4)	9.8 (6.7-12.2)
<b>Bilirubina massima</b> , mediana (RIQ)	6.6 (5.6-9.4)	47.6 (6.3-85.8)	8.7 (3.7-59.7)	14.7 (5.7-75.1)
<b>Rapporto bilirubina max/basale</b> , mediana (RIQ)	1.6 (1.4-1.8)	1.1 (1-1.8)	1.3 (1-2.8)	1.7 (1-2.5)

Tabella IX: Confronto valori GGT e bilirubina tra gradi diversi di epatotossicità.

\*Valori non corretti secondo molteplicità

Mediante analisi statistica è stato fatto un confronto fra la coorte di pazienti che ha sviluppato epatotossicità associata all'infusione di Ketamina e la coorte di pazienti che non l'ha presentata.

La maggioranza dei pazienti era di sesso maschile e di etnia caucasica. La mortalità intraTIPed è stata del 24% mentre quella predetta dal PIM3 era di 0.036. In questo caso non sembra esserci una differenza significativa né relativamente all'outcome dei pazienti né alla durata del ricovero.

I dati completi del confronto tra i due sottogruppi circa le caratteristiche demografiche, cliniche e farmacologiche sono riportate nella Tabella X.

Variabile*	No epatotossicità (n=9)	Epatotossicità (n=49)	P value
<b>Età</b> (mesi), mediana (RIQ)	22 (6-46)	15 (5-61)	0.85
<b>Peso</b> (kg), mediana (RIQ)	8 (3-16)	10 (5-20)	0.67
<b>Sesso</b> (maschile) n° pazienti (%)	5 (56)	30 (61)	0.75
<b>Etnia</b> , n° pazienti (%)			0.4
Caucasica	8 (89)	42 (86)	
Asiatica	1 (11)	1 (2)	
Africana	0	4 (8)	
Altro	0	2 (4)	
<b>Motivo del ricovero</b> , n° pazienti (%)			0.23
Patologia respiratoria	4 (44)	20 (41)	
Patologia neurologica	1 (11)	7 (14)	
Patologia cardiovascolare	2 (22)	4 (8)	
Trauma	0	1 (2)	
Chirurgia	1 (11)	5 (10)	
Sepsi/shock settico	0	4 (8)	
Ustione	1 (11)	0	
Altro	0	8 (16)	
<b>PIM3</b> , mediana (RIQ)	0.01 (0.006-0.035)	0.04 (0.019-0.069)	0.068
<b>Durata ricovero</b> (giorni), mediana (RIQ)	22 (17-77)	54 (31-82)	0.23
<b>Outcome</b> , n° pazienti (%)			0.64
Dimissione	3 (33)	16 (33)	
Trasferimento	5 (56)	21 (43)	
Decesso	1 (11)	12 (24)	
<b>Trattamenti ad alta intensità</b> , n° pazienti (%)			
Inotropo maggiore			
CRRT	5 (56)	27 (55)	0.98
Emodialisi	0	8 (19)	0.29
Plasmaferesi	0	4 (9)	0.48
ECMO	0	3 (11)	0.54
Chirurgia maggiore	1 (20)	6 (14)	0.72
Durata totale ventilazione (giorni), mediana (RIQ)	2 (40)	18 (42)	0.94
Durata totale ventilazione (giorni), mediana (RIQ)	13 (9-47)	24 (16-44)	0.3
<b>Ventilazione durante Ketamina</b> (giorni), mediana (RIQ)	9 (7-9)	13 (10-19)	0.04
<b>Caratteristiche infusione Ketamina</b>			
Dose massima (µg/kg/min), mediana (RIQ)	40 (30-50)	50 (30-50)	0.4
Dose media (µg/kg/min), mediana (RIQ)	30 (21-40)	30 (18-42)	0.81
Dose totale(µg/kg), mediana (RIQ)	370800 (331200-568800)	516900 (318900-964800)	0.26
Durata infusione (ore), mediana (RIQ)	240 (216-240)	312 (240-504)	0.007
Seconda infusione, n° pazienti (%)	7 (78)	37 (76)	0.88
<b>Analgo-sedazione associata</b>			
<b>Analgesici</b> , n° pazienti (%)			
Morfina	3 (33)	24 (49)	0.39
Fentanest	9 (100)	38 (78)	0.11
<b>Sedativi</b> , n° pazienti (%)			
Midazolam	9 (100)	40 (82)	0.16
Dexmedetomidina	5 (56)	26 (53)	0.89
Propofol	3 (33)	16 (33)	0.97
<b>Rocuronio</b> , n° pazienti (%)	3 (33)	25 (51)	0.33

Tabella X: Confronto tra sottogruppi (non epatotossicità vs sviluppo di epatotossicità).

\*Valori non corretti secondo molteplicità

Dal confronto tra le due popolazioni è emerso come sia presente un'associazione, seppur non lineare, tra lo sviluppo di epatotossicità e la durata dell'infusione di Ketamina (anche se  $p=0.1134$ ), con un Odds Ratio pari a 10,7 (1.14-100.55). In particolare, la mediana della durata dell'infusione nei pazienti con epatotossicità è di 312 ore, contro le 240 ore dei pazienti che non l'hanno sviluppata (con  $p$  relativo al confronto pari a 0.007).

Il grafico in Figura 16 illustra l'associazione tra lo sviluppo di epatotossicità e la durata dell'infusione di Ketamina. A causa della scarsa numerosità del campione, il grafico risulta valido fino a valori di circa 500 ore di infusione dopodiché, come dimostrato dall'area in grigio, la numerosità non è sufficiente a definire un'associazione tra le due variabili.

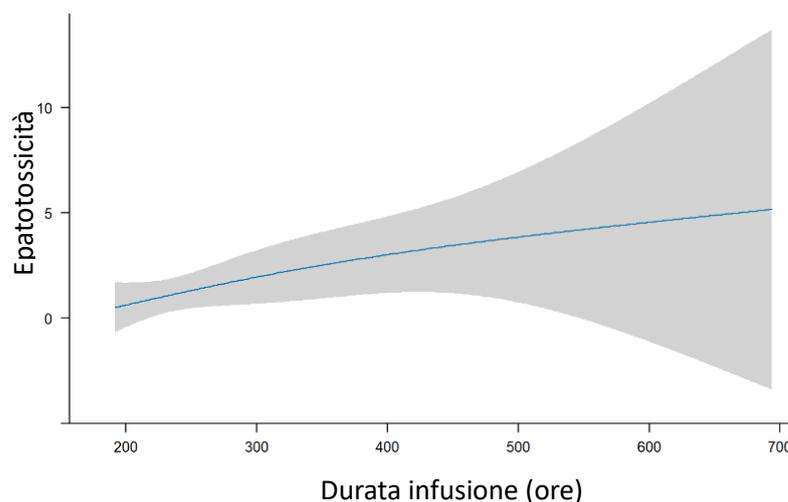


Figura 16: Associazione tra epatotossicità e durata infusione Ketamina.

A differenza di quanto visto con gli effetti avversi, nel caso dell'epatotossicità non è presente un'associazione significativa tra la dose media di Ketamina e la comparsa di eventi avversi ( $p=0.63$ ); infatti, come intuibile dal grafico in Figura 17, l'area grigia è eccessivamente ampia in corrispondenza dei valori inferiori e superiori della dose media. Si può notare un leggero aumento della frequenza di sviluppo di epatotossicità per dosi che vanno da 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  a 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ma, come già detto, non risulta essere un aumento significativo.

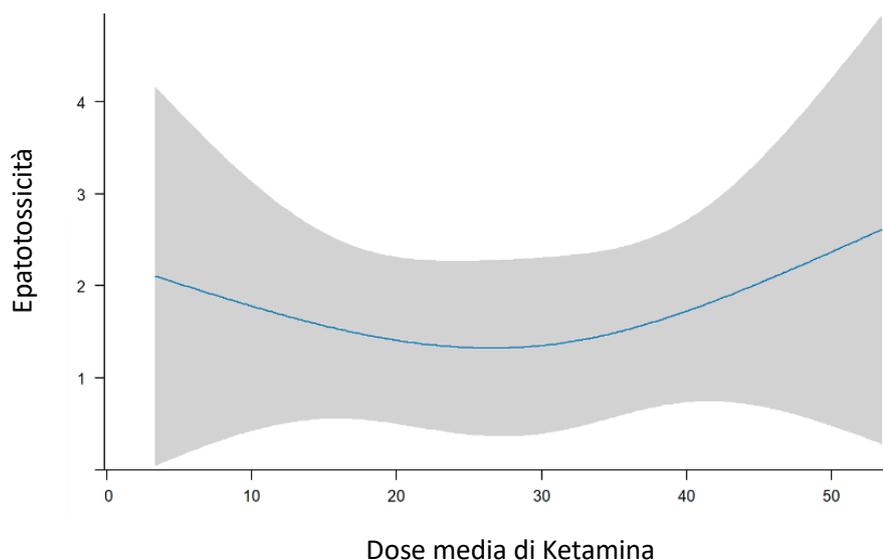


Figura 17: Associazione dose media di Ketamina-Epatotossicità

Se si vanno ad analizzare le dosi di Ketamina relativamente ai diversi gradi di epatotossicità, emerge una significatività non trascurabile in riferimento alla dose media e alla dose totale somministrata. Il NCI CTCAE v5.0 identifica come clinicamente rilevanti i pazienti con epatotossicità di grado 3 (36%), di grado 4 (12%) e grado 5 (nessun paziente). (Tabella XI)

Variabili relative alla modalità di utilizzo di Ketamina*	Grado 1 (n=7)	Grado 2 (n=14)	Grado 3 (n=21)	Grado 4 (n=7)	P value
<b>Dose infusiva massima</b> ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), mediana (RIQ)	50 (30-50)	35 (21-50)	50 (40-50)	50 (45-60)	0.28
<b>Dose infusiva media</b> ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), mediana (RIQ)	32 (22-45)	20 (15-28)	32 (18-36)	44 (39-51)	0.02
<b>Dose totale</b> ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), mediana (RIQ)	612000 (385200-866475)	329700 (210188-648600)	516900 (325140-892980)	1238400 (957600-1735200)	0.026
<b>Durata infusione</b> (ore), mediana (RIQ)	288 (240-420)	264 (216-408)	312 (264-480)	528 (348-600)	0.15

Tabella XI: Associazione infusione Ketamina-Gradi di epatotossicità.

\*Valori non corretti secondo molteplicità

Vengono riportati di seguito anche i grafici di associazione con la dose massima (Figura 18) e la dose totale (Figura 19) nonostante non siano risultati significativi (rispettivamente  $p=0.541$  e  $p=0.18$ ).

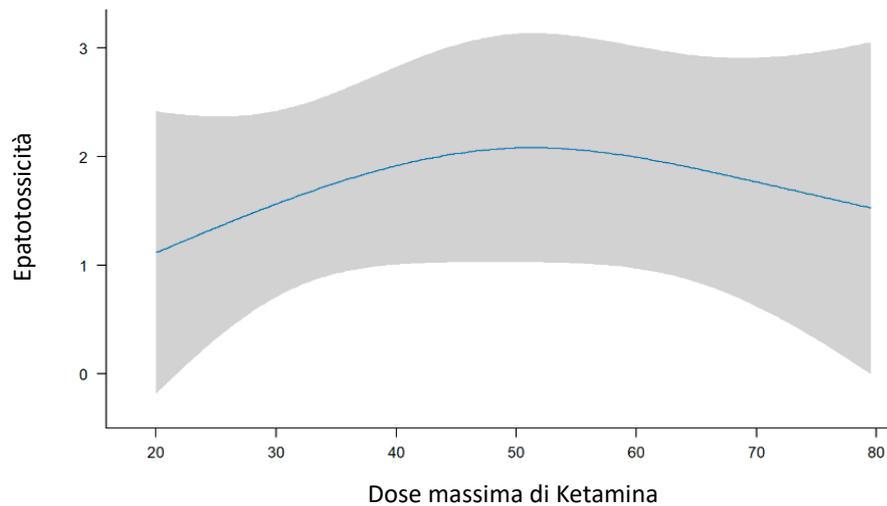


Figura 18: Associazione dose massima di Ketamina-Epatotossicità

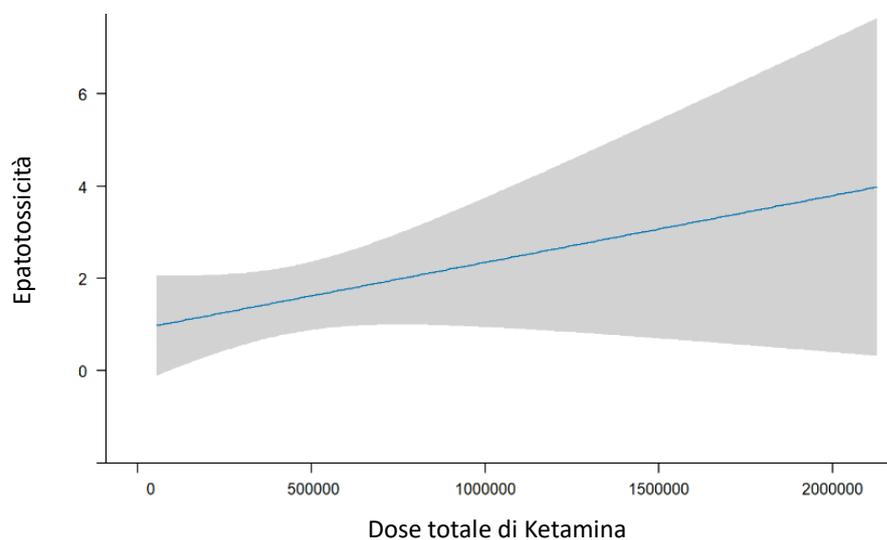


Figura 19: Associazione dose totale di Ketamina-Epatotossicità

A completamento dell'analisi di epatotossicità è stata eseguita un'analisi di Random Forest machine learning per provare a classificare le variabili in ordine di importanza nel favorire lo sviluppo di epatotossicità. Le variabili che influiscono maggiormente sullo sviluppo di epatotossicità sono risultate essere: peso (0.019), ventilazione totale durante il ricovero (0.014), razza (0.01), PIM3 (0.01), totale dei giorni di ricovero (0.008), dose massima di Ketamina (0.008), ventilazione durante l'infusione (0.005), motivo del ricovero (0.004), Dexmedetomidina (0.004). (Figura 20)

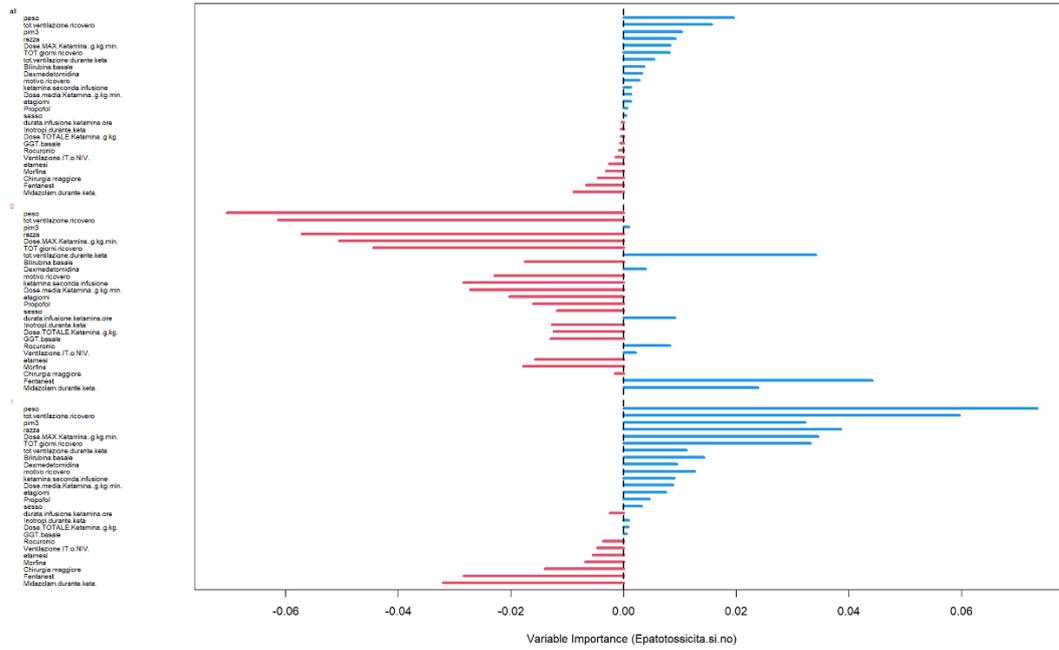


Figura 20: Random Forest machine learning epatotossicità

## 5 DISCUSSIONE

I dati del nostro studio, riferiti a pazienti con infusioni prolungate, riportano un'associazione tra dosi utilizzate (media e massima) e durata dell'infusione, e la presenza di effetti avversi. In particolare, il nostro lavoro ha valutato in modo approfondito, per la prima volta, gli effetti epatici.

Per quanto riguarda il primo obiettivo, l'analisi degli effetti avversi, la letteratura sull'utilizzo della Ketamina in TIPed è piuttosto limitata. L'analisi della sicurezza è riportata in studi che presentano l'efficacia come obiettivo principale.

Una recente review ha raccolto le ultime e più significative pubblicazioni per dimostrare il potenziale ruolo di Ketamina nel trattamento dello stato di male epilettico nel paziente pediatrico. In tutto sono stati inclusi 3 trial clinici, 6 case report/series e 4 review sistematiche. (124) I risultati di questa review sostengono l'ipotesi che Ketamina sia un farmaco efficace e sicuro, con effetti avversi rari e non rilevanti nel contesto del trattamento dello stato di male epilettico. Tra gli studi citati, una review ha raccolto dalla letteratura dati riguardanti 248 pazienti, di cui 29 bambini, sostenendo che nonostante l'opinione comune sia che Ketamina abbia un profilo di sicurezza migliore dei comuni anestetici, siano necessari ulteriori studi per confermarlo. (125)

Un'altra review del 2017 ha incluso 246 pazienti con asma severo refrattario provenienti da reparti pediatrici, tra cui anche la Terapia Intensiva, a cui è stata somministrata Ketamina a scopo procedurale. Gli effetti avversi che si sono manifestati in questo contesto hanno incluso prevalentemente laringospasmo, ipotensione e agitazione, che non hanno richiesto interventi invasivi per la loro risoluzione. (126)

In recenti studi retrospettivi, la Ketamina è stata studiata come adiuvante all'analgesedazione convenzionale in Terapia Intensiva Pediatrica; lo studio di Heiberger, il cui principale limite è la scarsa numerosità del campione (22 pazienti), ha raccolto dati relativi la sicurezza della Ketamina fino al trasferimento dei pazienti dalla Terapia Intensiva o fino al loro decesso. La valutazione del profilo di sicurezza includeva l'incidenza di effetti avversi quali crisi epilettiche, scialorrea, tachicardia,

ipertensione ma, alla fine dello studio, la loro incidenza è stata pari a zero. (127)

Lo studio di Park invece ha incluso un totale di 82 pazienti che hanno ricevuto Ketamina in infusione prolungata. Si tratta di un recente studio retrospettivo che analizza la Ketamina dal punto di vista del profilo di sicurezza, indagando gli effetti emodinamici e la mortalità correlata all'infusione continua di Ketamina nel paziente pediatrico critico, mostrando che questa non si configura come un fattore di rischio di mortalità né di instabilità emodinamica, e che quindi risulta una valida opzione in Terapia Intensiva Pediatrica. (128)

Sperotto et al. hanno presentato un'analisi retrospettiva del nostro Centro che includeva 60 bambini ricoverati in TIPed che hanno ricevuto Ketamina in infusione prolungata per almeno 24 ore. Oltre ai dati sull'efficacia, questo studio ha incluso come obiettivo secondario la valutazione del profilo di sicurezza di Ketamina. Gli effetti avversi registrati sono stati di grado lieve e facilmente reversibili; ipertensione arteriosa, scialorrea e delirium sono stati gli effetti rilevati che più probabilmente correlavano direttamente con l'infusione di Ketamina e la cui insorgenza dovrebbe essere attentamente valutata in corso di un'infusione prolungata del farmaco. (104)

Il primo studio prospettico relativo all'uso di Ketamina come adiuvante all'analgesia in TIPed è quello di Tessari et al. del nostro Centro, che ha incluso un totale di 77 pazienti a cui è stata somministrata Ketamina in infusione prolungata per almeno 12 ore. Anche in questo caso, lo studio ha incluso come obiettivo secondario la valutazione del tipo, del tempo di insorgenza e l'eventuale intervento sugli eventi avversi specifici di Ketamina. Il profilo di sicurezza che ne è emerso è relativamente buono: solo il 14% dei pazienti ha sviluppato effetti avversi, coerentemente con quanto già riportato in letteratura, e si è trattato anche in questo caso di effetti lievi e facilmente reversibili. (119)

Nel nostro studio gli eventi registrati più di frequente nella popolazione totale sono stati scialorrea, ipertensione arteriosa sistemica, tachicardia. A questi si vanno ad aggiungere anche agitazione e nausea e/o vomito, meno frequenti.

Questi risultati sono in linea con quanto riportato dallo studio di Tessari e Sperotto. Nessuno di questi effetti invece è stato riportato dallo studio di Heiberger, dove però sia i tempi di ricovero che i dosaggi di Ketamina sono stati di molto inferiori rispetto al nostro studio.

La maggior frequenza di effetti avversi rispetto agli studi precedenti potrebbe essere legata ad una maggior durata d'infusione di Ketamina, che in questo studio è quasi tre volte superiore ai precedenti.

Per quanto concerne il dosaggio, si evidenzia un'ampia variabilità tra i dati presentati dal nostro studio e quelli presenti in letteratura. Il campione di pazienti di Heiberger riceve dosaggi più bassi, con una dose media di Ketamina pari a 17  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , mentre nel nostro campione è somministrata una dose media di 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Anche nel campione di Park sembrano essere stati impiegati dosaggi più bassi, con una dose media di 8.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Dosaggi comparabili a quelli del nostro studio sono stati somministrati alla popolazione di Tessari, con una dose media di 27  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  mentre non sono disponibili i dati relativi alla dose media nello studio di Sperotto, in cui è disponibile la dose massima (30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), minore rispetto a quella del nostro studio (50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ).

Relativamente alla durata dell'infusione di Ketamina, nel nostro studio è risultata essere di 288 ore nella popolazione totale, rispetto alle 103 ore dello studio di Sperotto e alle 90 ore dello studio di Tessari. Negli studi precedenti è assente il confronto tra le due popolazioni prese in esame nel nostro studio, in cui la durata d'infusione è risultata maggiore nella popolazione con eventi avversi, a sostegno del fatto che una maggior durata d'infusione e un maggior dosaggio di Ketamina sono associati ad un aumento della frequenza dello sviluppo di effetti avversi (vedi grafici in Figura 12, 13, 14 e 15). Tuttavia, nel nostro studio, a causa della scarsa numerosità del campione, l'associazione tra effetti avversi e durata d'infusione di Ketamina può essere considerata significativa fino a 432 ore circa di infusione, successivamente non ci sono dati a sufficienza per definire una relazione causa-effetto.

Considerando la popolazione studiata, nel nostro lavoro sono stati inclusi 62 soggetti di età mediana di 15 mesi, andando a rispecchiare il campione di popolazione del nostro Centro, che comprende una proporzione prevalente di pazienti della prima infanzia. Dal punto di vista clinico, il nostro campione risulta più eterogeneo rispetto a studi più vecchi: il lavoro di Heiberger, infatti, coinvolgeva esclusivamente pazienti ventilati meccanicamente in modo invasivo; il nostro studio, così come quelli di Park, Sperotto e Tessari, ha incluso anche pazienti in ventilazione non invasiva che presentavano, quindi, differenti necessità analgo-sedative.

I nostri pazienti (mediana ventilazione 22 giorni, ricovero 52 giorni) sono stati ventilati più a lungo rispetto ai pazienti inclusi nel gruppo di studio di Park (mediana 17 giorni) e anche ricoverati più a lungo (mediana 22 giorni); lo stesso si può dire per i pazienti inclusi nello studio di Heiberger (tempo di ventilazione 8.6 giorni; durata del ricovero 13.9 giorni), per quelli inclusi nello studio di Sperotto (tempo di ventilazione 11 giorni; durata del ricovero 17 giorni), e per i pazienti dello studio di Tessari (tempo di ventilazione 8 giorni; durata del ricovero 15 giorni).

Quanto alla gravità dei pazienti coinvolti nello studio, abbiamo utilizzato come score di gravità il Pediatric Index of Mortality score-3 (PIM-3), che definisce il rischio di morte di popolazione durante ricovero in ICU in base a dati clinici raccolti al momento del ricovero. La coorte di pazienti del nostro studio mostra una mediana di PIM-3 pari a 0.03, confermando un livello di gravità complessivo basso dei nostri pazienti, coerentemente con quanto riportato dallo studio di Tessari (0.03) e leggermente più alto rispetto allo studio di Sperotto (0.01).

Per quanto riguarda l'analgo-sedazione associata alla Ketamina, tutti i pazienti hanno ricevuto almeno due farmaci analgo-sedativi in infusione continua. I farmaci utilizzati sono stati principalmente Midazolam e Fentanest, seguiti da Dexmedetomidina, Morfina e Propofol. I farmaci utilizzati rispecchiano quanto riportato dalle ultime linee guida secondo le quali il trattamento analgo-sedativo di scelta comprende oppioidi (Fentanest) e alfa2-agonisti (Dexmedetomidina). L'andamento di questi farmaci rispetta anche quanto riportato dagli studi di

Sperotto e Tessari, che vedono sempre Midazolam al primo posto come frequenza di utilizzo e Propofol all'ultimo: l'utilizzo di Propofol in infusione continua per la sedazione nel paziente pediatrico è sconsigliato a causa del rischio di PRIS; tuttavia, nella pratica clinica è indicato come strategia possibile ad un dosaggio massimo di 4 mg/kg/h, per una durata massima di 48 ore. (54)

Il nostro studio mette a confronto la popolazione che ha manifestato effetti avversi con la popolazione che non ne ha manifestati. Per quanto riguarda le variabili sopra citate, non si è vista una sostanziale differenza di durata totale di ventilazione tra i due gruppi, né una differenza significativa per quanto riguarda il rischio di mortalità della popolazione (PIM-3). Quello che risulta significativo è il totale dei giorni di ricovero, più elevato nella popolazione che ha manifestato effetti avversi (mediana 66 giorni vs mediana 32), a sostegno del fatto che un tempo di ricovero più lungo in Terapia Intensiva Pediatrica aumenta il rischio del paziente di sviluppare effetti avversi. Significativo è anche il tempo di ventilazione durante l'infusione di Ketamina (e non durante tutto il ricovero); la popolazione che ha manifestato effetti avversi è stata ventilata durante l'infusione per un tempo maggiore rispetto alla popolazione che non li ha manifestati.

Per quanto riguarda l'analgo-sedazione, l'unica differenza risultata significativa è quella riguardante l'infusione di Propofol, maggiore nei pazienti che hanno manifestato eventi avversi rispetto a chi non li ha manifestati; questo potrebbe indicare una tossicità legata a Propofol oppure una maggior difficoltà di sedazione nei pazienti che hanno manifestato effetti avversi, tale da richiedere l'introduzione di questo farmaco.

L'obiettivo secondario del nostro studio è definire le caratteristiche della popolazione che ha sviluppato epatotossicità nel corso dell'infusione prolungata di Ketamina. In letteratura, gli studi riguardanti l'epatotossicità da Ketamina nel paziente pediatrico sono assenti.

La prima pubblicazione è un case series che comprende tre case reports caratterizzati da test di funzionalità epatica alterati in seguito ad abuso cronico di

Ketamina in pazienti adulti. Di particolare rilevanza è il caso di un paziente di 27 anni che, dopo 4 anni di utilizzo ricreativo di Ketamina per via intranasale, ha manifestato ipotensione, tachicardia e dolore addominale, con importante rialzo degli indici di funzionalità epatica (GGT 1045 IU/L, Bilirubina 58  $\mu\text{mol/L}$ ) e dilatazione del dotto biliare in assenza di ostruzioni. (102)

Dati simili sono stati riportati da un case report asiatico in cui tre giovani adulti hanno presentato dolore addominale con dilatazione reversibile dei dotti biliari in seguito ad abuso cronico di Ketamina, con però livelli di bilirubina pressoché nella norma e valori di GGT sconosciuti. (103)

Il LiverTox, un sito web di raccolta dati relativi al danno epatico da farmaci, riconosce l'uso cronico o intermittente di Ketamina come responsabile di danno epatico e biliare clinicamente rilevante, associato ad aumento di livelli sierici di ALP e transaminasi e livelli di bilirubina normali nella maggioranza dei casi. (129)

Un'analisi retrospettiva ha raccolto i dati di 135 pazienti adulti COVID-19 positivi ventilati meccanicamente e trattati con Ketamina, e li ha messi a confronto con 15 pazienti adulti COVID-19 positivi ventilati che non l'hanno ricevuta, analizzando i loro indici di funzionalità epatica. Ne è emerso un aumento significativo dei valori massimi di ALP, GGT e bilirubina e non delle transaminasi, correlato alla dose cumulativa e alla durata dell'infusione di Ketamina. (130)

Recentemente è stato pubblicato uno studio prospettico riguardante 170 adulti affetti da COVID-19 a cui è stata somministrata Ketamina in infusione prolungata. Questo lavoro, dove si utilizzano dosi medie di Ketamina pari a 30  $\mu\text{g/kg/min}$ , ha riscontrato un'associazione tra la dose media di Ketamina e la durata d'infusione con l'aumento lineare dei livelli di bilirubina. (131) Questa risulta essere un'importante differenza in quanto nel nostro studio i livelli di bilirubina non sono risultati significativi, con un rapporto tra bilirubina massima durante l'infusione e bilirubina basale che si è mantenuto pressoché stabile sia tra popolazione epatopatica e non epatopatica, che tra pazienti con diversi gradi di epatotossicità. Un lieve aumento di entrambi i valori è riscontrabile nei pazienti con epatotossicità di grado 4 ma non è sufficiente a rendere significativo il dato.

Nel presente studio retrospettivo, la popolazione che ha manifestato epatotossicità secondo i criteri NCI CTCAE v5.0 è stata messa a confronto con la popolazione che non l'ha manifestata. A differenza di quanto accaduto con gli eventi avversi, in questo caso né la durata del ricovero né il rischio di mortalità (PIM-3) dei pazienti sono risultati significativi; quello che sembra esserlo è invece la durata totale della ventilazione durante Ketamina, maggiore nei pazienti con danno epatico. Non risultano esserci correlazioni con l'analgo-sedazione associata o con la presenza di effetti avversi da infusione prolungata di Ketamina.

Per quanto riguarda l'infusione di Ketamina, il dato più significativo è la durata dell'infusione, pari a 312 ore (vs 240 ore), mentre la dose non lo è. Se però si vanno ad analizzare singolarmente i diversi gradi di epatotossicità si può notare come in questo contesto la dose media e totale di Ketamina giochino un ruolo molto più importante. In particolare, secondo il NCI CTCAE v5.0, l'epatotossicità è da considerarsi clinicamente rilevante a partire dal grado 3 e, nel nostro studio, i pazienti appartenenti a questo gruppo rappresentano il 48% della popolazione presa in considerazione per la valutazione dell'epatotossicità. Infatti, se si vanno ad analizzare la dose media e la dose totale, queste sono significativamente maggiori nei pazienti con epatotossicità di grado 4 rispetto ai pazienti di grado 1, ad indicare come un maggior dosaggio e durata d'infusione siano associati ad una maggior gravità dell'epatotossicità.

Quello che risulta fortemente significativo è il valore delle GGT, in particolare la GGT massima raggiunta durante il periodo di infusione di Ketamina e il rapporto tra il valore massimo e la GGT basale.

Nonostante non sia stata tenuta in considerazione dalla maggior parte degli studi precedenti, che si sono concentrati maggiormente sui livelli di transaminasi, ALP e bilirubina, la differenza nel valore di GGT e il rapporto con la GGT basale, sono significativamente maggiori nei pazienti con epatotossicità.

La significatività di questi dati è mantenuta anche se si vanno a confrontare i valori tra popolazioni appartenenti a diversi gradi di epatotossicità, in particolare confrontando i pazienti con epatotossicità di grado 4 con i pazienti di grado 1.

La Terapia Intensiva Pediatrica dell'Azienda Ospedale Università Padova è uno dei centri italiani in cui la Ketamina è stata maggiormente utilizzata come adiuvante nell'analgo-sedazione difficile, rendendo possibile la raccolta retrospettiva dei dati per valutare la safety e l'eventuale danno epatico nella popolazione pediatrica. Questo lavoro si presenta quindi come primo studio focalizzato sulla sicurezza e non sull'efficacia, in particolare analizzando un rischio possibile (l'epatotossicità) che può impattare in modo rilevante sull'outcome di questi pazienti già fragili.

Un ulteriore punto di forza di questo studio è stata la possibilità di mettere a confronto la popolazione che non ha manifestato effetti avversi (o epatotossicità) e la popolazione che li ha manifestati. Si tratta di un'analisi che non è stata eseguita in nessun altro articolo disponibile in letteratura riguardo a queste tematiche. Questo ha permesso di valutare il reale impatto di Ketamina e di evidenziare quali sue caratteristiche siano maggiormente responsabili della differenza tra i due gruppi.

### **Limiti dello studio**

Il principale limite dello studio è la mancanza di un gruppo di controllo per cui non è possibile valutare l'impatto dell'infusione di Ketamina senza l'interferenza di altri fattori confondenti.

Secondariamente, un altro limite è la scarsa numerosità del campione; la ristrettezza del campione riduce la possibilità di realizzare un'accurata descrizione delle modalità di utilizzo della Ketamina, oltre a limitare l'inferenza statistica, rendendo impossibile effettuare un propensity score per andare ad eliminare l'effetto delle variabili confondenti, come la nutrizione parenterale. Inoltre, il setting monocentrico porta con sé inevitabili bias di selezione.

Dato che non è stato possibile aggiustare i valori per la molteplicità, sono stati considerati come significativi valori di p value molto inferiori a 0.05.

Un ulteriore limite è rappresentato dal fatto che la maggior parte dei pazienti risulta sottoposta a politerapia, rendendo pertanto complesso isolare gli effetti specifici della Ketamina nel determinare gli eventi avversi manifestati durante la terapia.

## **6 CONCLUSIONI**

I risultati del nostro studio suggeriscono un'associazione tra i dosaggi somministrati, la durata e lo sviluppo di effetti avversi anche epatici.

Per il possibile manifestarsi di epatotossicità, è pertanto indicato uno stretto monitoraggio, in particolare della funzione epatica, nei pazienti con infusioni prolungate, minimizzando per quanto possibile i dosaggi. Serviranno studi più ampi e con gruppo di controllo per valutare l'impatto clinico di questi dati e l'eventuale esistenza di dosaggi soglia.



## BIBLIOGRAFIA

1. Hauer J, Jones BL. UpToDate; 2021. [citato 24 giugno 2023]. Pain in children: Approach to pain assessment and overview of management principles. Disponibile su: <https://www.uptodate.com/contents/pain-in-children-approach-to-pain-assessment-and-overview-of-management-principles>
2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN*. settembre 2020;161(9):1976.
3. Calvino B. Les bases neurales de la douleur. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 marzo 2006;4(1):7–20.
4. Anand KJS. Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. maggio 2007;27(1):S4–11.
5. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 5 febbraio 2014;348:f7656.
6. Tauben D, Stacey BR. UpToDate; 2023. [citato 24 giugno 2023]. Evaluation of chronic non-cancer pain in adults. Disponibile su: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-chronic-non-cancer-pain-in-adults>
7. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, Pokorna P, Wielenga J, Tume L, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med*. 1 giugno 2016;42(6):972–86.
8. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surg - Oxf Int Ed*. 1 febbraio 2016;34(2):55–9.
9. Verriotis M, Chang P, Fitzgerald M, Fabrizi L. The development of the nociceptive brain. *Neuroscience*. 3 dicembre 2016;338:207–19.
10. Klimach VJ, Cooke RW. Maturation of the neonatal somatosensory evoked response in preterm infants. *Dev Med Child Neurol*. aprile 1988;30(2):208–14.
11. continuum\_of\_depth\_sedation.pdf [Internet]. [citato 30 luglio 2023]. Disponibile su: [http://www.amalp.it/files/1999\\_asa\\_continuum\\_of\\_depth\\_sedation.pdf](http://www.amalp.it/files/1999_asa_continuum_of_depth_sedation.pdf)

12. Minardi C, Sahillioğlu E, Astuto M, Colombo M, Ingelmo PM. Sedation and analgesia in pediatric intensive care. *Curr Drug Targets*. giugno 2012;13(7):936–43.
13. Taffarel P, Widmer J, Fiore Á, Rodríguez AP, Meregalli C, Jorro Barón F. Impact of the implementation of a sedation and analgesia protocol in a pediatric intensive care unit. *Arch Argent Pediatr*. 26 gennaio 2023;e202202806.
14. Egbuta C, Mason KP. Current State of Analgesia and Sedation in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Clin Med*. 23 aprile 2021;10(9):1847.
15. Mondardini MC, Sperotto F, Daverio M, Amigoni A. Analgesia and sedation in critically ill pediatric patients: an update from the recent guidelines and point of view. *Eur J Pediatr*. 1 maggio 2023;182(5):2013–26.
16. Weisman SJ, Bernstein B, Schechter NL. Consequences of Inadequate Analgesia During Painful Procedures in Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1 febbraio 1998;152(2):147–9.
17. Burchardi H. Aims of sedation/analgesia. *Minerva Anesthesiol*. aprile 2004;70(4):137–43.
18. Lee CS, Merchant S, Chidambaran V. Postoperative Pain Management in Pediatric Spinal Fusion Surgery for Idiopathic Scoliosis. *Pediatr Drugs*. 1 dicembre 2020;22(6):575–601.
19. Friedrichsdorf SJ, Goubert L. Pediatric pain treatment and prevention for hospitalized children. *Pain Rep*. 19 dicembre 2019;5(1):e804.
20. Ferrero F, Lupo E, Caldara L. [Analgesia, sedation and neuromuscular block in pediatric intensive care units: present procedures and recent progress]. *Minerva Anesthesiol*. maggio 2004;70(5):373–8.
21. Tobias JD, Rasmussen GE. Pain Management and Sedation in the Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Clin North Am*. 1 dicembre 1994;41(6):1269–92.
22. Vet NJ, Ista E, de Wildt SN, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Optimal sedation in pediatric intensive care patients: a systematic review. *Intensive Care Med*. settembre 2013;39(9):1524–34.
23. Allegaert K, Verbesselt R, Naulaers G, van den Anker JN, Rayyan M, Debeer A, et al. Developmental pharmacology: neonates are not just small adults. *Acta Clin Belg*. 2008;63(1):16–24.

24. O'Hara K. Paediatric pharmacokinetics and drug doses. *Aust Prescr.* dicembre 2016;39(6):208–10.
25. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol.* marzo 2015;79(3):395–404.
26. Johnson PN, Miller JL, Hagemann TM. Sedation and analgesia in critically ill children. *AACN Adv Crit Care.* 2012;23(4):415–34; quiz 435–6.
27. Thakkar N, Salerno S, Hornik CP, Gonzalez D. Clinical Pharmacology Studies in Critically Ill Children. *Pharm Res.* gennaio 2017;34(1):7–24.
28. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic Changes in Critical Illness. *Crit Care Clin.* 1 aprile 2006;22(2):255–71.
29. Amigoni A, Catalano I, Vettore E, Brugnaro L, Pettenazzo A. Practice of analgesia and sedation in Italian Paediatric Intensive Care Units: did we progress? *Minerva Anestesiol.* dicembre 2012;78(12):1365–71.
30. Tabacco B, Tacconi C, Amigoni A. Survey on monitoring analgesia and sedation in the Italian Pediatric Intensive Care Units. *Minerva Anestesiol.* ottobre 2017;83(10):1010–6.
31. Amigoni A, et al. Raccomandazioni per l'analgo sedazione in Terapia Intensiva Pediatrica. 2012;
32. Manworren RC, Stinson J. Seminars in Pediatric Neurology Pediatric Pain Measurement, Assessment and Evaluation. *Semin Pediatr Neurol.* agosto 2016;23(3):189–200.
33. Tomlinson D, von Baeyer CL, Stinson JN, Sung L. A Systematic Review of Faces Scales for the Self-report of Pain Intensity in Children. *Pediatrics.* 1 novembre 2010;126(5):e1168–98.
34. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med.* 1 agosto 2006;32(8):1125–36.
35. Zieliński J, Morawska-Kochman M, Zatoński T. Pain assessment and management in children in the postoperative period: A review of the most commonly used postoperative pain assessment tools, new diagnostic methods and the latest guidelines for postoperative pain therapy in children. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* marzo 2020;29(3):365–74.

36. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs.* 1997;23(3):293–7.
37. Breau LM, Camfield C, McGrath PJ, Rosmus C, Finley GA. Measuring pain accurately in children with cognitive impairments: Refinement of a caregiver scale. *J Pediatr.* 1 maggio 2001;138(5):721–7.
38. Breau LM, McGrath PJ, Camfield C, Rosmus C, Finley GA. Preliminary validation of an observational pain checklist for persons with cognitive impairments and inability to communicate verbally. *Dev Med Child Neurol.* settembre 2000;42(9):609–16.
39. Breau LM, McGrath PJ, Camfield CS, Finley GA. Psychometric properties of the non-communicating children's pain checklist-revised. *Pain.* settembre 2002;99(1–2):349–57.
40. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Pediatr Anesth.* 2006;16(3):258–65.
41. Pedersen LK, Rahbek O, Nikolajsen L, Møller-Madsen B. The revised FLACC score: Reliability and validation for pain assessment in children with cerebral palsy. *Scand J Pain.* 1 ottobre 2015;9(1):57–61.
42. Johansson M, Kokinsky E. The COMFORT behavioural scale and the modified FLACC scale in paediatric intensive care. *Nurs Crit Care.* 2009;14(3):122–30.
43. Ista E, van Dijk M, Tibboel D, de Hoog M. Assessment of sedation levels in pediatric intensive care patients can be improved by using the COMFORT «behavior» scale. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* gennaio 2005;6(1):58–63.
44. Curley MAQ, Harris SK, Fraser KA, Johnson RA, Arnold JH. State Behavioral Scale (SBS) A Sedation Assessment Instrument for Infants and Young Children Supported on Mechanical Ventilation. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* marzo 2006;7(2):107–14.
45. Silva C da C, Alves MMO, El Halal MG dos S, Pinheiro S dos S, Carvalho PRA. A comparison of gradual sedation levels using the Comfort-B scale and bispectral index in children on mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25(4):306–11.

46. Dominguez TE, Helfaer MA. Review of bispectral index monitoring in the emergency department and pediatric intensive care unit. *Pediatr Emerg Care*. dicembre 2006;22(12):815–21; quiz 822–4.
47. Garcia E. Monitor sedline: is it effective to monitor intraoperative awareness? *J Biomed Imaging Bioeng* [Internet]. 2017 [citato 19 luglio 2023];1(2). Disponibile su: <https://www.alliedacademies.org/abstract/monitor-sedline-is-it-effective-to-monitor-intraoperative-awareness-8304.html>
48. Mirra A, Casoni D, Barge P, Hight D, Levionnois O, Spadavecchia C. Usability of the SedLine® electroencephalographic monitor of depth of anaesthesia in pigs: a pilot study. *J Clin Monit Comput*. 2022;36(6):1635–46.
49. McGrath PA. Development of the World Health Organization Guidelines on Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children. *J Pain Symptom Manage*. agosto 1996;12(2):87–92.
50. American Academy of Pediatrics. Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, Task Force on Pain in Infants, Children, and Adolescents. The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. settembre 2001;108(3):793–7.
51. Playfor S, Thomas D, Choonara I. Recollection of children following intensive care. *Arch Dis Child*. novembre 2000;83(5):445–8.
52. Mondardini MC, Vasile B, Amigoni A, Baroncini S, Conio A, Mantovani A, et al. Update of recommendations for Analgosedation in pediatric intensive care unit. *Minerva Anestesiol*. settembre 2014;80(9):1018–29.
53. Smith HAB, Besunder JB, Betters KA, Johnson PN, Srinivasan V, Stormorken A, et al. 2022 Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Pain, Agitation, Neuromuscular Blockade, and Delirium in Critically Ill Pediatric Patients With Consideration of the ICU Environment and Early Mobility. *Pediatr Crit Care Med*. febbraio 2022;23(2):e74.
54. Amigoni A, Conti G, Conio A, Corno M, Fazio PC, Ferrero F, et al. Recommendations for analgesia and sedation in critically ill children admitted to intensive care unit. *J Anesth Analg Crit Care*. 12 febbraio 2022;2(1):9.
55. Gommers D, Bakker J. Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. *Crit Care*. 2008;12(Suppl 3):S4.
56. V. Masreliéz JA. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. Acta Paediatr; 2008.

57. Barnett V, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Opioid Antagonists. *J Pain Symptom Manage*. 1 febbraio 2014;47(2):341–52.
58. PubChem. Naloxone [Internet]. [citato 21 luglio 2023]. Disponibile su: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284596>
59. Klugman D, Goswami ES, Berger JT. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Antihypertensives. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. marzo 2016;17(3 Suppl 1):S101-108.
60. Lee B, Park JD, Choi YH, Han YJ, Suh DI. Efficacy and Safety of Fentanyl in Combination with Midazolam in Children on Mechanical Ventilation. *J Korean Med Sci*. 21 gennaio 2019;34(3):e21.
61. Rigby-Jones AE, Priston MJ, Sneyd JR, McCabe AP, Davis GI, Tooley MA, et al. Remifentanil-midazolam sedation for paediatric patients receiving mechanical ventilation after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. agosto 2007;99(2):252–61.
62. Bartkowska-Śniatkowska A, Bienert A, Wiczling P, Rosada-Kurasińska J, Zielińska M, Warzybok J, et al. Pharmacokinetics of sufentanil during long-term infusion in critically ill pediatric patients. *J Clin Pharmacol*. gennaio 2016;56(1):109–15.
63. Duffett M, Koop A, Menon K, Meade MO, Cook DJ. Clonidine for the sedation of critically ill children: A systematic review. *J Pediatr Intensive Care*. marzo 2012;1(1):5–15.
64. Wolf A, McKay A, Spowart C, Granville H, Boland A, Petrou S, et al. Prospective multicentre randomised, double-blind, equivalence study comparing clonidine and midazolam as intravenous sedative agents in critically ill children: the SLEEPS (Safety profile, Efficacy and Equivalence in Paediatric intensive care Sedation) study. *Health Technol Assess Winch Engl*. dicembre 2014;18(71):1–212.
65. Chrysostomou C, Di Filippo S, Manrique AM, Schmitt CG, Orr RA, Casta A, et al. Use of dexmedetomidine in children after cardiac and thoracic surgery. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. marzo 2006;7(2):126–31.
66. Sperotto F, Mondardini MC, Vitale F, Daverio M, Campagnano E, Ferrero F, et al. Prolonged sedation in critically ill children: is dexmedetomidine a safe option for younger age? An off-label experience. *Minerva Anesthesiol*. febbraio 2019;85(2):164–72.

67. Sperotto F, Mondardini MC, Dell'Oste C, Vitale F, Ferrario S, Lapi M, et al. Efficacy and Safety of Dexmedetomidine for Prolonged Sedation in the PICU: A Prospective Multicenter Study (PROSDEX). *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* luglio 2020;21(7):625–36.
68. Daverio M, Sperotto F, Zanetto L, Coscini N, Frigo AC, Mondardini MC, et al. Dexmedetomidine for Prolonged Sedation in the PICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* luglio 2020;21(7):e467–74.
69. Xiao Z, He T, Jiang X, Xie F, Xia L, Zhou H. Effect of dexmedetomidine and propofol sedation on the prognosis of children with severe respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Transl Pediatr.* febbraio 2022;11(2):260–9.
70. An H, Godwin J. Flumazenil in benzodiazepine overdose. *CMAJ Can Med Assoc J.* 6 dicembre 2016;188(17–18):E537.
71. Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *Lancet Lond Engl.* 4 marzo 2006;367(9512):766–80.
72. Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and Developing Brains - Implications of the FDA Warning. *N Engl J Med.* 9 marzo 2017;376(10):905–7.
73. McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet Lond Engl.* 16 febbraio 2019;393(10172):664–77.
74. Mody K, Kaur S, Mauer EA, Gerber LM, Greenwald BM, Silver G, et al. Benzodiazepines and Development of Delirium in Critically Ill Children: Estimating the Causal Effect. *Crit Care Med.* settembre 2018;46(9):1486–91.
75. Tobias JD. Sedation and analgesia in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Ann.* agosto 2005;34(8):636–45.
76. Tobias JD. Sedation and analgesia in paediatric intensive care units: a guide to drug selection and use. *Paediatr Drugs.* 1999;1(2):109–26.
77. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth.* 1998;8(6):491–9.

78. Diedrich DA, Brown DR. Analytic reviews: propofol infusion syndrome in the ICU. *J Intensive Care Med.* 2011;26(2):59–72.
79. Agudelo SC, Mencía S, Faro A, Escudero V, Sanavia E, López-Herce J. [Continuous propofol perfusion in critically ill children]. *Med Intensiva.* 2012;36(6):410–5.
80. Sasabuchi Y, Yasunaga H, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K. Prolonged propofol infusion for mechanically ventilated children. *Anaesthesia.* aprile 2016;71(4):424–8.
81. Loi MV, Lee JH, Huh JW, Mallory P, Napolitano N, Shults J, et al. Ketamine Use in the Intubation of Critically Ill Children with Neurological Indications: A Multicenter Retrospective Analysis. *Neurocrit Care* [Internet]. 9 maggio 2023 [citato 28 luglio 2023]; Disponibile su: <https://doi.org/10.1007/s12028-023-01734-0>
82. Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of Ketamine in Acute Postoperative Pain Management: A Narrative Review. *BioMed Res Int.* 2015;2015:749837.
83. Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature.* 10 novembre 2005;438(7065):185–92.
84. Pacheco D da F, Romero TRL, Duarte IDG. Central antinociception induced by ketamine is mediated by endogenous opioids and  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid receptors. *Brain Res.* 8 maggio 2014;1562:69–75.
85. Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, Jaksch W, Messerer B, Schöchl H, et al. S(+)-ketamine. *Wien Klin Wochenschr.* 2018;130(9):356–66.
86. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple Mechanisms of Ketamine Blockade of N-methyl-D-aspartate Receptors. *Anesthesiology.* 1 aprile 1997;86(4):903–17.
87. Craven R. Ketamine - Craven - 2007 - Anaesthesia - Wiley Online Library. [citato 28 luglio 2023]; Disponibile su: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.2007.05298.x>
88. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin.* luglio 2016;37(7):865–72.

89. Li Y, Jackson KA, Slon B, Hardy JR, Franco M, William L, et al. CYP2B6\*6 allele and age substantially reduce steady-state ketamine clearance in chronic pain patients: impact on adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. agosto 2015;80(2):276–84.
90. Dayton PG, Stiller RL, Cook DR, Perel JM. The binding of ketamine to plasma proteins: emphasis on human plasma. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24(6):825–31.
91. Green SM, Li J. Ketamine in adults: what emergency physicians need to know about patient selection and emergence reactions. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. marzo 2000;7(3):278–81.
92. Hamza J, Ecoffey C, Gross JB. Ventilatory response to CO<sub>2</sub> following intravenous ketamine in children. *Anesthesiology*. marzo 1989;70(3):422–5.
93. Lau TT, Zed PJ. Does ketamine have a role in managing severe exacerbation of asthma in adults? *Pharmacotherapy*. settembre 2001;21(9):1100–6.
94. Tweed WA, Minuck M, Mymin D. Circulatory responses to ketamine anesthesia. *Anesthesiology*. dicembre 1972;37(6):613–9.
95. Smith G, Thorburn J, Vance JP, Brown DM. The effects of ketamine on the canine coronary circulation. *Anaesthesia*. giugno 1979;34(6):555–61.
96. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, Georgiou M, Kanakoudis F, Giala M, et al. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S+-ketamine. *Anesth Analg*. maggio 2004;98(5):1413–8, table of contents.
97. Takeshita H, Okuda Y, Sari A. The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology*. gennaio 1972;36(1):69–75.
98. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, et al. 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*. luglio 2018;43(5):521–46.
99. Gaspard N, Foreman B, Judd LM, Brenton JN, Nathan BR, McCoy BM, et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study. *Epilepsia*. agosto 2013;54(8):1498–503.

100. Yan J, Jiang H. Dual effects of ketamine: neurotoxicity versus neuroprotection in anesthesia for the developing brain. *J Neurosurg Anesthesiol.* aprile 2014;26(2):155–60.
101. Kölbel CB, Rippel K, Klar H, Singer MV, van Ackern K, Fiedler F. Esophageal motility disorders in critically ill patients: a 24-hour manometric study. *Intensive Care Med.* ottobre 2000;26(10):1421–7.
102. Lo RSC, Krishnamoorthy R, Freeman JG, Austin AS. Cholestasis and biliary dilatation associated with chronic ketamine abuse: a case series. *Singapore Med J.* marzo 2011;52(3):e52-55.
103. Wong SW, Lee KF, Wong J, Ng WWC, Cheung YS, Lai PBS. Dilated common bile ducts mimicking choledochal cysts in ketamine abusers. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi.* febbraio 2009;15(1):53–6.
104. Sperotto F, Giaretta I, Mondardini MC, Pece F, Daverio M, Amigoni A. Ketamine Prolonged Infusions in the Pediatric Intensive Care Unit: a Tertiary-Care Single-Center Analysis. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT.* 2021;26(1):73–80.
105. Edinoff AN, Askins D, Bobo E, White KL, Eswani Z, Jackson ED, et al. The Emerging Role of Ketamine in Acute Postoperative Pain Management. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. 28 giugno 2023 [citato 30 luglio 2023]; Disponibile su: <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01134-1>
106. Radvansky BM, Puri S, Sifonios AN, Eloy JD, Le V. Ketamine-A Narrative Review of Its Uses in Medicine. *Am J Ther.* 2016;23(6):e1414–26.
107. Zeiler FA, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. NMDA antagonists for refractory seizures. *Neurocrit Care.* giugno 2014;20(3):502–13.
108. Borris DJ, Bertram EH, Kapur J. Ketamine controls prolonged status epilepticus. *Epilepsy Res.* dicembre 2000;42(2–3):117–22.
109. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med Malden Mass.* ottobre 2013;14(10):1505–17.
110. Schug SA, Goddard C. Recent advances in the pharmacological management of acute and chronic pain. *Ann Palliat Med.* ottobre 2014;3(4):263–75.

111. Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg.* maggio 2002;94(5):1263–9, table of contents.
112. Jennings PA, Cameron P, Bernard S, Walker T, Jolley D, Fitzgerald M, et al. Morphine and ketamine is superior to morphine alone for out-of-hospital trauma analgesia: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med.* giugno 2012;59(6):497–503.
113. Bredmose PP, Lockey DJ, Grier G, Watts B, Davies G. Pre-hospital use of ketamine for analgesia and procedural sedation. *Emerg Med J EMJ.* gennaio 2009;26(1):62–4.
114. Morris C, Perris A, Klein J, Mahoney P. Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent? *Anaesthesia.* maggio 2009;64(5):532–9.
115. Schnabel A, Poepping DM, Kranke P, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Efficacy and adverse effects of ketamine as an additive for paediatric caudal anaesthesia: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* ottobre 2011;107(4):601–11.
116. Dahmani S, Michelet D, Abback PS, Wood C, Brasher C, Nivoche Y, et al. Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Paediatr Anaesth.* giugno 2011;21(6):636–52.
117. Javid MJ, Hajijafari M, Hajipour A, Makarem J, Khazaeipour Z. Evaluation of a low dose ketamine in post tonsillectomy pain relief: a randomized trial comparing intravenous and subcutaneous ketamine in pediatrics. *Anesthesiol Pain Med.* 2012;2(2):85–9.
118. Norambuena C, Yañez J, Flores V, Puentes P, Carrasco P, Villena R. Oral ketamine and midazolam for pediatric burn patients: a prospective, randomized, double-blind study. *J Pediatr Surg.* marzo 2013;48(3):629–34.
119. Tessari A, Sperotto F, Pece F, Pettenuzzo G, Porcellato N, Poletto E, et al. Is ketamine infusion effective and safe as an adjuvant of sedation in the PICU? Results from the Ketamine Infusion Sedation Study (KISS). *Pharmacotherapy.* luglio 2023;43(7):622–31.
120. Diaz FA, Bianco JA, Bello A, Beer N, Velarde H, Izquierdo JP, et al. Effects of ketamine on canine cardiovascular function. *Br J Anaesth.* ottobre 1976;48(10):941–6.

121. Dewhirst E, Frazier WJ, Leder M, Fraser DD, Tobias JD. Cardiac arrest following ketamine administration for rapid sequence intubation. *J Intensive Care Med.* 2013;28(6):375–9.
122. Orhurhu VJ, Vashisht R, Claus LE, Cohen SP. Ketamine Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citato 30 luglio 2023]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541087/>
123. Shah S. UpToDate; 2022. Common terminology criteria for adverse events. Disponibile su: <https://www.uptodate.com/contents/common-terminology-criteria-for-adverse-events#H1217790735>
124. Buratti S, Giacheri E, Palmieri A, Tibaldi J, Brisca G, Riva A, et al. Ketamine as advanced second-line treatment in benzodiazepine-refractory convulsive status epilepticus in children. *Epilepsia.* 2023;64(4):797–810.
125. Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Ketamine for Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 1 novembre 2018;32(11):997–1009.
126. Hazwani TR, Al-Alem H. Procedural moderate sedation with ketamine in pediatric critical care unit. *Avicenna J Med.* 2017;7(1):7–11.
127. Heiberger AL, Ngorsuraches S, Olgun G, Luze L, Leimbach C, Madison H, et al. Safety and Utility of Continuous Ketamine Infusion for Sedation in Mechanically Ventilated Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT.* 2018;23(6):447–54.
128. Park S, Choi AY, Park E, Park HJ, Lee J, Lee H, et al. Effects of continuous ketamine infusion on hemodynamics and mortality in critically ill children. *PLoS ONE.* 18 ottobre 2019;14(10):e0224035.
129. Ketamine. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018 [citato 27 agosto 2023]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548337/>
130. Henrie J, Gerard L, Declerfayt C, Lejeune A, Baldin P, Robert A, et al. Profile of liver cholestatic biomarkers following prolonged ketamine administration in patients with COVID-19. *BMC Anesthesiol.* 7 febbraio 2023;23:44.
131. Wendel-Garcia PD, Erlebach R, Hofmaenner DA, Camen G, Schuepbach RA, Jüngst C, et al. Long-term ketamine infusion-induced cholestatic liver injury in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 23 maggio 2022;26(1):148.