

Gli Anestetici Inalatori nell'Anestesia Bilanciata

Dr.ssa G. Lazzaro U.O. II Anestesia e Rianimazione ARNAS Civico Palermo

Cenni storici

Gli **anestetici inalatori** sono utilizzati per indurre nei pazienti uno stato di incoscienza ed incapacità a rispondere agli stimoli dolorosi durante gli interventi chirurgici. Esercitano i loro effetti principali sul Sistema nervoso Centrale e hanno aperto la strada alla chirurgia moderna.

Già dal 1800 era nota la capacità di farmaci quali l'etanolo e la morfina di produrre insensibilità al dolore e alterazione dello stato di coscienza ma non era possibile utilizzarli come "anestetici" per condurre un intervento chirurgico se non a dosaggi talmente elevati che potevano risultare letali. Si intuì ben presto che affinché un farmaco potesse essere utilizzato come anestetico, avrebbe dovuto essere controllabile con immediatezza in modo che l'induzione e la riemersione dal "sonno farmacologico" fossero rapidi, permettendo di modificare il grado di anestesia in base alle necessità sorte durante il corso dell'operazione chirurgica. Per questa ragione, solo dal 1846, anno in cui gli anestetici inalatori furono scoperti, la maggior parte degli interventi chirurgici divenne possibile. Fino ad allora i chirurghi dovevano operare velocemente pazienti che si agitavano e la maggior parte delle operazioni era costituita da amputazioni.

L'uso dell'**ossido nitroso o protossido d'azoto (N₂O)** per alleviare il dolore negli interventi chirurgici fu suggerito da Humphrey Davy nel 1800. Egli fu il primo a produrre e a testare l'ossido nitroso su diverse persone, anche su se stesso e il Primo Ministro, notando che causava euforia, analgesia e perdita di coscienza, tanto che fu soprannominato "gas esilarante" e come tale utilizzato come intrattenimento. Il gas fu notato durante una fiera ove era appunto utilizzato come intrattenimento popolare, da un dentista americano, Horace Wells, che si fece estrarre un dente sotto l'effetto del farmaco mentre lui stesso schiacciava la sacca per l'inalazione del gas.

Anche l'**etere** acquistò notevole pubblicità in maniera poco ortodossa attraverso la diffusione degli "scherzi dell'etere" (esplosioni incluse), per far divertire gli ospiti.

William Morton, anch'egli dentista e studente alla Harvard Medical School, lo utilizzò con successo per estrarre un dente nel 1846 e poi suggerì a Warren, il capo dei chirurghi del Massachusset General Hospital, di somministrarlo per una sua operazione. Warren acconsentì e il 16 ottobre 1846, di fronte a una vasta platea presente nella sala operatoria principale, dopo alcuni preliminari poco riusciti, ottenne un successo spettacolare e alla fine commentò: "Signori, questo non è un inganno".

Nel 1847 il neurologo-poeta-filosofo Oliver Wendell Holmes, riferendosi alla capacità dell'etere dietilico di rendere il paziente insensibile al dolore, coniò il termine "**anestesia**" commentando:

"Il coltello sta cercando la malattia, la puleggia sta riportando a posto gli arti dislocati.. ma la feroce estremità del soffrire è stata immersa nelle acque della dimenticanza e la cima annodata dell'agonia è stata smussata per sempre".

Morton nello stesso anno entrò in una disputa senza fine per i diritti sul brevetto e il suo contributo alla scienza medica cessò.

Nello stesso anno James Simpson, professore di Ostetricia a Glasgow, usò il **cloroformio** per alleviare i dolori del parto, attirando su di sé la denuncia del clero, un membro del quale scrisse: *" Il cloroformio è l'esca di satana poichè ruba a Dio le profonde e oneste grida che salgono durante il travaglio "*

Fortunatamente ogni opposizione fu definitivamente abbandonata quando nel 1853 la regina Vittoria diede alla luce il suo settimo figlio sotto l'effetto del cloroformio e la procedura divenne famosa come *"l'anaesthésie à la reine"*.

Sulla tomba del Dr. Morton fu iscritto questo epitaffio: *"Prima di lui la chirurgia era un tormento...dopo di lui il dolore fu sconfitto per sempre.."*.

Nei molti anni a seguire l'anestesia generale fu realizzata impiegando l' **etere dietilico**. Il suo uso originava vari segni clinici che consentivano all'anestesista un'adeguata somministrazione del farmaco sulla base dei quali J. Snow nel 1847 introdusse il concetto di "**stadi dell' anestesia generale**" individuandone quattro.

Nel 1937 **Guedel** riprese il suo concetto perfezionandolo e realizzando uno schema dettagliato dei livelli di anestesia che fu ampiamente applicato per molti anni.

Anch'egli distinse quattro stadi ma all'interno del **terzo stadio**, detto "**chirurgico**" distinse **quattro piani di profondità** in base all'entità della stimolazione chirurgica crescente: solo i piccoli interventi potevano essere condotti entro il secondo piano, poi bisognava scendere al terzo o anche al quarto. La progressione si avvaleva soltanto di segni clinici: l'attività motoria e respiratoria, i riflessi e il diametro pupillare, quest'ultimo sempre maggiore man mano che l'anestesia si approfondiva. Il primo e il secondo stadio furono chiamati rispettivamente stadio dell' "**analgesia**" (con riduzione del dolore senza perdita di coscienza) e stadio del "**delirio**" (con perdita del "controllo" esercitato dai centri encefalici superiori responsabile di una agitazione psico-motoria del paziente prima di giungere al piano detto "chirurgico" in cui si otteneva il rilasciamento muscolare e il chirurgo poteva iniziare a operare). Nel corso del quarto stadio l'anestesia era talmente profonda che il paziente andava incontro a grave depressione respiratoria e arresto cardiocircolatorio: in quel periodo non esistevano presidi per il controllo della ventilazione. Lo schema di Guedel fu dettagliatamente riportato ad opera di J.S.Lundy nel trattato "Clinical Anesthesia" edito da Saunders e Co., a Philadelphia nel 1942 e fu scrupolosamente seguito fino agli anni '50.

Fu con l'ingresso dei **barbiturici** usati come "induttori", degli analgesici **oppiacei** e dei **miorilassanti**, che lo schema di Guedel perse ogni valore.

Il piano chirurgico dell'anestesia si raggiungeva subito, senza passare dal primo e dal secondo stadio: la coscienza veniva persa grazie al barbiturico, l'analgesia era

garantita dall'oppioide, il rilassamento muscolare tipico del vero piano chirurgico era prodotto dal curaro, l'abolizione della coscienza era mantenuta per tutto il corso dell'intervento dagli **anestetici inalatori**, fra i quali la grande rivoluzione "farmacologica" avvenne con la sintesi dell'**alotano**, potentissimo e molto più sicuro dei precedenti, in grado di determinare anche "esplosioni" in sala operatoria.

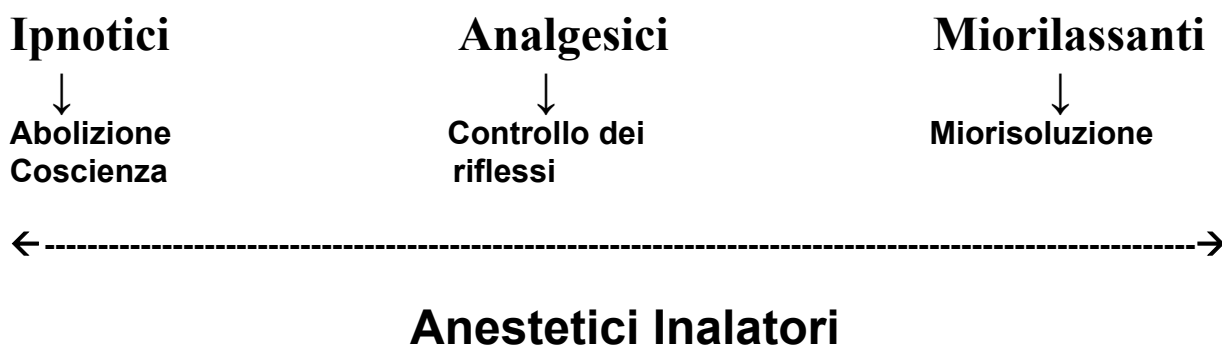
Negli anni '50 *Rees* e *Gray* introdussero così il concetto di **Anestesia Generale Bilanciata**: ogni settore della tecnica (ipnosi, analgesia, miorisoluzione) era controllato da un farmaco specifico, impiegato a dosi che consentivano di ottenere l'effetto clinico desiderato, riducendo di molto gli effetti collaterali.

Ogni forma di moderna anestesia generale, per obbedire a un concetto di flessibilità clinica e di controllo dell'omeostasi delle funzioni vitali, deve fare ricorso all'impiego di più farmaci mirati al controllo dei singoli settori e **bilanciati** tra di loro per ottenere i maggiori vantaggi e i più bassi effetti secondari.

Fra questi farmaci i **miorilassanti** sono gli unici ad avere una *specificità di settore*, il *rilassamento muscolare*. Gli **analgesici oppioidi** anche se mirati al controllo dell'attenuazione dei riflessi alla stimolazione algogena, sconfinano di settore nella loro attività, poiché alterano il livello di coscienza. Le **benzodiazepine** e gli **ipnotici**, specifici per agire sul settore della coscienza, sconfinano nei settori dell'analgesia e della miorisoluzione in quanto contribuiscono a ottenere un abbassamento della soglia di percezione del dolore e un certo grado di rilassamento muscolare.

La classe di farmaci che presenta la più ampia estensione di attività sulle tre componenti dell'anestesia (abolizione della coscienza, analgesia e miorisoluzione), è rappresentata dagli **anestetici inalatori** ed in particolare dagli **alogenati**. Essi, a concentrazioni variabili, sono in grado di indurre e mantenere un piano chirurgico di anestesia, per cui solo con l'anestetico inalatorio è possibile attuare l'anestesia monofarmacologica detta VIMA (Volatile Induction and Maintenance Anesthesia), molto utilizzata soprattutto in campo pediatrico per brevi interventi e soprattutto per procedure al di fuori della sala operatoria come l'esecuzione di esami radiologici di media - lunga durata: la sicurezza consiste nel fatto che, terminata l'erogazione dell'anestetico, esso viene totalmente eliminato per via respiratoria senza "code" imputabili a ricircolo di farmaci anestetici impiegati per via parenterale.

Farmaci dell'Anestesia generale Bilanciata e loro settore d'azione



Gli anestetici inalatori sono i garanti assoluti dell'abolizione della coscienza durante il mantenimento dell'anestesia generale.

Farmacologia degli Anestetici Inalatori

L'anestesia inalatoria utilizza la fase *gassosa* di alcune sostanze che a T° ambiente (20°C) e a P atmosferica (760mmHg), possono essere gas o liquidi.

Gli anestetici inalatori impiegati nella pratica clinica sono **liquidi** facilmente vaporizzabili in un flusso gassoso, per questo sono detti anche anestetici **volatili**.

La differenza fra gas e vapori anestetici sta nel fatto che i primi hanno un T° di ebollizione inferiore alla T° ambiente mentre i secondi hanno una T° di ebollizione superiore a quella ambiente.

Tuttavia la *fase gassosa* di una sostanza che a T° ambiente e a P atmosferica si trova allo stato liquido, viene sempre definita **vapore**.

Schematicamente gli anestetici inalatori possono essere classificati in:

- **inorganici** : protossido d'azoto (N₂O)
- **organici idrocarburi**

semplici: ciclopropano

alogeno- sostituiti: cloroformio, cloruro di etile, fluotano

- **organici eteri**

semplici: etere dietilico

alogeno - sostituiti: enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano.

L'alogenazione (con atomi di Cloro, Bromo, Fluoro, Iodio) della struttura molecolare ne aumenta la **potenza** anestetica e la **stabilità** sterica ma al contempo incrementa il rischio di indurre aritmie cardiache (F < Cl < B < I).

Tali sostanze, se inalate, si spostano sempre per gradiente (o differenza) di pressione (ΔP) e quindi da zone a Pressione parziale (Pp) più alta a zone a Pp più bassa. Diffondono quindi rapidamente dall'alveolo polmonare (ove la loro Pp è alta), al sangue (ove inizialmente la loro Pp è nulla), nel quale si “sciolgono” per essere trasportate ai vari tessuti dell'organismo nei quali penetrano e si concentrano esplicando il loro effetto clinico.

Poiché sono sostanze molto lipofile, passano rapidamente la barriera ematoencefalica (BEE) concentrandosi nel tessuto cerebrale. Il meccanismo di legame ai recettori situati nelle cellule cerebrali utilizza probabilmente un'adesione con le caratteristiche delle “forze di Van der Waals”, il più rapidamente “reversibile” fra i legami chimici. Deprimono le funzioni del SNC bloccando la trasmissione nervosa sia a livello del fascio spinotalamico (FST) sia a livello della sostanza reticolare attivante (SRA).

La capacità di un anestetico inalatorio di concentrarsi nel tessuto cerebrale deprimendone le funzioni è nota come **potenza intrinseca**. Ne deriva che più un anestetico è potente, più basse sono le concentrazioni inalate nella miscela inspirata, necessarie per ottenere la depressione del SNC; la *potenza intrinseca* di

un anestetico inalatorio è l'inverso della sua *MAC* ossia della Minima Concentrazione Alveolare necessaria a produrre l'effetto anestetico.

I potenziali elettrici della corteccia cerebrale sono profondamente modificati dall'esposizione agli anestetici inalatori e tali modificazioni, rilevabili con l'EEG, sono tanto maggiori quanto più sono alte le concentrazioni dell'anestetico nel SNC. Hanno azione depressoria anche sulle cellule chemocentriche del centro respiratorio bulbare sensibili alla CO₂ e alla concentrazione idrogenionica [H⁺], prima che su altre formazioni bulbari e midollari tant'è che a concentrazioni inalate crescenti, la depressione circolatoria insorge dopo il manifestarsi di quella respiratoria.

Deprimono fino ad abolirli i riflessi faringei, laringei e bronchiali.

Non ledono le membrane delle cellule delle vie respiratorie alte né quelle degli alveoli. Non si legano alle plasmaproteine e di regola non formano allergeni.

Cinetica del gas anestetici

La conoscenza delle modalità di assorbimento e distribuzione dei gas anestetici è indispensabile quanto quella degli anestetici endovenosi al fine di produrre una concentrazione di questi composti nel distretto cerebrale, "utile" a consentire l'abolizione della coscienza nel corso di un intervento chirurgico (come nel caso dell' Anestesia Bilanciata polifarmacologica) o addirittura l'intero intervento chirurgico (come nel caso della V.I.M.A. monofarmacologica).

E' intuitivo che le concentrazioni "utili" di anestetico nel distretto cerebrale sono molto diverse nelle suddette tecniche.

Controllare l'anestesia inalatoria significa agire sulla Pressione parziale (Pp) del gas anestetico del distretto cerebrale; infatti è alle *leggi fisiche* della Pp dei gas che si riconduce la cinetica di questi composti.

Raggiunto l'alveolo polmonare, il gas anestetico eserciterà al suo interno una **Pressione** che è detta **parziale** (Pp_{alv} o P_A) in quanto è condivisa con gli altri gas che sono contemporaneamente presenti nell'alveolo e che come tali vi esercitano una loro pressione. Seguendo le leggi dei gas che si muovono per differenza o "gradiente" di pressione (Δp), l'anestetico tenderà a spostarsi dall'alveolo (ove la sua Pp è maggiore), verso il sangue (ove la sua Pp è minore o nulla), fino al raggiungimento di un equilibrio fra il distretto alveolare e quello ematico; in seguito lo spostamento del gas anestetico, sempre in virtù della tendenza a spostarsi verso zone a Pp minore, avverrà dal sangue ai tessuti ove eserciterà una specifica Pp. Tutte queste Pp tendono ad equilibrarsi con quella di volta in volta presente nell'alveolo.

Due sono i fattori che influenzano la Frazione inspirata di anestetico (**F_i**) e quella presente nell'alveolo (**F_A**):

- 1) la **concentrazione inspiratoria** dell'anestetico nella miscela che noi eroghiamo al paziente e che impostiamo sul vaporizzatore.
- 2) La **Ventilazione Alveolare** che, agendo in modo direttamente proporzionale, più è alta, più velocemente farà incrementare la concentrazione alveolare dell'anestetico portando rapidamente il rapporto **Fi/FA** verso 1/1.

Questo può essere osservato all'induzione dell'anestesia quando per scongiurare il più possibile il rischio di ipossiemia durante le manovre di intubazione, si vuole ottenere con la preossigenazione in O₂ puro, la denitrogenazione (ossia l'eliminazione dell'azoto dall'aria alveolare): normalmente usando un sistema aperto ad alti flussi (ossia con un flusso di gas freschi doppio rispetto al Volume Minuto del paziente), si ottiene l'eliminazione del 95% dell'azoto in 2 minuti; tuttavia la rapida denitrogenazione e la sua sostituzione con l'O₂ (detta "wash – in"), non è uguale a quanto succede con gli anestetici inalatori.

La solubilità degli anestetici (ossia la loro capacità di sciogliersi in un solvente come il sangue) è molto più alta di quella dell'azoto e favorisce il trasferimento di rilevanti quantità di farmaco al sangue che attraversa i polmoni. Questa "captazione" contrasta l'effetto della ventilazione che tenderebbe a fare incrementare in modo esponenziale la concentrazione di anestetico dentro l'alveolo. Inspirando miscele con bassa concentrazione di anestetico, il rapporto Fi/FA è in ultima analisi determinato dall'equilibrio fra l'apporto esterno di anestetico per mezzo della ventilazione e la sua rimozione con l'assorbimento da parte del sangue prima e dei tessuti poi. La relazione è semplice poiché se l'assorbimento rimuove $\frac{1}{3}$ delle molecole di anestetico inspirate, il rapporto Fi/FA sarà uguale a $\frac{2}{3}$, se l'assorbimento rimuove $\frac{3}{4}$ delle molecole inspirate, il rapporto Fi/FA sarà $\frac{1}{4}$.

Dunque a contrastare la tendenza all'equilibrio 1/1, interviene l'assorbimento dell'anestetico da parte del sangue: se il sangue che bagna l'alveolo "assorbe" ossia "rimuove" la metà del gas in esso presente, la FA sarà $\frac{1}{2}$ della Fi.

Ma cosa condiziona questo **assorbimento** di anestetico da parte del sangue che "bagna" l'alveolo? Fondamentalmente tre fattori:

- Solubilità dell'anestetico (λ)
- Gittata cardiaca (Q)
- Gradiente alveolo – venoso ossia la differenza (Δ) fra Pp_{alv} o P_A (che è sostanzialmente uguale a quella arteriosa o P_a, ove con "A" designiamo specificamente "alveolare" mentre con "a" intendiamo "arteriosa") e P venosa (P_a – P_v). La supposizione che la Pp alveolare di anestetico sia uguale a quella arteriosa (P_A = P_a) è ragionevole nei soggetti sani che non hanno ostacoli alla diffusione dell'anestetico dalla parete alveolare al capillare arterioso polmonare e che non hanno alterazioni del rapporto ventilazione/per fusione (V/P = 0.8). Ciò equivale a dire che i gas alveolari si equilibrano completamente con il flusso ematico arterioso che per fonde i polmoni. Tuttavia patologie come l'enfisema severo o l'atelettasia massiva o alcune malformazioni cardiache congenite con shunt, alterano questa supposizione. L'alterazione del rapporto V/P ha 2 conseguenze: l'aumento della P_A di anestetico (a fine espirazione) e la riduzione della P_a di anestetico. La solubilità condiziona il cambiamento nella formula: con un anestetico POCO solubile la concentrazione alveolare di fine espirazione sarà poco aumentata mentre la P_a sarà molto ridotta; con un anestetico MOLTO solubile avverrà il contrario.

$$\text{ASSORBIMENTO} = \frac{\lambda \times Q \times (A - v)}{\text{Patm (BP)}}$$

Se in questo rapporto anche uno solo dei fattori va a 0, tutto il rapporto andrà a 0 e non ci sarà assorbimento. Un gas POCO solubile come il sevoflurano ($\lambda_{s/g} = 0.65$) ovvero una bassa gittata cardiaca porteranno a 0 l'assorbimento così che la FA dell'anestetico resta prevalentemente determinata dalla Ventilazione Alveolare e il rapporto F_i/F_A tende rapidamente a 1 (ossia all'equilibrio).

La “**solubilità**” di una sostanza indica il numero di moli della sostanza stessa che si sciolgono in un mezzo detto “solvente”.

Nello specifico, la **solubilità** di un gas anestetico indica la sua capacità di sciogliersi in un mezzo quale il sangue o i tessuti.

Viene espressa come **coefficiente di ripartizione** che dice numericamente “come” un gas si **distribuisce** tra due fasi (quella gassosa e quella liquida nel caso alveolo/sangue) o tra due solventi (sangue/muscolo, sangue/tessuto nervoso).

Il **coefficiente (λ) di ripartizione sangue/gas ($\lambda_{s/g}$)** indice dell'**idrosolubilità** di un anestetico, rappresenta il principale fattore che determina il grado di induzione e di recupero dell'anestesia inalatoria poiché più basso è tale coefficiente, più veloci sono induzione e risveglio. Infatti minore è la solubilità dell'anestetico più rapido sarà il raggiungimento dell'equilibrio alveolo/sangue e sangue/tessuti, necessario perché si abbia il suo trasferimento da un distretto all'altro. I composti molto solubili (come l'etere) vengono rapidamente “portati via” dal torrente ematico ad ogni sistole e l'equilibrio fra due distretti (alveolo/sangue, sangue/tessuti) si raggiunge molto lentamente, necessitando per i lunghi tempi che comporta, l'erogazione di grandi quantità di farmaco. Al risveglio il processo inverso di trasferimento da un comparto all'altro (tessuti/sangue, sangue/alveoli), sarà altrettanto lento e dunque il paziente resterà assopito molto a lungo. Ciò vale anche per la solubilità tessutale di un anestetico, ossia per la sua **liposolubilità** espressa dal **coefficiente di ripartizione olio/gas ($\lambda_{o/g}$)** che rappresenta la proporzione della concentrazione all'equilibrio del farmaco in due fasi: quella liquida (in grado di essere trasportata dal sangue) e quella oleosa (in grado di essere assorbita dai tessuti dell'organismo come il parenchima cerebrale). Intuitivamente un anestetico molto liposolubile è anche molto potente vista l'affinità tessutale ma tuttavia lascerà anche molto lentamente il distretto cerebrale provocando un risveglio molto lungo e problemi di accumulo nel distretto adiposo.

Gas MOLTO solubili: metossiflurano, etere ($\lambda_{s/g} 15$)

Gas MEDIAMENTE solubili: isoflurano ($\lambda 1.4$), alotano ($\lambda 2.4$)

Gas POCO solubili: sevoflurano ($\lambda 0.65$), desflurano ($\lambda 0.47$), N₂O ($\lambda 0.47$).

Dire che l'isoflurano ha un $\lambda_{s/g} 1.4$ vuol dire che in condizioni di equilibrio (ossia di Pp di gas uguale nei due compartimenti analizzati, per esempio alveolo e sangue, la concentrazione plasmatica dell'isoflurano è 1.4 volte maggiore rispetto alla concentrazione dentro l'alveolo, oppure che la concentrazione dell'isoflurano in 1 ml di sangue è 1.4 volte maggiore che in 1 ml di aria alveolare.

Anestetici molto solubili come l'etere raggiungeranno molto lentamente il cervello a meno che non vengano erogati in grandi quantità.

Più la **gittata cardiaca (Q)** è elevata, più si riduce la F_A di gas perché l'alveolo viene più rapidamente svuotato dal gas in esso contenuto.

Il **gradiente artero – venoso** è la conseguenza diretta dell' avvenuto **assorbimento tessutale** dell'anestetico.

Come per l'assorbimento da parte del sangue arterioso che ad ogni sistole bagna l'alveolo svuotandolo di una quota di anestetico in base al grado di solubilità che esso ha nel sangue, anche per l'assorbimento tessutale entrano in gioco diversi fattori:

- Solubilità tessutale o coefficiente di ripartizione sangue / tessuto (λ s/t)
- Perfusiones tessutale
- Gradiente Artero – Venoso tessutale.

Il **coefficiente di ripartizione sangue/tessuto** dipende dalla perfusione del tessuto stesso:

- Molto vascolarizzato: cervello, cuore, fegato, rene
- Mediamente vascolarizzato: muscolo, adipe
- Poco vascolarizzato. osso, tendine.

Il cervello, fra i tessuti ad alta perfusione, assorbirà per primo l'anestetico per via della lipofilia di quest'ultimo.

L' **eliminazione** dell'anestetico seguirà il percorso inverso dai tessuti al sangue venoso misto e all'alveolo polmonare, seguendo sempre le leggi dei gas.

$$\text{Clearance} = \frac{VA \times Q}{VA + \lambda Q} \quad (\text{Torri e Damia})$$

Aumentando la ventilazione alveolare/ min. (VA) ovvero la gittata cardiaca (Q), l'eliminazione dell'anestetico sarà più rapida e così il risveglio. Anestetici a bassa solubilità ($\downarrow \lambda$), consentiranno risvegli più rapidi.

Sintetizzando si può dire che la genesi della Frazione alveolare (F_A) di un gas anestetico dipende da tutti i fattori sopra elencati: ventilazione/minuto, solubilità, perfusione tessutale. Nelle fasi iniziali di erogazione del gas il rapporto F_i/F_A aumenterà rapidamente perché ancora nell'alveolo non c'è presenza di gas anestetico: man mano che l'anestetico viene trasferito all'alveolo comincia ad esercitare al suo interno una P_p che salirà tanto più lentamente quanto più alta sarà la captazione dell'anestetico da parte del sangue che bagna l'alveolo. Ad un certo punto quindi, la F_A dipenderà sì

dalla ventilazione/minuto, ma anche dall'assorbimento da parte del sangue che ostacola il riempimento dell'alveolo, portandosi via una quota di anestetico ad ogni sistole. Raggiunto l'equilibrio tra F_i/F_A , tanto più rapidamente quanto minore è la solubilità dell'anestetico, questo non resterà costante 1/1 ma tenderà a crescere più lentamente dato che i tessuti molto vascolarizzati come il cervello hanno cominciato a saturarsi di anestetico.

Quando i tessuti ad alta perfusione saranno saturi, l'anestetico verrà assorbito dai distretti meno vascolarizzati quali quello muscolare e osseo; l'assorbimento da parte di questi distretti determinerà una lenta salita del rapporto F_A/F_i .

Teoricamente aumentare la ventilazione/minuto porta velocemente il rapporto F_i/F_A verso l' 1/1 ma bisogna sempre considerare che la solubilità dell'anestetico incide molto nel raggiungimento dell'equilibrio fra due comparti: se è bassa (es. sevoflurano), l'equilibrio g/s verrà rapidamente raggiunto anche in condizioni di ipoventilazione; se è alta (es. etere) avverrà il contrario.

Più l'agente anestetico è solubile più l'incremento della ventilazione/minuto approfondirà l'anestesia, meno è solubile, meno influenzabile sarà il piano anestetico con l'aumentare della ventilazione/minuto.

Anche le variazioni della gittata cardiaca influenzeranno molto la cinetica degli anestetici altamente solubili rendendo poco pilotabile il livello di anestesia.

La ricerca chimica e farmacologica ha proposto nell'ultimo ventennio farmaci sempre più aderenti a caratteristiche fisico – chimiche che contemplassero:

- bassa solubilità nel sangue e nei tessuti (↓ idrosolubilità, ↓ liposolubilità) per ottenere rapidità dei tempi d'induzione e risveglio.
- elevata potenza (alogenazione)
- maggiore stabilità (alogenazione)
- minore tossicità

L'evoluzione della recente anestesia generale deve essere attribuita in larga misura anche alla componente tecnologica della pratica anestesiológica che ha sviluppato modalità via via più sofisticate e sicure per la somministrazione clinica degli anestetici inalatori: evaporatori calibrati, sistemi analitici per la determinazione delle concentrazioni inspirate ed espirate “breath by breath”. Questi ultimi hanno provocato una vera rivoluzione sul versante della sicurezza: il rapido equilibrio offerto dai moderni anestetici alogenati fra Pressione parziale alveolare ↔ arteriosa ↔ cerebrale, consente, attraverso la valutazione della concentrazione dell'alogenato nei gas espirati (“end – tidal”) e della MAC, di conoscere direttamente anche il livello di concentrazione encefalica dell'anestetico e quindi di ottenere un valore “quantitativo” e pilotabile del livello di anestesia.

I costi e i problemi di inquinamento ambientale sono ormai contenuti dall'impiego dei circuiti a **bassi flussi** di grande utilità per interventi di media e lunga durata soprattutto in pazienti con classe ASA ≥ 3 in cui può manifestarsi instabilità emodinamica.

Resta ancora da dimostrare la capacità degli anestetici alogenati di riprodurre l'effetto noto come “*precondizionamento ischemico*” dovuto forse all'incremento della concentrazione intracellulare di **adenosina** in virtù dell'apertura dei canali ionici K^+ - dipendenti sensibili all'ATP (*K-ATP channels*), che indurrebbe una vasodilatazione coronarica utile a migliorare la performance cardiaca del paziente critico.

Il concetto di MAC

L'**obiettivo** dell'anestesia con un agente alogenato è quello di produrre e mantenere una concentrazione alveolare minima (MAC) di anestetico che consenta di svolgere un intervento chirurgico.

E' intuitivo che tale concentrazione sarà differente se l'obiettivo è quello di abolire la coscienza per l'intera durata dell'intervento ovvero se è quello di eseguire l'intero intervento chirurgico senza l'ausilio dei farmaci che normalmente coprono il settore dell'analgesia e della miolorisuluzione: in quest'ultimo caso dovrebbe essere così alta da incidere sull'omeostasi emodinamica.

Per anni abbiamo utilizzato il parametro quantitativo messo a punto da *Eger e Saidman* (1965) noto come **MAC₅₀** che rappresenta la “minima concentrazione alveolare di anestetico necessaria ad abolire la risposta motoria riflessa alla stimolazione chirurgica nel 50% dei pazienti” e che riflette la pressione parziale encefalica di anestetico alla quale si produce tale effetto.

La **variabile** che maggiormente influenza questo indice è l'**età** del paziente: il valore di MAC è molto basso nel neonato, cresce nel bambino, decresce con l'età, divenendo molto basso nel grande anziano.

Nei moderni ventilatori infatti viene inserita l'età del paziente per calcolare correttamente la MAC.

Altre condizioni influenzano la MAC riducendola : l'ipotermia, lo shock emorragico e l'ipossiemia severa ($pO_2 < 40$ mmHg).

Le oscillazioni dell'equilibrio acido – base e metabolico non hanno invece influenza sui valori di MAC.

Per lungo tempo nella pratica anestesiológica il MAC₅₀ è stato interpretato come “*il livello a cui condurre l'anestesia*” ma non è proprio così.

Anzitutto esso rappresenta una risposta positiva solo per il 50% dei pazienti e quindi clinicamente non è a tutti adattabile; inoltre si riferisce alla sola risposta motoria riflessa e quindi non raggiunge lo scopo di abolire le risposte cardiovascolari al dolore mediate dal sistema simpatico.

Stoelting nel 1970 propose il **MAC awake 50**, ossia la concentrazione alveolare di anestetico alla quale il 50% dei pazienti perde coscienza; in seguito fu

introdotto il **MAC awake 5** che indica la concentrazione anestetica alveolare alla quale il 95% dei pazienti non è più cosciente; questo parametro sembra essere *il più idoneo per la prevenzione dell'awareness* (Brice et.al 1970; Crawford, 1971; Browne,1973; Torri et al.,1972; Katoh e Ikeda,1998).

De Jong nel 1975 introdusse il **MAC 95** o **MAC extended** che abolisce la risposta motoria riflessa all'incisione della cute nel 95% dei pazienti ma anche questo risultò inadatto.

Nel 1981 *Roizen* introdusse il **MACbar 50 e 95** il cui valore indica l'abolizione della risposta cardiovascolare adrenergica all'incisione cutanea nel 50 o nel 95% dei pazienti (*bar = block of adrenergic response*).

E' un parametro di **grande utilità clinica** cui ci si riferisce nel mantenimento del livello chirurgico dell'anestesia e che ci fa capire quanto sia difficile ottenere il controllo della risposta adrenergica al dolore col solo ausilio degli alogenati: dovremmo impiegarli a dosi tanto alte da incidere sull'equilibrio emodinamico. Nella moderna anestesia bilanciata l'impiego contemporaneo degli analgesici oppioidi riduce moltissimo il MACbar.

Così dagli anni '70 gli alogenati, tramite la *determinazione delle concentrazioni end – tidal*, rappresentarono l'unica classe di farmaci con la quale *indicizzare in modo quantitativo* l'adeguamento del controllo di ciascuna componente dell'anestesia (abolizione della coscienza, analgesia, mio risoluzione).

Il MAC awake 5 può essere ricondotto a quel primo livello degli stadi di Guedel che rappresentava la fase di induzione e di perdita della coscienza.

Il MACbar rappresenta invece il valore a cui riferirsi per ottenere un *“livello chirurgico”* e consente il controllo globale delle componenti dell'anestesia generale.

Il moderno significato dell' espressione **“livello di anestesia profonda o superficiale”** indica la necessità di *modulare l'apporto di farmaci nelle varie fasi dell'intervento chirurgico e dell'anestesia*.

L'anestesia generale può infatti essere condotta a valori oscillanti tra MACbar₅₀ e MACbar₉₅ in funzione dell'entità della stimolazione chirurgica e tale valore può essere ottenuto con una precisa associazione farmacologica senza incidere sull'equilibrio emodinamico.

L'associazione degli alogenati con gli oppioidi ottiene il suo massimo effetto per concentrazioni plasmatiche di oppioidi basse, comprese fra **1 e 2ng/ml** di fentanil e **1.5ng/ml** di remifentanil: la MACbar quasi si dimezza consentendo di ridurre molto la concentrazione di anestetico alogenato nella miscela inspirata per mantenere il paziente in anestesia. Superata questa concentrazione plasmatica compare però un effetto “tetto” (o **“ceiling effect”**): l'effetto dell'oppioide si riduce e non è più possibile diminuire la concentrazione di anestetico nella miscela inspirata senza incappare nel risveglio intraoperatorio (*awareness*) del paziente malgrado siano state incrementate le concentrazioni di oppioide somministrato in grado di raggiungere concentrazioni plasmatiche > 3ng/ml.

Risulta dunque sconveniente nei casi in cui i segni clinici lascino supporre un “alleggerimento” dell’anestesia, aumentare la quantità di infusione dell’oppioide a scapito della concentrazione inspiratoria dell’alogenato: specie nel caso del remifentanil si potrebbero verificare gli effetti cardiovascolari indesiderati e si potrebbe provocare l’awareness nel paziente.

Il termine inglese **awareness** riferito all’anestesia generale definisce la *memorizzazione ed il ricordo di eventi particolari occorsi durante l’anestesia e particolarmente di percezioni acustiche*.

Influenza del circuito di anestesia sulla cinetica degli alogenati

In un sistema APERTO non – rebreathing ossia con un flusso di gas freschi (FGF) superiore di 2 – 3 volte al Volume Minuto (VM) del paziente, la concentrazione o frazione inspirata (F_i) dell’anestetico è nota e costante.

In un sistema SEMI – CHIUSO con rebreathing, la reinalazione ed il volume del circuito si sommano ai fattori che influenzano la crescita delle concentrazioni alveolari di anestetico (l’assorbimento progressivo da parte del sangue le riduce).

Abitualmente l’alogenato è immesso nel circuito con i gas freschi (O_2 e aria), che attraversano il vaporizzatore e la concentrazione erogata di anestetico è nota e costante.

Il gas fresco si diluisce nel circuito e l’aumento della F_i dipende:

- dal volume del circuito a “valle” del vaporizzatore
- dal FGF che stiamo erogando
- dalla % erogata di anestetico che abbiamo impostato sul vaporizzatore.

Se il FGF è = o > del VM del paziente, il circuito NON ha reinalazione e l’accelerazione dell’induzione può essere ottenuta aumentando la VM.

Se il FGF è ridotto a 20-30ml/kg o meno, siamo in circuito semichiuso o addirittura chiuso e il paziente inala una miscela di gas fresco e di gas espirato.

Più il FGF è ridotto, più la reinalazione è quantitativamente importante e maggiore è la differenza di composizione fra gas fresco e gas espirato (che risente della reinalazione).

La concentrazione alveolare del gas aumenta parallelamente alla concentrazione inspirata ma non in modo lineare perché interviene l’assorbimento da parte dei tessuti e il sangue sottrae anestetico dall’alveolo.

In un sistema semichiuso a basso flusso di gas freschi, l’effetto della ventilazione è annullato dalla reinalazione che inizialmente fa diminuire la concentrazione inspirata perché inizialmente il gas reinalato è povero di anestetico visto che i tessuti sono in fase di massimo assorbimento; solo a saturazione tissutale avvenuta il sangue sottrae meno anestetico dall’alveolo e arricchisce la miscela reinalata del surplus di anestetico che i tessuti non hanno assorbito; solo in questa fase il sistema a basso flusso concede il vero risparmio di anestetico poiché anche riducendo la quota di

alogenato erogata dal vaporizzatore, la miscela reinalata carica di gas non fa scendere la concentrazione alveolare del farmaco e quindi neppure la MAC verrà ridotta.

L'aumento del FGF riduce la reinalazione e provoca una più rapida crescita del rapporto F_i/F_A ; ecco perché all'induzione utilizziamo con il "và e vieni" gli alti flussi di gas fresco: otteniamo un rapido raggiungimento dell'equilibrio F_i/F_A di 1/1. Per lo stesso motivo "svegliamo" ad alti flussi: provochiamo un "wash – out" del circuito dopo aver sospeso almeno 10 min. prima della fine dell'intervento l'erogazione dell'alogenato e incrementiamo la VM del paziente per facilitare l'eliminazione dell'anestetico come suggerisce l' "equazione di clearance" di Torri e Damia.

Questo fenomeno è tanto più rilevante quanto minore è la solubilità (λ) dell'alogenato: infatti tale valore sta, nell'equazione di clearance, al denominatore.

Il sevoflurane per esempio, grazie alla bassa solubilità consente tempi rapidi di induzione e risveglio qualunque sia stato il tempo di esposizione.

Molto importante nell'anestesia inalatoria è il controllo della **temperatura**.

L'ipotermia aumenta la solubilità dell'alogenato rallentando il risveglio.

Bibliografia:

1. Campagna JA, Miller KW, Forman SA, 2003,. The mechanisms of volatile anesthetic actions. N Engl. J. Med. 2003; 348: 2110 – 2124 (l'articolo tratta il meccanismo d'azione degli anestetici generali)
2. Eger EI. Uptake and distribution. In: Miller RD, Anestesia. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 74 – 95. (Questo capitolo tratta la farmacocinetica e i meccanismi di captazione degli anestetici inalatori)
3. AA.VV. 2002. Molecular and basic mechanisms of anaesthesia. In: Hopkins PM, DG Lambert, Urban BW, ed. Brit. J. Anesth. 2002; 89:1 – 183 (serie di articoli sulle attuali teorie circa il meccanismo d'azione degli anestetici generali)
4. Wiklund RA, Rosenbaum SH. Anesthesiology. N. Engl. J. Med. 1997; 337: 1132-1141, 1215-1219. (Monografia in due parti che tratta diversi aspetti della moderna pratica anestesologica).
5. Winter PM, Miller JN. Anesthesiology. Sci. Am. 1985; 252:124-131. (saggio sull'approccio clinico dell'anestesista).
6. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia " Il Manuale" 2008 ed. McGraw-Hill 237-242; 248-257 (sulla farmacocinetica degli anestetici inalatori).
7. G.Torri Flessibilità e sicurezza dei nuovi farmaci in anestesia Minerva Anest. vol 66, Suppl.1 al N 9,2000; 341-344
8. G.Torri Il corretto equilibrio tra oppioidi e anestetici alogenati Minerva Med. vol71 Suppl.1 al N10 2005; 158-159
9. G.Torri Anestetici Inalatori nel controllo dell'anestesia ed. Minerva Medica 2001 (monografia sull'impiego clinico degli anestetici inalatori. Definizioni di Anestesia Bilanciata. Storia dell'anestesia generale. Il concetto di MAC. La VIMA, Influenza del circuito di anestesia)
10. G.Torri Awareness in Anestesia ed. Minerva Medica 2004 (monografia sulla definizione, monitoraggio e prevenzione dell'awareness. Ruolo degli anestetici inalatori)
11. G.Torri La protezione d'organo in anestesia generale ed. Minerva Medica 2005 (monografia sulla neuroprotezione, protezione cardiaca e preconditionamento in anestesia generale)

