

Fondamenti di farmacologia e fisiologia

1. Teorie sulla narcosi e meccanismo d'azione degli anestetici.....	3
2. Fondamenti di farmacocinetica.....	9
3. Anestetici inalatori.....	17
4. Anestetici endovenosi, benzodiazepine e neurolettici.....	45
5. Oppioidi.....	67
6. Anestesia endovenosa totale (TIVA).....	85
7. Miorilassanti.....	91
8. Anestetici locali.....	121
9. Farmaci cardiovascolari.....	149
10. Funzione cardiaca.....	167
11. Fisiologia della respirazione	179
12. Emogasanalisi.....	207
13. Equilibrio acido-base.....	217
14. Coagulazione ed anestesia.....	229

1

Teorie sulla narcosi e meccanismo d'azione degli anestetici

1.1	Obiettivi dell'anestesia generale	3	1.4.2	Influenza sulle funzioni sinaptiche	5
1.2	Lo stato di anestesia	4	1.4.3	Effetto sul neurone segnapassi.....	5
1.2.1	Definizione.....	4	1.5	Effetti degli anestetici sui canali ionici	5
1.2.2	Valutazione della profondità dell'anestesia	4	1.5.1	Canali ionici voltaggio dipendenti	5
1.3	Sito d'azione anatomico degli anestetici	4	1.5.2	Canali ionici ligando dipendenti	6
1.4	Effetti degli anestetici sui processi elettrofisiologici del SNC	5	1.6	Azione molecolare degli anestetici	6
1.4.1	Depressione dell'eccitabilità neuronale	5	1.6.1	Il principio di Meyer-Overton	6
			1.6.2	Teoria lipidica dell'anestesia	6
			1.6.3	La teoria proteica.....	7

Mentre gli obiettivi dell'anestesia sono chiaramente formulati, manca una definizione semplice e precisa della condizione di anestesia generale o di narcosi, così come manca una corrispondente misura della profondità dell'anestesia. Sembra chiaro che gli anestetici non agiscono su una determinata funzione neuronale, ma su molteplici e tra loro distinte. Inoltre non esiste *uno* specifico sito d'azione degli anestetici nel sistema nervoso centrale, piuttosto si evidenziano gli effetti su diverse regioni come la corteccia, il sistema reticolare ascendente ed il midollo spinale.

1.1 Obiettivi dell'anestesia generale

L'obiettivo fondamentale dell'anestesia generale, cioè il rendere possibile l'intervento chirurgico senza compromissione permanente del paziente, consta di singole componenti che possono essere raggiunte con diversi farmaci. A queste componenti appartengono:

- depressione dello stato di coscienza ed amnesia, che possono essere ottenute con anestetici endovenosi ed inalatori;
- analgesia, raggiungibile mediante potenti analgesici, gli oppioidi;
- abolizione o riduzione delle risposte fisiologiche somatiche, viscerali e autonome agli stimoli nocicettivi, ottenibile attraverso alte concentrazioni di anestetici endovenosi o inalatori;
- rilassamento muscolare, raggiungibile con l'impiego di miorilassanti.

Perdita di coscienza ed amnesia. Il desiderio di sonno o di perdita di coscienza con amnesia durante tutto il tempo dell'intervento chirurgico di solito proviene principalmente dal paziente. La perdita di coscienza come componente dell'anestesia, dalla quale, al contrario del sonno, non è possibile un improvviso risveglio del paziente, può essere ottenuta con anestetici endovenosi, con anestetici inalatori o con una combinazione di entrambi. In condizione di narcosi il grado di perdita di coscienza non può essere misurato, e neppure può essere oggettivato, soprattutto quando vengono impiegati miorilassanti, che impediscono le risposte motorie del paziente. Che il paziente sia incosciente viene valutato tramite l'esperienza clinica. Pertanto, errori possono determinare il fatto che il paziente trascorra fasi di risveglio intraoperatorio con memorizzazione dell'evento che, a seconda del tipo di anestesia, possono essere con o senza percezione di dolore.

Analgesia ed abolizione delle risposte indesiderate agli stimoli nocicettivi. Gli stimoli dolorosi o le reazioni ad essi vengono soppressi con oppioidi o con anestetici inalatori, le reazioni ad altri stimoli nocicettivi con alte dosi di anestetici endovenosi o inalatori.

Immobilità, rilassamento muscolare. Il rilassamento muscolare, indipendentemente dall'abolizione dello stato di coscienza e dall'attenuazione delle risposte agli stimoli, solitamente viene realizzato con miorilassanti ad azione periferica, che non mostrano alcun effetto centrale di rilevanza clinica. Con la miorisoluzione vengono impediti i movi-

menti di difesa da parte del paziente, ed inoltre, nel corso di determinati interventi, viene facilitato l'atto chirurgico. In linea di principio l'immobilità può essere raggiunta anche con anestetici inalatori, tuttavia, a tale scopo sono, necessarie dosi molto alte, che d'altra parte sono associate ad indesiderati effetti collaterali a carico dell'apparato cardiocircolatorio.

1.2 Lo stato di anestesia

1.2.1 Definizione

L'anestesia generale è definita, in modo semplificato e corrente, una depressione reversibile del sistema nervoso centrale indotta da anestetici endovenosi o inalatori, caratterizzata dalla perdita della percezione e della reazione a stimoli nocicettivi esterni. Questa definizione, spesso utilizzata, è tuttavia troppo generica, dato che gli anestetici non attenuano o deprimono nella stessa maniera le singole modalità sensoriali. Così i barbiturici determinano effettivamente una condizione di anestesia, tuttavia non mostrano alcuna proprietà analgesica, cioè mancano di quella che probabilmente è la più importante componente dell'anestesia.

La depressione del sistema nervoso centrale da parte degli anestetici generali è aspecifica. La sua entità dipende piuttosto dalla dose e dalla concentrazione della sostanza impiegata, e può perciò essere quantificata, con determinati presupposti, in base al dosaggio ed al rapporto concentrazione-effetto. In considerazione della grande variabilità degli effetti delle sostanze sull'organismo e delle sue reazioni, non è possibile tuttavia un'esatta classificazione secondo l'effetto.

1.2.2 Valutazione della profondità dell'anestesia

Considerando il concetto sfumato di "anestesia generale", non è possibile descrivere o addirittura quantificare la condizione di anestesia con l'aiuto del rapporto tra dose o concentrazione di un anestetico ed un unico, ed in qualche modo universale, effetto cerebrale. Piuttosto, dato che "anestesia" è un concetto che riunisce singole componenti, i diversi effetti degli anestetici (o l'assenza di reazioni dell'organismo) devono essere considerati e messi in relazione con le rispettive dosi o concentrazioni. A queste "misure" dell'effetto degli anestetici appartengono, ad esempio, la dose efficace, ED, o la concentrazione effettiva, EC, di un anestetico endovenoso, oppure la minima concentrazione alveolare, MAC, di un anestetico inalatorio.

Concentrazione efficace di una sostanza. La EC₅₀ di una sostanza descrive la concentrazione effettiva alla quale un determinato effetto viene raggiunto nel 50% dei pazienti, mentre la IC₅₀ descrive la concentrazione effettiva alla quale una reazione viene abolita. La EC₉₅ o la IC₉₅ corrispondono al 95% dei pazienti. Poiché l'anestesia, come già esposto, comprende diverse componenti, l'EC non può riferirsi solo ad un parametro universale (che al momento attuale non esiste), ma deve essere determinata in modo specifico per ogni componente, sia che si tratti di un effetto desiderato o

dell'inibizione di una reazione. A questi parametri di quantificazione dell'azione degli anestetici generali appartengono:

- perdita di coscienza,
- depressione dell'EEG,
- depressione delle risposte somatiche,
- depressione delle risposte emodinamiche all'intubazione tracheale o all'incisione cutanea,
- riduzione o abolizione delle risposte neuroendocrine.

Per tutte queste singole componenti sono di volta in volta necessarie diverse concentrazioni effettive dell'anestetico generale. Esse danno, considerate insieme, una misura approssimativa della "profondità di anestesia" necessaria per uno stimolo di una determinata intensità.

Minima concentrazione alveolare, MAC. Per gli anestetici inalatori è stato sviluppato il concetto di minima concentrazione alveolare come misura della potenza anestetica. È la concentrazione negli alveoli con la quale nel 50% dei pazienti viene abolita la risposta motoria ad uno stimolo (per dettagli vedi Cap. 4). Il principale svantaggio del concetto di MAC è che può essere utilizzato solo per gli anestetici inalatori e non per quelli endovenosi.

1.3 Sito d'azione anatomico degli anestetici

Gli anestetici agiscono a livello di diversi siti del sistema nervoso centrale. In base alle conoscenze attuali, la condizione di anestesia non deriva dall'influenza su una specifica regione, ma è il risultato di azioni inibitorie ed eccitatorie a diversi livelli del SNC.

Corteccia cerebrale. Gli anestetici influiscono sull'attività corticale, come mostrano le progressive modificazioni dell'EEG che corrispondono all'incremento della concentrazione anestetica. Tuttavia, non tutti gli anestetici determinano le stesse modificazioni dell'attività elettroencefalografica. Ci sono evidenti differenze, che depongono per il fatto che i diversi anestetici presentano diversi meccanismi d'azione. In questo senso parlano anche i risultati di esperimenti *in vitro* su diverse regioni della corteccia, in base ai quali è stata dimostrata l'azione inibitoria degli anestetici inalatori a carico di alcune, ma non di tutte, le sinapsi eccitatorie della corteccia olfattiva. Anche a livello dell'ippocampo si sono trovati una azione inibitoria su alcune sinapsi eccitatorie ed un contemporaneo rafforzamento dei meccanismi eccitatori di trasmissione da parte degli anestetici inalatori, così come una depressione dell'attività di sinapsi inibitorie.

Sistema reticolare ascendente. Il sistema reticolare ascendente del tronco cerebrale è coinvolto, secondo l'attuale concezione, nel controllo dello stato di coscienza, e qui si potrebbe trovare anche il sito d'azione a livello del quale gli anestetici suscitano la perdita di coscienza caratteristica dell'anestesia, tanto più che è stata dimostrata un'azione depressiva di queste sostanze sulla trasmissione del segnale nel tronco cerebrale. Tuttavia, è stato pure dimostrato che nell'animale ablazioni, anche estese del tronco cerebrale, non necessariamente determinano una perdita di coscienza, ed

midate contiene la sostanza come preparazione pronta per l'iniezione da 10 ml per fiala. In 1 ml di soluzione si trovano 2 mg di etomidato, in 1 fiala 20 mg. Per la stabilizzazione viene impiegato glicole propilenico.

Con l'**Etomidat-Lipuro** è a disposizione un preparato in cui la sostanza è presente in emulsione lipidica. I maggiori vantaggi dell'emulsione lipidica consistono in una minore irritazione venosa e nel dolore all'iniezione praticamente assente. Al contrario, le mioclonie ed i movimenti muscolari involontari non ne vengono influenzati.

4.4.2 Effetti farmacologici

Sistema nervoso centrale

L'etomidato agisce deprimendo la formazione reticolare del tronco cerebrale, probabilmente attraverso un effetto acido gamma-aminobutirrico- (GABA-) mimetico. L'effetto dell'etomidato può essere abolito da GABA-antagonisti.

Entro 1 min dopo l'iniezione di una dose per l'induzione insorge il sonno, 2-3 min dopo l'iniezione normalmente tutti i pazienti sono di nuovo contattabili. La durata del sonno è dose dipendente ed aumenta con l'aumentare della dose. Tuttavia, dopo una dose per l'induzione, è più breve che con il tiopentale o il methohexital. La durata della fase di risveglio dipende altrettanto ampiamente dalla dose somministrata.

L'etomidato **non possiede alcun effetto analgesico**, ma unicamente un potente effetto ipnotico. Interventi chirurgici non possono essere condotti con il solo etomidato, anche se ad alte dosi.

Le modificazioni EEG dell'etomidato sono simili a quelle del tiopentale e di altri anestetici generali; esse dipendono, come per il tiopentale, dalla dose e dalla somministrazione di altre sostanze ad azione centrale. C'è da aspettarsi una "burst suppression" a dosi superiori a 0,3 mg/kg.

Dopo l'iniezione di etomidato, in alcuni pazienti insorgono **mioclonie** e **discinesie**. Questi disturbi motori tuttavia non si associano a potenziali epilettici all'EEG. Con la somministrazione preventiva di oppioidi (ad es., 0,1 mg di fentanil) oppure di benzodiazepine le mioclonie e le discinesie possono essere per lo più evitate, tuttavia in tal modo viene prolungata la durata dell'anestesia.

Sistema cardiocircolatorio

L'etomidato mostra i minori effetti cardiocircolatori tra tutti gli anestetici endovenosi in uso (► Tab. 4.3).

Nei pazienti non cardiopatici, dopo l'iniezione di una dose da induzione (0,3 mg/kg), frequenza cardiaca, indice cardiaco, dp/dt_{max} e LVEDP non si modificano sensibilmente. La pressione media in aorta rimane uguale o diminuisce in modo insignificante. Le resistenze periferiche diminuiscono un po', la gittata cardiaca aumenta di conseguenza in modo irrilevante.

Il **consumo miocardico di ossigeno** non viene influenzato dall'etomidato, al contrario, il flusso coronarico aumenta del 20% circa, mentre diminuiscono in modo parallelo le resistenze vascolari coronariche. Contemporaneamente la differenza artero-venosa coronarica di ossigeno diminuisce, cosicché si verifica in un certo qual modo una "perfusione di lusso" del miocardio. L'aumento della perfusione coronarica dipende da un modesto effetto coronarodilatatore dell'etomidato.

Sebbene gli effetti cardiovascolari dell'etomidato stesso siano scarsamente marcati, bisogna tuttavia osservare che in molti pazienti la sostanza non protegge sufficientemente dalle risposte cardiocircolatorie allo **stimolo dell'intubazione**.

Oltre a ciò, nei **cardiopatici** anche con l'etomidato si deve considerare un interessamento della funzione cardiaca ed una diminuzione della pressione arteriosa. Tuttavia gli effetti negativi cardiovascolari sono meno marcati che con altri farmaci per l'induzione.

Per gli effetti sulla **circolazione cerebrale e sulla pressione intracranica** vedi il ► Capitolo 39.

Sistema respiratorio

Dopo l'iniezione di 0,3 mg/kg di etomidato, il volume corrente ed il volume minuto respiratorio diminuiscono circa del 20%, mentre la frequenza respiratoria aumenta di circa il 13%. In alcuni pazienti, soprattutto negli anziani, può presentarsi un'apnea di 15-30 s. Gli effetti respiratori di una singola dose di etomidato durano circa 3-5 min e portano per lo più ad una diminuzione della paO_2 di circa 10 mmHg, se il paziente respira aria ambiente. Con l'infusione continua del farmaco, soprattutto in associazione con oppioidi come fentanil o alfentanil, è possibile una depressione respiratoria postoperatoria.

Altri effetti

Funzione epatica e renale. La funzione renale e quella epatica non vengono compromesse dall'etomidato, probabilmente anche dopo una somministrazione prolungata.

Tab. 4.3 Effetti cardiovascolari degli anestetici e.v.

Sostanza	Pressione arteriosa media	Frequenza cardiaca	Gittata cardiaca	Contrattilità miocardica	Resistenze vascolari periferiche	Venodilatazione
Tiopentale	↓	↑	↓	↓	↓ o ↑	marcata
Etomidato	0	0	0	0	0	0
Propofol	↓↓	↓	↓	↓	fortemente ↓	marcata
Ketamina	↑↑	↑↑	↑	↑ o ↓*	↑ o ↓*	0
Midazolam	0 o ↓	↓ o ↑	0 o ↓	0	↓ o 0	moderata

0 = nessuna variazione, *alterazioni dipendenti dalla riserva simpaticoadrenergica, ↓ diminuzione, ↑ aumento.

Corticale del surrene. L'etomidato determina, già alla dose per l'induzione, un'inibizione generalizzata della funzione della corticale del surrene con diminuzione del cortisolo plasmatico e dell'aldosterone nella fase immediatamente postoperatoria. Ancora dopo 1 ora dalla somministrazione di una singola dose di etomidato per l'induzione dell'anestesia è bloccata la risposta della corticale del surrene alla stimolazione con ACTH. L'importanza clinica di questa attenuazione della "risposta allo stress" dell'intervento chirurgico, determinata dall'etomidato, tuttora non è nota.

Dolori all'iniezione si verificano spesso con la preparazione tradizionale (i dati della letteratura oscillano tra il 30 e l'80%), altrettanto vengono osservati **movimenti muscolari involontari** (10-60%). **Tosse e singhiozzo** vengono osservati in circa il 10% dei pazienti.

Allergie verso l'etomidato sono molto rare.

Iniezione intraarteriosa. Dall'iniezione involontaria intraarteriosa di etomidato non vengono provocati danni.

4.4.3 Farmacocinetica

Entro 1 min dall'iniezione di una singola dose di etomidato viene raggiunto il picco della concentrazione nel sangue; qui circa il 75% della sostanza è legato alle albumine plasmatiche (► Tab. 4.4). Dopo l'iniezione si stabilisce rapidamente un equilibrio tra sangue e cervello così come gli altri tessuti fortemente perfusi. Pertanto, la concentrazione plasmatica diminuisce già nei primi minuti dopo l'iniezione. Nel tessuto adiposo la massima concentrazione viene raggiunta dopo circa 10-25 min. Con l'associazione di etomidato con fentanyl la clearance dell'etomidato viene ridotta e prolungato il tempo di risveglio.

Metabolismo. L'etomidato viene metabolizzato rapidamente, e precisamente soprattutto nel fegato attraverso l'idrolisi del gruppo esteroico ad acido carbossilico della sostanza. Questo metabolita è inattivo e viene eliminato per il 75% per via renale e per il 13% con le feci entro le prime 24 ore dopo la somministrazione.

4.4.4 Impiego clinico dell'etomidato

Indicazioni. Attualmente l'etomidato, per gli scarsi effetti collaterali cardiovascolari e respiratori, viene impiegato per l'induzione dell'anestesia soprattutto nei **pazienti a rischio** e nei pazienti geriatrici. A tale scopo dovrebbe essere preferito il preparato **Etomidat-Lipuro**.

Tab. 4.4 Parametri farmacocinetici dell'etomidato

Emivita di distribuzione (min)	2-4
Legame proteico (%)	75
Volume di distribuzione (l/kg)	2,5-4,5
Clearance (ml/kg/min)	18-25
Emivita di eliminazione (h)	2,6-3,5

Svantaggi. Svantaggiosa è la mancanza di effetto analgesico e l'insufficiente soppressione delle reazioni riflesse, per cui, soprattutto nel corso dell'intubazione endotracheale, possono aumentare considerevolmente la pressione arteriosa e/o la frequenza cardiaca; inoltre sono indesiderate le mioclonie ed i movimenti muscolari involontari. Per ridurre questi effetti collaterali è necessaria l'associazione di un oppioide, ad esempio, il fentanyl. A causa dell'inibizione di lunga durata della sintesi del cortisolo, l'etomidato non dovrebbe essere infuso in modo continuo. Nei malati critici in terapia intensiva, non ci sono chiare prove che l'iniezione in bolo di etomidato per l'intubazione endotracheale aumenti la letalità di questi pazienti (Bruder et al. 2015, revisione Cochrane).

Controindicazioni. Attualmente non sono note specifiche controindicazioni per l'etomidato.

Dosaggio. Il margine terapeutico dell'etomidato è molto grande, cosicché raramente la sostanza può essere sovradosata.

Proprietà dell'etomidato:

- Dose per l'induzione 0,15-0,3 mg/kg, Pre-iniezione di 0,05-0,1 mg di fentanyl
- Inizio dell'effetto 15-45 s
- Durata dell'effetto 3-12 min
- Effetto eccitatorio +++
- Dolore all'iniezione +++, in emulsione lipidica 0
- Concentrazione anestetica efficace nel sangue 300-1000 ng/ml
- Concentrazione di risveglio 200-350 ng/ml
- Comportamento al risveglio: scarso effetto residuo

4.5 Ketamina

La **ketamina** è un derivato della fenciclidina, ed è chimicamente vicina all'allucinogeno. In modo corrispondente, gli effetti di questa sostanza sono diversi rispetto a quelli di tutti gli altri anestetici endovenosi. La ketamina viene impiegata come singolo anestetico soprattutto per interventi chirurgici minori, talvolta per l'induzione dell'anestesia.

4.5.1 Struttura chimica e preparazione

La ketamina, 2-(2-clorofenil)-2-metilamminocicloesano-cloridrato (► Fig. 4.5), è una polvere idrosolubile, bianca, cristallina. Il preparato tradizionale è disponibile in commer-

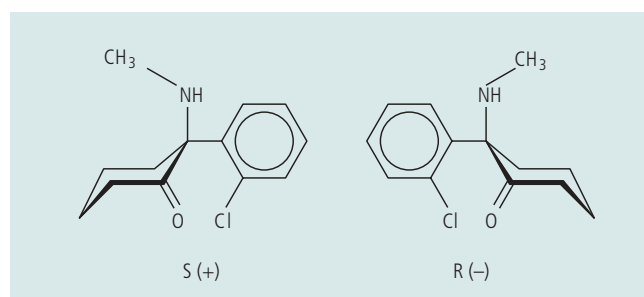


Figura 4.5 Entrambi gli enantiomeri della ketamina, S(+) e R(-) ketamina.

7.2 Trasmissione neuromuscolare

Il principale sito d'azione dei miorilassanti è la placca terminale neuromuscolare. In questo punto di collegamento l'eccitazione dei nervi motori viene trasmessa alle fibre muscolari, in modo che i muscoli si contraggano di conseguenza. La struttura di una placca terminale neuromuscolare è rappresentata schematicamente nella ► Figura 7.1. Nelle immediate vicinanze della muscolatura scheletrica, l'assone motore si dirama in numerose terminazioni non mielinizzate, nelle quali sono presenti le vescicole contenenti il neurotrasmettitore acetilcolina. Le terminazioni dell'assone si infilano nelle invaginazioni della membrana subsinaptica delle cellule muscolari, che a questo livello è più ispessita. La membrana nervosa e quella muscolare comunque non si toccano, anzi sono separate dalla fessura sinaptica. Questa fessura viene superata per la trasmissione dell'eccitazione grazie al neurotrasmettitore acetilcolina, poiché l'impulso elettrico non può saltare la fessura sinaptica.

Trasmissione dell'eccitamento. Il potenziale d'azione nervoso giunto a livello delle terminazioni nervose porta ad una modificazione proteica nei canali di membrana sinaptici, cosicché lo ione Ca^{2+} attraversa la membrana prima attraverso i canali "veloci", successivamente attraverso quelli "lenti" e si lega all'interno della placca terminale. I canali del calcio veloci modificano la loro conformazione come reazione alla variazione di voltaggio dovuta all'ingresso di Na^+ . Successivamente, i canali del calcio lenti permettono l'ingresso di ulteriori ioni Ca^{2+} . L'afflusso di ioni calcio è necessario per la liberazione di acetilcolina: essi si legano ad una sinaptofisina, una glicoproteina, e, attraverso questo legame, consentono la fusione delle vescicole di acetilcolina con proteine a livello della membrana presinaptica e quindi la liberazione del loro contenuto nella fessura sinaptica. La liberazione di acetilcolina dalle vescicole viene innescata quindi dall'afflusso presinaptico di Ca^{2+} . Ciascuna vescicola contiene 6000-8000 molecole di acetilcolina; questa piccola quantità viene denominata 1 "quanto".

Un singolo impulso nervoso porta alla liberazione di 200-400 "quanti" nella fessura sinaptica. Le molecole di acetilcolina depolarizzano la placca terminale e creano un potenziale di placca terminale, che consente la creazione di un nuovo potenziale d'azione muscolare.

Recettore colinergico ► Fig. 7.2a e b). La membrana postsinaptica contiene proteine, che formano canali ionici. Questi canali-recettori per l'acetilcolina si localizzano di fronte ai siti di liberazione dell'acetilcolina nella membrana presinaptica. Un recettore consta di cinque subunità ($2\alpha, \beta, \delta, \epsilon$), che sono disposte a forma di rosetta ed insieme formano un canale. Ciascun canale presenta due stati: aperto o chiuso nel senso della permeabilità agli ioni. Entrambe le subunità α devono essere occupate contemporaneamente da una molecola di acetilcolina oppure da una sostanza depolarizzante esogena come la succinilcolina, affinché il canale venga aperto secondo la legge del "tutto o nulla". Una volta che le molecole di acetilcolina sono legate ad entrambe queste proteine, si arriva ad una modificazione della forma allosterica attraverso gli spostamenti di carica all'interno della macromolecola: il canale centrale si allarga e diviene permeabile ai cationi Na^+ e K^+ , ed al contrario impermeabile agli anioni.

RICORDA

Il canale ionico viene aperto dal trasmettitore acetilcolina e quindi diventa permeabile al Na^+ ed al K^+ .

Nella regione presinaptica un potenziale d'azione nervoso libera circa 100 vescicole, cosicché un gran numero di molecole di acetilcolina raggiunge la fessura sinaptica e va ad occupare un corrispondente gran numero di recettori dell'acetilcolina. Non appena almeno il 5-20% dei canali di una sinapsi neuromuscolare è aperto, il potenziale della placca terminale raggiunge un valore soglia (circa -45 mV) e scatena un potenziale d'azione muscolare. Successivamente

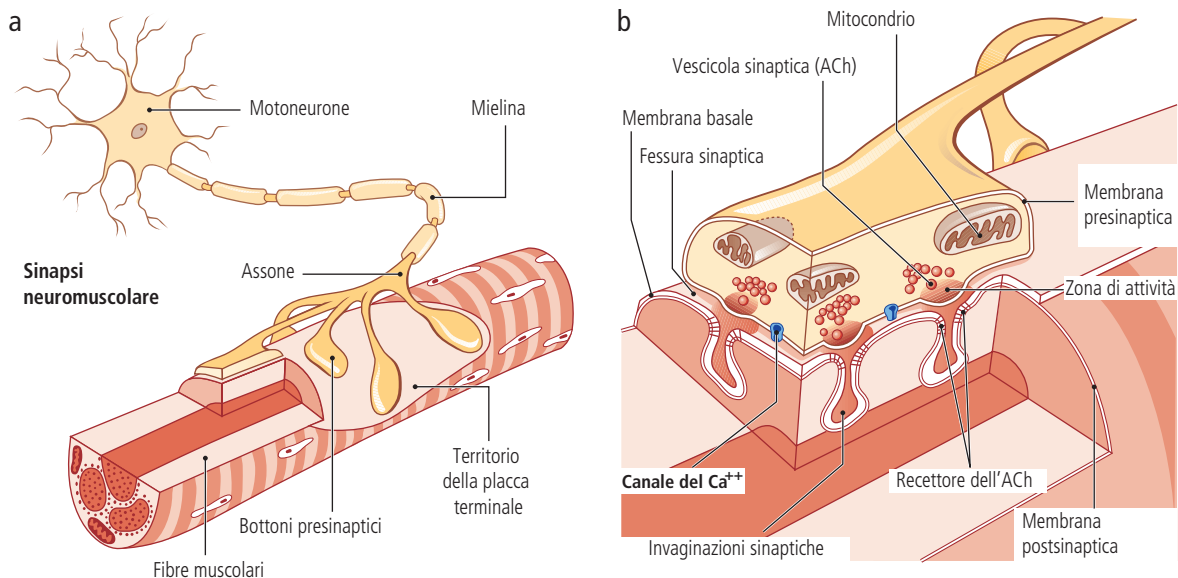


Figura 7.1 Giunzione neuromuscolare.

l'acetilcolina si allontana dal recettore e viene metabolizzata nell'arco di millisecondi a colina ed acetato da parte dell'acetilcolinesterasi: solo adesso inizia la ripolarizzazione.

Contrazione muscolare. Il potenziale d'azione muscolare scatena la liberazione di Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico nel sarcoplasma; l'afflusso transmembrana di Ca^{2+} dallo spazio extracellulare invece non gioca un ruolo importante nel muscolo scheletrico. Gli ioni Ca^{2+} liberati dal reticolo sarcoplasmatico della cellula muscolare diffondono verso i miofilamenti dove vengono legati alla troponina. La tropomiosina ora può spostarsi verso l'asse dei filamenti di actina; in tal modo vengono bloccati i siti di legame sulla molecola di actina, e la testa della miosina può essere legata: le fibre muscolari si contraggono. Successivamente gli ioni Ca^{2+} vengono trasportati all'interno

dei depositi intracellulari del calcio (reticolo sarcoplasmatico, mitocondri). La concentrazione sarcoplasmatica di calcio cala notevolmente, cosicché non si può formare alcun ponte trasversale tra actina e miosina ed il muscolo si riposa.

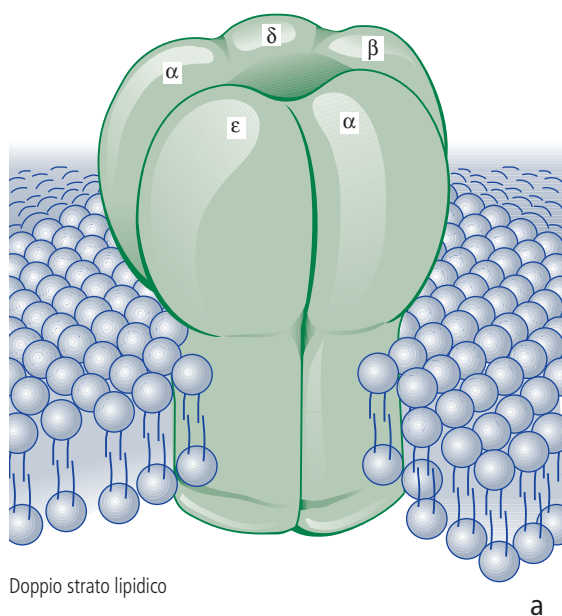
Sintesi dell'acetilcolina. La sintesi dell'acetilcolina avviene a livello della terminazione presinaptica, e l'enzima necessario a questo è nel corpo cellulare e raggiunge la terminazione presinaptica infine con trasporto assonale. L'acetilcolina a livello del corpo cellulare viene acetilata dall'enzima colina-acetiltransferasi da colina ed acetato, quindi viene trasportata attiva in vescicole sinaptiche dove viene immagazzinata.

7.3 Blocco neuromuscolare

I miorilassanti possono ridurre o bloccare completamente la trasmissione dell'eccitazione a livello della placca terminale motoria. Ne consegue una reversibile flaccidità della muscolatura, la cui durata dipende dalla sostanza impiegata. Per questo scopo devono venire occupati dal miorilassante almeno il 70-80% dei recettori ("fenomeno dell'iceberg"); un blocco completo dell'eccitazione neuromuscolare si manifesta solo quando è occupato il 90-95% dei recettori. Tuttavia, l'attività dei miorilassanti non si limita alla placca motoria terminale. Possono insorgere anche reazioni indesiderate a livello di alcuni apparati, che devono essere considerate nell'impiego clinico.

Secondo il loro meccanismo d'azione, si distinguono due gruppi di miorilassanti ad azione periferica, ognuno dei quali provoca un diverso blocco neuromuscolare:

- Rilassanti non depolarizzanti: blocco non depolarizzante
- Rilassanti depolarizzanti: blocco depolarizzante (blocco di fase I), in determinate condizioni anche un blocco di fase II.



Doppio strato lipidico

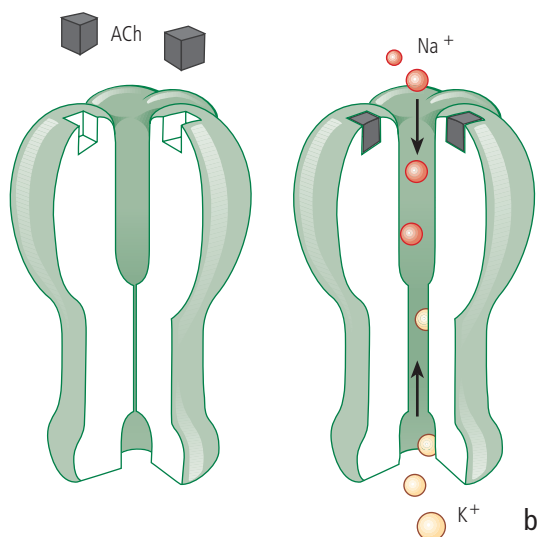


Figura 7.2 Recettore colinergico (schema)

a) Struttura con 5 subunità

b) Canale-recettore postsinaptico dell'acetilcolina

7.4 Caratteristiche dei miorilassanti

La potenza neuromuscolare ed il decorso del blocco neuromuscolare dei miorilassanti si caratterizzano dal punto di vista clinico e scientifico ed al fine di poterli confrontare nel seguente modo:

- **ED95** è la dose di miorilassante che porta al 95% di blocco. Viene espressa in mg/kg oppure in µg/kg.
- La **dose di intubazione** è la dose di miorilassante necessaria a consentire sufficienti condizioni per la manovra di intubazione. Corrisponde a due volte la ED95.
- Il **tempo d'azione** è il tempo che intercorre tra l'iniezione e il raggiungimento del massimo blocco neuromuscolare.
- La **durata d'azione clinica**, **DUR25**, è il tempo che intercorre tra l'iniezione del miorilassante e il recupero dal blocco neuromuscolare fino ad un valore del 25% del valore di partenza. Durante questo periodo si ottiene un blocco neuromuscolare sufficiente alla maggior parte delle procedure chirurgiche. A seconda della DUR25, i rilassanti possono essere suddivisi nel seguente modo:
 - a breve durata d'azione: DUR25 < 20 min,
 - a durata d'azione intermedia: DUR25 20-50 min,
 - a lunga durata d'azione: DUR25 > 50 min.

possono essere rilevati con test rapidi. Tuttavia, la loro sensibilità è notevolmente inferiore rispetto al test PCR.

Forme di decorso e complicanze I sintomi e il decorso del COVID-19 sono molto variabili. Anche dopo giorni di decorso lieve, le condizioni del paziente possono peggiorare improvvisamente in modo grave. Anche pazienti giovani e sani possono ammalarsi gravemente e morire. La COVID-19 grave è una malattia sistemica con reazioni eccessive del sistema immunitario che può colpire anche altri organi oltre ai polmoni. La stragrande maggioranza dei pazienti con COVID-19 grave soddisfa i criteri di sepsi.

Terapia Circa il 5% di tutti i pazienti con COVID-19 sintomatico necessita di terapia intensiva. Difficoltà respiratoria, frequenza respiratoria elevata e calo della saturazione arteriosa di O₂ con ipossiemia sono le cause più frequenti di ricovero in terapia intensiva. Circa il 50% dei pazienti in terapia intensiva necessita di ventilazione invasiva. La mortalità dei pazienti sottoposti a ventilazione invasiva è di circa il 50%.

- **Anticoagulanti:** a causa dell'aumento del tasso di complicanze tromboemboliche: profilassi con eparina a basso peso molecolare in tutti i pazienti. In caso di ARDS, anche anticoagulanti terapeutici a causa dei tipici microtrombi polmonari
- **Antibiotici:** inizio della somministrazione in caso di sospetta coinfezione batterica con riduzione di almeno 2 set di emocolture
- **Dexametasona:** effetto immunomodulante garantito. Indicato nei pazienti ventilati con COVID-19 grave ($SpO_2 < 90\%$) o critica (ARDS, sepsi, somministrazione di vasopressori).
- **Dosaggio:** 1×6 mg/die p.o. o i.v. per 10 giorni Remdesivir: non raccomandato dall'OMS, poiché l'efficacia antivirale non è garantita. Nella linea guida S2, il remdesivir è raccomandato nei pazienti Covid-19 non ventilati con polmonite e necessità di ossigeno, possibilmente nella fase iniziale dopo l'insorgenza della malattia. Dosaggio: 200 mg i.v. il primo giorno, poi 100 mg/die per 5 giorni. Controllo quotidiano dei valori epatici e renali; non somministrare se la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è < 30 ml.

PROCEDURA PRATICA

In caso di insufficienza ipossiémica

Si procede in modo progressivo, ovvero in base alla gravità:

- Attento monitoraggio clinico, pulsossimetria
- Somministrazione di O₂ tramite sonda nasale, maschera Venturi: obiettivo: $S_pO_2 > 90\%$ o $p_aO_2 > 55$ mmHg
- Se la somministrazione convenzionale di O₂ non è sufficiente: provare con HFNC o CPAP/NIV con possibilità di intubazione
- Se con HFNC o NIV $p_aO_2/F_iO_2 < 150$ mmHg e frequenza respiratoria > 30 /min, valutare l'intubazione endotracheale e la ventilazione invasiva
- Se $p_aO_2 < 100$ mm Hg: di norma è necessaria l'intubazione endotracheale e la ventilazione invasiva

Procedura anestesiológica

- Assistenza ai pazienti solo da parte di personale infermieristico specializzato e addestrato in un team fisso, nessun cambio tra i reparti
- Igiene di base rigorosa, dispositivi di protezione individuale (DPI): camice protettivo a maniche lunghe, cuffia e copriscarpe, doppio paio di guanti monouso sterili, maschera respiratoria aderente (FFP2/FFP3), occhiali protettivi/visiera
- Indossare i DPI fuori dalla sala di trattamento, uno alla volta e in presenza di un osservatore.
- Rimuovere i DPI: in presenza di un osservatore, uno alla volta, smaltire in modo adeguato
- La formazione di aerosol deve essere ridotta al minimo.
- Forte formazione di aerosol durante l'intubazione e l'estubazione, uso di cannule nasali ad alto flusso, NIV, ventilazione con maschera, intubazione endotracheale, broncoscopia
- Durante l'intubazione: evitare la ventilazione con maschera
- Aspirazione endotracheale: utilizzare un sistema chiuso
- Durante l'estubazione: evitare la tosse e la pressione

Intubazione endotracheale Questa misura ad alto rischio dovrebbe essere pianificata e eseguita solo in modo elettivo da un team addestrato (► Fig. 16.4). L'intubazione endotracheale d'urgenza è pericolosa per il paziente e comporta un elevato rischio di infezione per il team di terapia intensiva.

PROCEDURA PRATICA

In caso di intubazione d'urgenza

- Membri del team coinvolti: il minor numero possibile: 2 medici, 1 infermiere specializzato
- Riunione preparatoria del team con assegnazione dei compiti
- Preparazione di accessori, dispositivi e farmaci nella sala preoperatoria
- Preossigenazione corretta con maschera facciale ben aderente Intubazione solo da parte di un medico di terapia intensiva esperto; essere preparati a possibili difficoltà di intubazione
- L'induzione in sequenza rapida è la procedura standard, l'intubazione in stato di veglia è l'eccezione.
- Attendere il rilassamento muscolare completo, evitare la tosse e la ventilazione con maschera.
- Se possibile, utilizzare un videolaringoscopia per aumentare la distanza dalle vie aeree.
- Controllare il corretto posizionamento del tubo con capnometria

PROCEDURA PRATICA

In caso di arresto cardiaco

In caso di arresto circolatorio da COVID-19, si riscontra solitamente un'attività elettrica senza polso (PEA). È necessario considerare l'embolia polmonare come causa!

- Durante la compressione cardiaca e la protezione delle vie aeree possono essere rilasciati aerosol.
- È quindi necessario che il team di rianimazione indossi dispositivi di protezione individuale. In caso di rianimazione prolungata è possibile utilizzare un dispositivo di compressione.
- In caso di arresto cardiaco di pazienti intubati in posizione prona, la compressione cardiaca può essere effettuata tra le scapole, la defibrillazione in entrambe le ascelle o in posizione antero-posteriore. Girare il paziente sulla schiena.

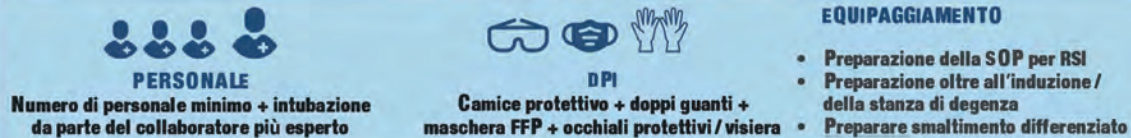
Intubazione di pazienti COVID 19 sospetti o accertati

LINEE GUIDA

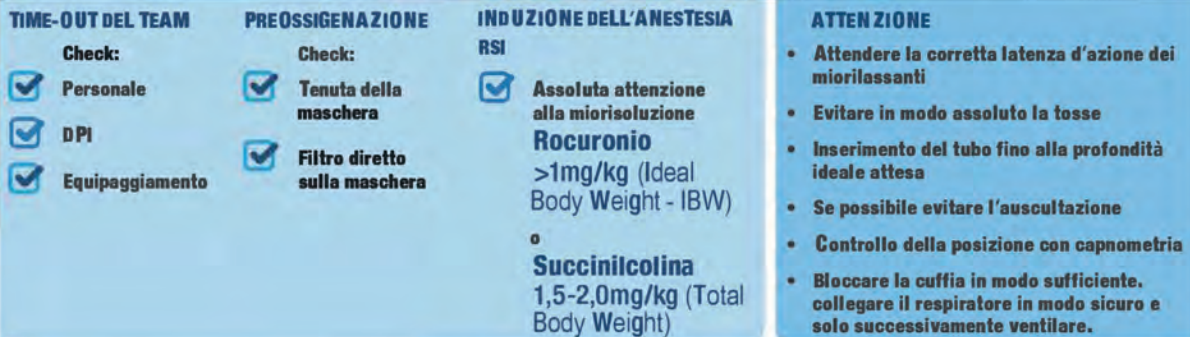


*Ventilazione con pallone-maschera solo in caso di grave ipossiemia

PREPARAZIONE



ASSICURAZIONE DELLE VIE AEREE



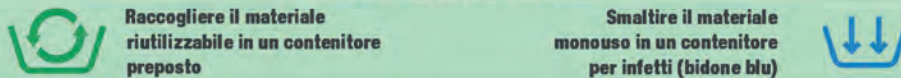
INTUBAZIONE DIFFICILE

PIANO B
Maschera laringea

PIANO C
Ventilazione con pallone-maschera metodo a due collaboratori

PIANO D
Coniotomia

POST-PROCEDURA



RIMOZIONE GRADUALE DEI DISPOSITIVI DI PROTEZIONE (con un collaboratore)



Figura 16.4 Procedura per l'intubazione di pazienti con COVID-19 o casi sospetti. Per gentile concessione del Prof. Dr. T. Volk, Clinica universitaria di Homburg/Saar.

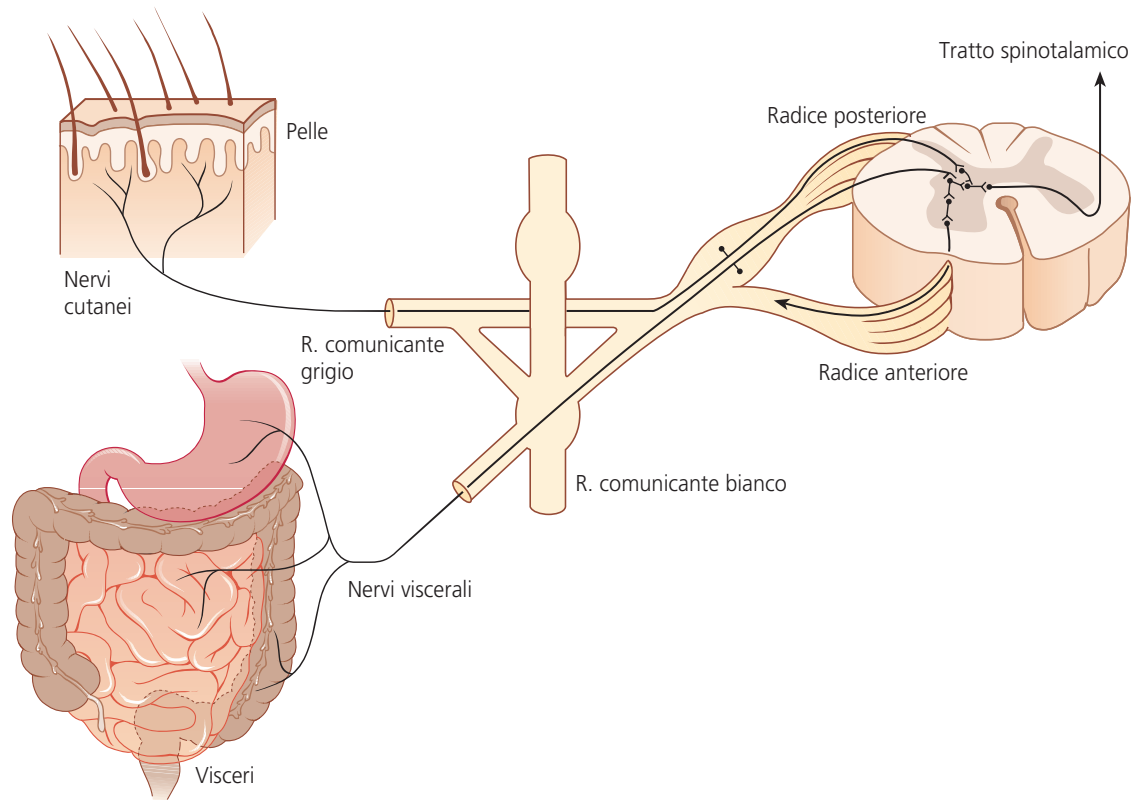


Figura 30.1 Trasmissione del dolore: collegamento spinale.

Le afferenze amieliniche viscerali e le afferenze nocicettive della pelle, cioè le regioni somatiche, proiettano, in modalità segmentale, agli stessi interneuroni del tratto spino-talamico. Quindi l'eccitazione delle afferenze nocicettive dei visceri sono avvertite spesso come dolore in aree non viscerali, per es., l'attacco di angina-pectoris come dolore all'arto; patologie della cistifellea come dolore alla spalla destra (ten Bruggencate, 1994).

- **Nocicettori sensibili a stimoli meccanici** che vengono attivati solo tramite forti stimoli meccanici soprattutto con oggetti appuntiti, come gli aghi.
- **Nocicettori termosensibili:** attivabili con fonti di calore sopra i 45 °C a livello della pelle.
- **Nocicettori polimodali:** rispondono a stimoli meccanici, termici e chimici, qualora questi raggiungano un'intensità dannosa.

I nocicettori mecano- e termo- sensibili vengono descritti anche come *monomodali*, in quanto rispondono solo a stimoli specifici. Tali nocicettori vengono stimolati da stimoli meccanici e termici, ma anche chimici per la liberazione di **sostanze algogene**, come istamina, ioni H^+ e ioni K^+ , serotonina, leucotrieni, acetilcolina, bradichinina ecc. Tali sostanze determinano un danno cellulare. La sensibilità dei nocicettori a tali sostanze è influenzata dalle prostaglandine.

Queste sostanze abbassano la soglia di eccitabilità dei nocicettori, mentre la inibizione della sintesi delle prostaglandine innalzano la loro soglia. Inoltre i neuroni nocicettori liberano nei tessuti sostanze che abbassano ulteriormente la soglia di eccitabilità dei nocicettori, come la sostanza P.

Dolore di proiezione. Quando siamo in presenza di un dolore di proiezione, l'area in cui agisce la noxa e quella in cui è avvertito il dolore non sono le stesse, cioè la sensibilità dolorosa non si manifesta nel territorio dei nocicettori. L'impulso viene proiettato lungo le fibre afferenti nel territorio

innervato da queste ultime. Per esempio: un colpo sul gomito dà un dolore lungo il territorio innervato dal nervo ulnare; dolore da compressione di un nervo spinale dovuto ad una protrusione discale, che viene proiettato nel territorio innervato da questo nervo.

Vie periferiche della nocicezione

Gli impulsi dolorosi, infine, vengono condotti lungo le fibre sottili mieliniche A- δ (fibre gruppo-III) e lungo le fibre C (fibre gruppo-IV) amieliniche al midollo posteriore (vedi anche ► Cap. 8). Qui finiscono le afferenze nocicettive ai neuroni del corno posteriore.

Quando un dolore superficiale viene provocato a livello della pelle con una puntura, si sente il primo "chiaro" dolore, poi con una latenza di 0,5-1,0 sec., si avverte un secondo dolore con caratteristiche qualitative di tipo urente (ottuso), difficile da localizzare e che si attenua lentamente. Il primo dolore è trasportato dalle fibre A- δ , il secondo dalle fibre C.

Vie centrali ed elaborazione del dolore

Nei neuroni del corno posteriore origina il fascicolo del cordone antero-laterale del midollo a cui appartengono il tratto spino-talamico e il tratto spino-reticolare (► Fig. 30.2). Il fascicolo antero-laterale costituisce la base anatomica della

conduzione del dolore (e della sensibilità termica). Esso sale fino al tronco cerebrale, dove si unisce alle fibre afferenti nocicettive provenienti dalla zona della testa (soprattutto il territorio del N. trigemino) e prosegue al talamo e alla formazione reticolare. Da qui in poi iniziano le proiezioni dirette alla corteccia. La formazione reticolare, il talamo e la corteccia vengono, quindi, coinvolti nell'elaborazione del segnale nocicettivo. Questo significa che, senza la corrispondente attività della corteccia, non è possibile la percezione del dolore. Con la stimolazione del sistema reticolare ascendente, il dolore influisce sul grado di vigilanza.

Per uno studio dettagliato delle basi neurofisiologiche delle vie del dolore si rimanda a testi specializzati.

Sistemi endogeni di controllo del dolore

Il corpo dispone di sistemi discendenti di controllo della nocicezione, che agiscono diminuendo l'attività dei sistemi nocicettivi centrali e in questo modo riducono il dolore (vedi ► Fig. 30.2). I sistemi di controllo del dolore si trovano nella

sostanza grigia del mesencefalo e nei nuclei del rafe. La stimolazione sperimentale di queste zone produce un'analgesia completa senza danno alle altre modalità sensitive. Appartengono ai sistemi endogeni di controllo del dolore i recettori degli oppioidi, che si legano con i recettori dell'oppioide endogeno (endorfine, encefaline, dinorfine). Esempio: si è dimostrato il ruolo del trasmettitore dell'encefalina a livello mesencefalico e del rafe.

30.2.3 Valutazione del dolore

Come già esposto, il dolore è un'esperienza soggettiva, molto difficilmente valutabile da un osservatore in modo obiettivo. Si può capire ciò, osservando la frequente e *dolorosa incomprendimento* manifestata da parte di medici e infermieri nei confronti del paziente con dolore.

Esiste nel dolore, come anche nelle altre modalità sensoriali, una relazione tra l'intensità dello stimolo scatenante e l'intensità della sensazione dolorosa provocata. Tuttavia nel paziente, sia l'intensità dello stimolo, sia l'attività nocicetto-

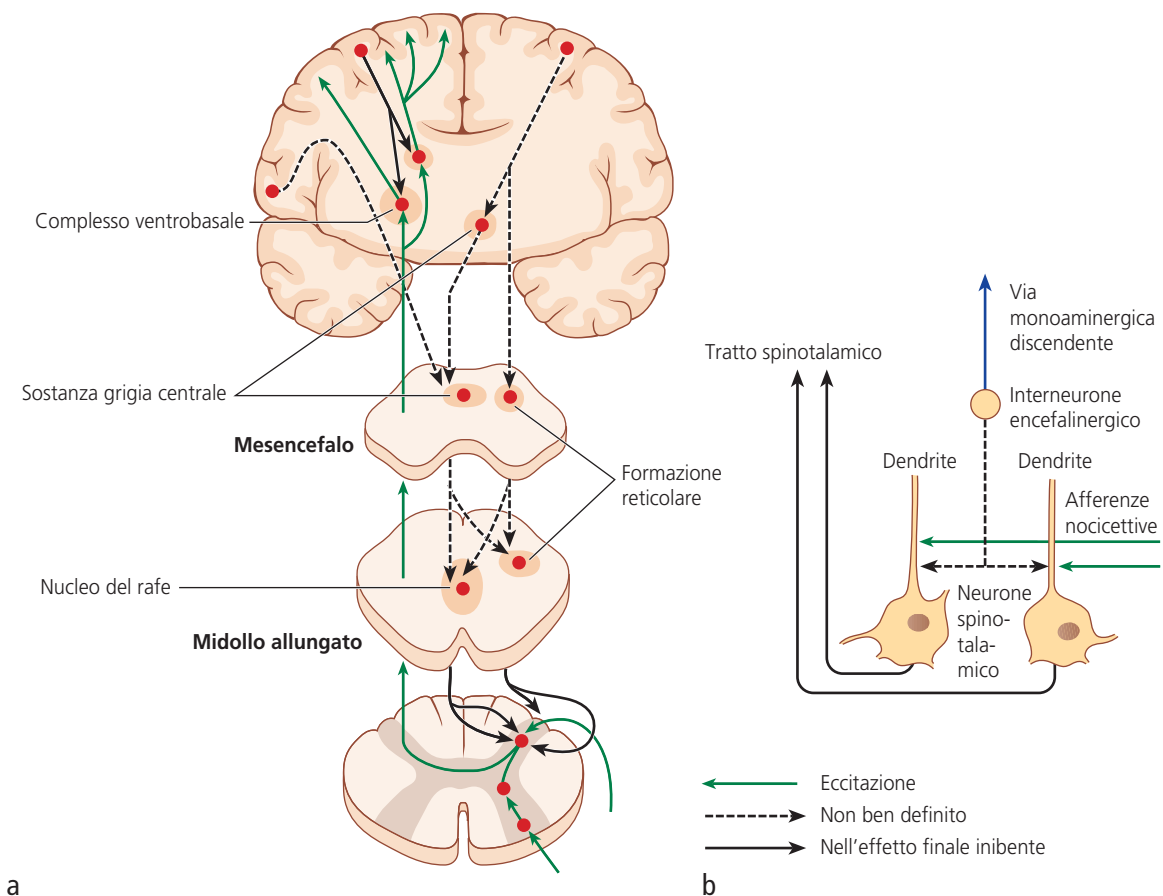


Figura 30.2 Vie del dolore e sistema di controllo discendente della sensibilità dolorifica. Nella parte sinistra della figura sono raffigurate le vie ascendenti, nella parte destra il sistema di controllo discendente.

- Le vie ascendenti veloci arrivano nel nucleo del rafe e nella formazione reticolare del midollo allungato e si collegano con sinapsi pre- e post-gangliari all'ingresso spinale nocicettivo; esse risalgono dalla sostanza grigia spinale, dal sistema talamico generale e dalla corteccia.
- (ipotetico) Schema dettagliato dell'inibizione discendente del neurone spinotalamico sull'attivazione monoaminergica degli interneuroni encefalinergici (ten Bruggencate, 1994).