

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

### Influenza dell'anestesia endovenosa totale con propofol sull'outcome perioperatorio

#### Introduzione

Il propofol è stato scoperto nel 1977 e introdotto nella pratica clinica nel 1986. Sebbene inizialmente utilizzato come agente di induzione dell'anestesia, è diventato subito evidente che era adatto all'infusione per produrre sedazione e anestesia (anestesia endovenosa totale (TIVA)). Il dosaggio manuale è stato sostituito da una pompa per infusione controllata dal target farmacocinetico (TCI) (Diprifusor<sup>TM</sup>, AstraZeneca, Cambridge, Regno Unito) che ha reso la somministrazione endovenosa semplice come l'utilizzo di un vaporizzatore con agenti anestetici per inalazione. Da allora il propofol è diventato generico e relativamente poco costoso con nuovi modelli farmacocinetici applicabili a neonati e adulti preinstallati in una varietà di pompe per infusione commerciali (TCI "aperta"). Lo sviluppo di oppioidi potenti, a breve durata d'azione e titolabili, come il remifentanil, ha reso la TIVA ancora più facile. Nonostante i ben noti effetti benefici sul recupero postoperatorio, l'uso di TIVA/TCI rimane basso come evidenziato nel 5th National Audit Project del Royal College of Anesthetists (NAP5), dove la TIVA rappresentava solo l'8% dei casi totali nel Regno Unito e in Irlanda. Negli Stati Uniti, la TCI non è stata approvata dalla Food and Drug Administration, dove è ancora limitata alla ricerca.

In questo articolo, viene eseguita una rassegna completa dei benefici anestetici e non anestetici dell'anestesia a base di propofol. Il propofol è un potente ipnotico che può essere utilizzato in dosi incrementali per produrre sedazione fino all'anestesia generale.

Sebbene possa essere usato come unico agente per la sedazione, è quasi sempre combinato con un oppioide per fornire la componente analgesica durante l'anestesia generale e la nostra discussione sulla TIVA in questa recensione si riferisce all'anestesia con propofol e oppioidi. Non include altri farmaci per via endovenosa come la ketamina o la dexmedetomidina, che a volte sono inclusi in definizioni più ampie di TIVA.

#### Nausea e vomito postoperatori

La nausea e il vomito postoperatori (PONV) sono uno degli effetti avversi più comuni dell'anestesia generale con un'incidenza generale del 30% e può salire fino all'80% nei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi. I pazienti chirurgici preferiscono soffrire di dolore piuttosto che avere PONV e sarebbero disposti a pagare considerevoli somme di denaro per un efficace antiemetico. L'importanza relativa della PONV è generalmente sottovalutata, ma può avere un impatto significativo sull'assistenza postoperatoria. Può ritardare la dimissione, prevenire l'assunzione di liquidi orali e nutritivi, aumentare i costi del trattamento e portare a gravi complicazioni come la deiscenza della ferita e la perdita anastomotica. Per motivi meccanici, può essere particolarmente pericoloso negli interventi chirurgici del tratto gastrointestinale superiore e della testa e del collo.

Il propofol è un antiemetico con una concentrazione plasmatica mediana richiesta di 343 ng/ml per l'efficacia che è molto inferiore alla dose richiesta per produrre sedazione o anestesia, che di solito è > 1 µg/ml. Sulla base dello studio randomizzato controllato (RCT) condotto da Apfel, la TIVA è diventata una componente consolidata delle strategie

*Da: Anaesthesia 2020, 75 (Suppl. 1), e90–e100*

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

multimodali per ridurre il rischio di PONV di un paziente. Una recente metanalisi ha mostrato che la TIVA riduce il rischio relativo di PONV del 39% (95% CI 31-47%) rispetto all'anestesia inalatoria; questa riduzione è doppia rispetto a quella riportata da Apfel, supportando le linee guida di consenso che raccomandano la TIVA al fine di ridurre il rischio PONV di base.

### Eliminazione dei radicali liberi

Il propofol è un derivato fenolico con la formula 2,6-di-isopropilfenolo e ha una struttura simile all' $\alpha$ -tocoferolo (un tipo di vitamina E). In comune con tutti gli scavenger di radicali liberi a base fenolica, agisce come antiossidante reagendo con i radicali liberi per formare un radicale fenossilico. È stato anche suggerito che i tocoferoli riducano il rischio di cancro. L'attività antiossidante è significativa, veloce, stabile e dinamica a concentrazioni cliniche. La chirurgia maggiore espone il corpo a un immenso stress ossidativo causato da specie reattive dell'ossigeno generate da lesioni tissutali e lesioni da ischemia-riperfusionem dopo il clampaggio dei vasi maggiori, ad esempio, trapianto di organi, clampaggio aortico, interventi chirurgici con lembo e uso del laccio emostatico. Le fonti di radicali liberi dell'ossigeno sono molteplici e includono proteine mitocondriali come il citocromo c e l'ossido nitrico sintasi rilasciate dall'endotelio disregolato. Questa sovrapproduzione di radicali liberi dell'ossigeno altera il normale equilibrio ossidoriduttivo nel corpo e può provocare danni a lipidi, alle proteine e al DNA. L'equilibrio tra la gravità dello stress ossidativo per la chirurgia e la capacità antiossidante del corpo contribuiscono al grado di disfunzione d'organo e persino all'esito chirurgico in termini di complicanze ed esiti oncologici, sebbene le prove a sostegno di un meccanismo causale siano ancora inconcludenti.

Diversi studi in vivo e in vitro hanno dimostrato le proprietà di scavenging dei radicali liberi del propofol sia chelando direttamente le specie reattive dell'ossigeno con la formazione di radicali fenossilici derivati dal propofol, inibendo la perossidazione lipidica o aumentando la capacità di difesa antiossidante. Inoltre, diversi studi clinici nella chirurgia del bypass coronarico, il trapianto di fegato e le procedure chirurgiche ortopediche che richiedono laccio emostatico, hanno dimostrato che l'uso del propofol come agente anestetico ha ridotto i livelli sierici di malondialdeide, che è un metabolita della perossidazione lipidica. Altri meccanismi che sono stati collegati al potenziale effetto protettivo d'organo del propofol includono l'anti-apoptosi attraverso la soppressione della proteina pro-apoptotica Bax e un effetto antinfiammatorio tramite l'inibizione della produzione da parte dei macrofagi del fattore di necrosi tumorale (TNF) e delle interleuchine.

### Protezione degli organi

#### Cuore

Si pensa che gli agenti anestetici inalatori trasmettano protezione contro il danno da ischemia-riperfusionem miocardica attraverso la chinasi di salvataggio che previene il danno da ri-perfusionem. Ciò è stato supportato in uno studio clinico che ha dimostrato che una tecnica anestetica a base di sevoflurano nella chirurgia dell'arteria coronaria ha comportato livelli di troponina inferiori, degenze ospedaliere più brevi e, mortalità a 1 anno inferiore rispetto al

*Da: Anaesthesia 2020, 75 (Suppl. 1), e90–e100*

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

TIVA. Questo beneficio è stato estrapolato ai pazienti con malattia cardiaca sottoposti a chirurgia non cardiaca, portando l'American Heart Association (AHA) a raccomandare l'anestesia per via inalatoria per questi pazienti nel 2007. Tuttavia, dal 2007 diversi studi non hanno mostrato differenze nei livelli di troponina postoperatoria. Un registro scandinavo di 10.535 pazienti sottoposti a una varietà di procedure cardiocirurgiche ha mostrato che i pazienti con angina instabile preoperatoria e/o infarto miocardico recente, e quindi già "precondizionati", non mostravano alcuna differenza di mortalità tra i gruppi di pazienti anestetizzati e una mortalità postoperatoria inferiore è stata osservata solo dopo il sevoflurano. I pazienti affetti da ischemia miocardica preoperatoria hanno effettivamente un beneficio dall'anestesia con propofol, forse in relazione ai suoi effetti antiossidanti. Il bypass cardiopolmonare stesso provoca un danno da riperfusione che, quando è più grave, si manifesta clinicamente come sindrome da risposta infiammatoria sistemica. L'uso del propofol durante il bypass è associato a un profilo infiammatorio meno importante rispetto all'isoflurano, come dimostrato da livelli più bassi di citochine e biomarcatori infiammatori fino a 24 ore dopo l'intervento. Questi dati più recenti hanno portato a un cambiamento nella raccomandazione dell'AHA nel 2014 e ora non è chiaro quale tecnica anestesiológica consigliare per i pazienti con malattie cardiache. L'eterogeneità dei risultati dello studio è stata attribuita alle differenze nella tecnica chirurgica e nella modalità di somministrazione dell'anestetico. Inoltre, i gruppi di studio contenevano un numero di pazienti insufficiente per valutare esiti clinici come infarto miocardico e mortalità, quindi utilizzando misure sostitutive del danno miocardico. Uno studio recente pubblicato nel 2019 è lo studio più ampio che ha esaminato l'anestesia inalatoria rispetto a quella endovenosa per i pazienti sottoposti a bypass coronarico di un singolo vaso e non ha mostrato differenze nella mortalità a 1 anno. Una recente metanalisi incentrata sulla chirurgia valvolare ha mostrato risultati simili. Pertanto, sebbene vi siano plausibili ragioni meccanicistiche per cui vari anestetici possono proteggere dal danno miocardico e si ha l'evidenza clinica da marker surrogati di tale danno, nessuna tecnica anestetica specifica ha dimostrato di ridurre la mortalità, la morbilità o influenzare l'esito a lungo termine nei pazienti a rischio di ischemia miocardica sottoposti a cardiocirurgia.

### Rene

Diversi studi sugli animali che hanno creato modelli di danno da ischemia-riperfusione renale hanno dimostrato che il propofol riduce i biomarcatori di danno attraverso i canali del potassio sensibili all'adenosina trifosfato (KATP). Questa condizione non è stata ampiamente studiata e gli studi clinici sono ancora limitati. Uno studio su 112 pazienti sottoposti a chirurgia valvolare cardiaca ha mostrato che l'anestesia a base di propofol ha ridotto l'incidenza di danno renale acuto (AKI) di oltre un terzo rispetto al sevoflurano. Anche la gravità dell'AKI nel gruppo propofol, quando si è verificata, è stata ridotta. Tuttavia, altri studi non hanno mostrato differenze sugli effetti renali ed è stato suggerito che la dose di propofol, la funzione renale di base e la definizione di AKI siano potenziali fattori che vi contribuiscono. Uno studio retrospettivo in pazienti critici ha mostrato una riduzione della necessità di terapia sostitutiva renale quando il propofol è stato usato come sedazione rispetto al midazolam, suggerendo un possibile effetto protettivo. Nieuwenhuijs-Moeke ha mostrato livelli di biomarcatori urinari

*Da: Anaesthesia 2020, 75 (Suppl. 1), e90–e100*

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

di danno renale più elevati nel trapianto di rene da donatore vivente il secondo giorno dopo il trapianto in pazienti che ricevevano sevoflurano rispetto all'anestesia con propofol, ma questo danno non si rifletteva in una prognosi peggiore del trapianto.

### Cervello

Il propofol riduce il tasso metabolico cerebrale e preserva l'accoppiamento flusso metabolismo nel cervello, con l'autoregolazione cerebrale preservata a dosi fino a 300µg./Kg/min. Gli anestetici inalatori non solo riducono il tasso metabolico cerebrale, ma causano anche vasodilatazione dei vasi sanguigni cerebrali dose-dipendente e compromissione dell'autoregolazione cerebrale. Tuttavia, con i moderni agenti inalatori questo effetto è minimo alle concentrazioni cliniche standard e in presenza di normocapnia, l'autoregolazione cerebrale è conservata a concentrazioni fino a 1,5 MAC di sevoflurano e 1,0 MAC di desflurano.

Una metanalisi in pazienti sottoposti a craniotomia ha mostrato che l'anestesia mantenuta con il propofol determina una pressione intracranica inferiore e una pressione di perfusione cerebrale più elevata. Tuttavia, non c'erano dati sufficienti per consentire l'analisi degli esiti clinici, come il recupero neurologico o la mortalità. Una revisione sistematica del gruppo Cochrane ha mostrato che il tempo di risveglio nei pazienti sottoposti a chirurgia per tumori cerebrali era simile per l'anestesia con sevoflurano e propofol, sebbene nessuno degli studi identificati fosse di alta qualità metodologica.

Diversi studi preclinici hanno suggerito benefici neurofisiologici teorici del propofol; dosi cliniche di anestetici inalatori possono indurre attivazione della caspasi, apoptosi, oligomerizzazione e accumulo di Aβ neuroinfiammazione, iperfosforilazione della proteina tau, disfunzione mitocondriale e compromissione dell'apprendimento e della memoria. Questo è stato esaminato in dettaglio altrove. Questi cambiamenti sono una caratteristica patologica dei disturbi neurodegenerativi, come il morbo di Alzheimer e il morbo di Parkinson, e studi in vitro, utilizzando la risonanza magnetica nucleare, hanno indicato che l'alotano interagisce specificamente con il peptide Aβ per indurre l'oligomerizzazione e che Aβ 42 oligomerizza più velocemente di Aβ 40. Il propofol aumenta l'oligomerizzazione solo a dosi sovracliniche e può anche attenuare l'attivazione della caspasi-3 indotta dall'isoflurano e l'oligomerizzazione dell'Aβ. Nonostante gli apparenti vantaggi fisiologici e cellulari, la ricerca clinica non ha dimostrato in modo conclusivo un beneficio in termini di funzione cognitiva postoperatoria.

Ciò può riflettere la resilienza fisiologica poiché gli studi hanno anche suggerito che i pazienti con preesistente decadimento cognitivo lieve della memoria possono essere particolarmente vulnerabili alla progressione dopo sevoflurano rispetto al propofol o all'anestesia regionale. Il delirio al risveglio, tuttavia, sembra essere meno comune dopo l'anestesia con propofol, in particolare nei bambini rispetto al sevoflurano. Il profilo metabolico può chiarire gli eventi cellulari misurando i prodotti del metabolismo dal cervello in tempo reale con la spettroscopia di risonanza magnetica protonica. I prodotti metabolici cerebrali sono diversi nei bambini anestetizzati con sevoflurano rispetto a propofol (il sevoflurano produce lattato e glucosio più elevati) e le concentrazioni di glucosio e lattato nel cervello sono correlate con la propensione a manifestare delirio al risveglio. L'attività corticale potenziata indotta dal sevoflurano nello

*Da: Anaesthesia 2020, 75 (Suppl. 1), e90–e100*

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

stato inconscio può interferire con il rapido ritorno a modelli di connettività cerebrale "coerenti" richiesti per la normale cognizione al risveglio dell'anestesia.

### Dolore

Sebbene l'osservazione che il propofol riduca il dolore dopo l'intervento chirurgico sia stata fortuita, ci sono chiare ragioni meccanicistiche per spiegare questo fenomeno. Il propofol esercita una modulazione positiva della funzione inibitoria del neurotrasmettitore acido gammaaminobutirrico (GABA) attraverso i recettori GABA<sub>A</sub> e si ritiene che questo media la maggior parte del suo effetto anestetico. Il propofol ha anche azioni su altri recettori che svolgono un ruolo nella segnalazione del dolore; studi in vitro hanno scoperto che il propofol inibisce la fosforilazione di una subunità del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) portando a una ridotta trasmissione glutamatergica che può svolgere un ruolo importante nella sensibilizzazione centrale del dolore. Si ritiene inoltre che gli effetti antiossidanti e antinfiammatori del propofol mediano parte del suo effetto analgesico.

Una metanalisi di studi randomizzati e controllati ha mostrato che il propofol era associato a punteggi del dolore ridotti 24 ore dopo l'intervento chirurgico rispetto all'anestesia inalatoria. Altri studi hanno anche riportato una riduzione dei punteggi del dolore e del consumo di morfina dopo l'intervento chirurgico. Tuttavia, sebbene le differenze nel dolore in questi studi (misurate utilizzando scale di valutazione numerica (NRS)) abbiano raggiunto una significatività statistica, le differenze assolute erano piccole (< 1 su NRS) suggerendo che i benefici potrebbero non essere clinicamente rilevanti.

L'anestesia a base di propofol può anche influenzare l'incidenza del dolore postchirurgico cronico. Il dolore cronico dopo la lesione del nervo periferico è associato all'ipereccitabilità afferente e alla sovra regolazione dell'attivazione dei nucleotidi ciclici (HCN) che agiscono come pacemaker sui neuroni sensitivi. Esistono quattro tipi di canali HCN che sono presenti ubiquitariamente e il propofol inibisce selettivamente le cellule ricche di HCN<sub>1</sub> nel sistema nervoso periferico, risparmiando la corrente del pacemaker cardiaco (portata principalmente da HCN<sub>2</sub> e HCN<sub>4</sub>) e il sistema nervoso centrale (dove sono espresse tutte e quattro le isoforme). In un modello dolore neuropatico di legatura dei nervi periferici il propofol sub-ipnotico era antiiperalgessico. In uno studio sul dolore post-chirurgico cronico, la TIVA con propofol e remifentanil ha ridotto l'incidenza della sindrome del dolore cronico post-toracotomia a 3 e 6 mesi rispetto al sevoflurano. Risultati simili sono stati osservati anche dopo l'isterectomia. È probabile, quindi, che l'anestesia a base di propofol svolga un ruolo nella riduzione del dolore postoperatorio sia acuto che cronico, sebbene quest'ultimo possa essere di maggiore importanza clinica.

### Propofol e il sistema immunitario

La chirurgia e la sua risposta allo stress associata causano lesioni multisistemiche con conseguente ampia gamma di effetti endocrini, immunitari ed ematologici. Dopo un intervento chirurgico maggiore, ci sarà un aumento del rilascio di citochine come l'interleuchina-1 (IL-1) e il TNF- $\alpha$ . Questo, a sua volta, indurrà un maggiore rilascio di citochine, in particolare IL-6, il principale mediatore della successiva risposta di fase acuta. È stato dimostrato che la

*Da: Anaesthesia 2020, 75 (Suppl. 1), e90–e100*

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

chirurgia e la risposta allo stress sopprimono l'attività del sistema immunitario cellulo-mediata, in particolare l'attività delle cellule natural killer, e questa immunosoppressione è direttamente proporzionale all'entità della chirurgia e del trauma prodotto. Inoltre, ci sono varie altre cause di immunosoppressione perioperatoria come ipotermia, trasfusioni di sangue e attivazione indotta dal dolore dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Il propofol ha effetti immunoprotettivi mediati da diverse vie: è antinfiammatorio e in grado di inibire la cicloossigenasi (COX)-2, riducendo la produzione di prostaglandina E2 (PGE-2); preserva la funzione delle cellule natural killer che sono sostanzialmente sottoregolate dalla risposta chirurgica allo stress; diminuisce la produzione di citochine (IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6) [72, 73]; migliora l'attivazione e la differenziazione delle cellule T-helper periferiche che aumentano l'immunità cellulare. Nel complesso, è stato dimostrato che il propofol produce un effetto protettivo sul sistema immunitario che può avere un ruolo positivo nel migliorare gli esiti dei pazienti, soprattutto dopo un intervento chirurgico importante.

TIVA in popolazioni di pazienti speciali

Chirurgia oncologica

Secondo il World Cancer Report, si prevede che i casi globali di cancro aumenteranno del 50% dal 2012 al 2030. Allo stesso modo, si prevede un aumento delle morti per cancro del 60% durante lo stesso periodo. Circa l'80% dei pazienti richiederà un intervento chirurgico durante il trattamento e la chirurgia del cancro è associata a significativa morbilità e mortalità, specialmente per i pazienti che presentano una neoplasia avanzata o che hanno comorbidità preesistenti. Ci sono molti fattori che possono influenzare gli esiti della chirurgia del cancro, come la chemio-radioterapia preoperatoria, la tempistica dell'intervento e l'approccio chirurgico. I suddetti non sono sotto il diretto controllo dell'anestesista ma altri lo sono, come la scelta anestetica e la capacità dei pazienti di tornare rapidamente alla terapia oncologica prevista. La risposta allo stress da un intervento chirurgico si tradurrà in immunosoppressione, ma è necessario un sistema immunitario competente, in particolare le cellule natural killer, per riconoscere le cellule tumorali come "non-sé" e distruggerle, a volte anche prima che diventino clinicamente rilevabili. Un altro fattore critico per la crescita e la diffusione del tumore è la neovascolarizzazione che è mediata dal fattore di crescita epidermico vascolare e dal fattore di crescita trasformante (TGF)-b. I livelli del fattore di crescita epidermico vascolare aumentano dopo l'intervento chirurgico, con una maggiore concentrazione osservata nel sito chirurgico e questo è proporzionale al danno tissutale indotto dall'operazione. La chirurgia promuoverà anche il rilascio di metalloproteinasi di matrice (MMP) che aumenterà la motilità e la capacità invasiva delle cellule tumorali libere. Gli anestetici inalatori sovraregolano il fattore inducibile dall'ipossia (HIF-1 $\alpha$ ) nelle cellule tumorali e promuovono la formazione di nuovi vasi che è collegata alla prognosi avversa del paziente. Inoltre, è stato dimostrato che il sevoflurano altera la secrezione di citochine (IL-1b e TNF- $\alpha$ ) da parte di cellule natural killer e natural killer in vitro. Il protossido di azoto inibisce la formazione delle cellule ematopoietiche, deprime la funzione dei neutrofili e riduce la funzionalità delle cellule mononucleate. Nei modelli animali, l'esposizione al protossido di azoto è collegata all'escalation dello sviluppo di tumori secondari al polmone e al fegato e,

*Da: Anaesthesia 2020, 75 (Suppl. 1), e90–e100*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

infatti, è stato il più potente stimolatore di metastasi epatiche di tutti i farmaci anestetici valutati in quello studio. Tuttavia, l'estrapolazione di quanto sopra ai dati clinici umani è più difficile da interpretare perché ci sono molti fattori confondenti nel perioperatorio.

Come affermato in precedenza, il propofol tende a preservare relativamente la funzione immunitaria e non sopprime l'attività citotossica delle cellule natural killer. Inoltre, è direttamente coinvolto nella regolazione di entrambi i micro- vRNA, lunghi RNA non codificanti e varie vie di segnalazione che servono a ridurre lo sviluppo del cancro. Diversi studi hanno tentato di confrontare i risultati della chirurgia del tumore con l'uso di TIVA a base di propofol o di agenti anestetici per inalazione. La più ampia analisi retrospettiva ha mostrato che la mortalità era quasi il 50% maggiore con l'inalazione rispetto all'anestesia con propofol. In un'altra review sistematica, l'analisi statistica di tre studi retrospettivi, per un totale di 10.193 pazienti, ha supportato l'ipotesi che la TIVA sia più favorevole per la sopravvivenza al cancro. Una recente metanalisi ha anche suggerito che la TIVA è collegata a una maggiore sopravvivenza libera da recidiva e sopravvivenza globale nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica. Un altro studio recente ha riscontrato un minor numero di ricoveri non programmati in unità di terapia intensiva dopo un intervento di resezione polmonare toracica in pazienti trattati con TIVA. Sulla base di queste evidenze, la TIVA sembra essere l'anestetico preferito soprattutto nei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica e, di conseguenza, sono attualmente in corso numerosi ampi studi prospettici multicentrici che dovrebbero fornire una risposta definitiva. Va anche ricordato che la capacità di tornare alla terapia oncologica prevista gioca un ruolo importante nel trattamento del cancro dopo l'intervento chirurgico e, come discusso altrove in questa recensione, l'anestesia con propofol può essere vantaggiosa a questo proposito.

### Neurochirurgia

Come discusso in precedenza, la TIVA con propofol e remifentanil offre vantaggi teorici per le procedure neurochirurgiche, in particolare un risveglio rapido e regolare con recupero precoce della funzione cognitiva. Una maggiore attività nella corteccia durante l'anestesia con sevoflurano, rispetto al propofol, può anche spiegare il ritardo nel ritorno alla connettività cerebrale coerente che si presenta come delirio quando emerge dall'anestesia inalatoria, sebbene i risultati degli studi clinici abbiano evidenziato risultati contrastanti. Un risveglio rapido, coerente e regolare senza vomito è importante per i pazienti neurochirurgici in modo che qualsiasi cambiamento dello stato neurologico causato dalla chirurgia o dalla progressione della patologia sottostante possa essere valutato rapidamente. Ciò è particolarmente importante durante la fase di veglia della craniotomia da sveglio, in quanto il paziente deve sottoporsi a una batteria di test per mappare aree patologiche ed eloquenti. Nella maggior parte degli studi in una revisione sistematica sulla gestione dell'anestesia per la craniotomia da sveglio è stato utilizzato il propofol come parte del regime anestetico, mostrando la TIVA come tecnica di scelta per la chirurgia da sveglio.

Un'altra importante indicazione per TIVA in neurochirurgia è quando si considera il monitoraggio neurofisiologico intraoperatorio, con il potenziale evocato somatosensoriale e il potenziale evocato motorio come modalità più comuni. L'anestesia inalatoria provoca una

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

depressione molto maggiore dose-dipendente delle risposte evocate rispetto al propofol rendendo la TIVA la tecnica anestetica raccomandata.

L'anestesia endovenosa totale con remifentanil è in grado di fornire immobilità durante l'intervento chirurgico senza influenzare la trasmissione della giunzione neuromuscolare, consentendo così di monitorare adeguatamente i potenziali d'azione muscolari composti come nell'elettromiografia e nei potenziali evocati motori. I potenziali evocati motori sono particolarmente sensibili agli agenti inalatori e studi hanno dimostrato che la presenza di agenti inalatori aumenta la soglia di stimolazione richiesta e il tasso di fallimento. La risposta corticale durante il monitoraggio dei potenziali evocati somatosensoriali è particolarmente depressa dagli agenti inalatori, rendendoli ancora più indesiderabili per la neurochirurgia intracranica perché questo potrebbe essere l'unico sito di monitoraggio disponibile distale rispetto a un sito chirurgico sottocorticale. Questo è diverso nella chirurgia spinale, poiché la conservazione della risposta corticale o sottocorticale significherebbe che i potenziali evocati sensoriali passando attraverso il midollo spinale confermano così la sua integrità.

### Pazienti anziani

I pazienti più anziani sono più suscettibili agli effetti avversi sia della chirurgia che dell'anestesia in quanto hanno una minore resilienza fisiologica e una maggiore incidenza comorbidity di condizioni mediche. Ciò complicherà il percorso perioperatorio con l'aumentare della complessità dei casi e, invariabilmente, si tradurrà in una maggiore incidenza di esiti postoperatori sfavorevoli. Inoltre, la sensibilità farmacodinamica agli agenti anestetici aumenta anche con l'età. Per gli agenti inalatori, c'è un calo della MAC dello 0,6% ogni anno dopo i 40 anni. Un fenomeno simile si osserva con gli agenti anestetici per via endovenosa poiché la farmacocinetica è alterata in modo tale che la clearance di molti farmaci è ridotta mentre aumenta la sensibilità farmacodinamica. Di conseguenza, alcuni medici possono avere delle riserve nella somministrazione della TIVA a pazienti più anziani per paura di sovradosaggio o ipotensione, o perché la maggior parte dei modelli farmacocinetici utilizzati per il TCI sono stati sviluppati in individui giovani e sani. Tuttavia, non ci sono prove che indichino che la TIVA a base di propofol non sia sicuro o dannoso nei pazienti più anziani. Secondo le raccomandazioni, la titolazione all'effetto clinico è molto importante ed è, infatti, un chiaro vantaggio della TIVA. La mancanza di familiarità con questa tecnica è stata suggerita da uno studio retrospettivo che mostra che i medici spesso somministrano dosi di propofol maggiori di quelle raccomandate ai pazienti più anziani con conseguenti effetti dose-dipendenti più pronunciati. Una Cochrane review ha affermato che né gli agenti inalatori né la TIVA a base di propofol influenzano la mortalità a 30 giorni o la durata della degenza ospedaliera in pazienti di età > 60 anni sottoposti a chirurgia non cardiaca. C'erano, tuttavia, prove a bassa certezza che il mantenimento con TIVA a base di propofol riduce i disturbi neurocognitivi perioperatori. Come accennato in precedenza, il propofol mostra effetti antinfiammatori, scavenging dei radicali liberi e preserva l'autoregolazione cerebrale. Gli effetti neuroprotettivi sono stati dimostrati anche in diversi modelli di danno neuronale ed è anche meno probabile che eserciti effetti neurotossici rispetto agli agenti inalatori convenzionali. L'anestesia endovenosa totale può essere somministrata in sicurezza ai pazienti più anziani scegliendo una concentrazione del sito di effetto (Ce) più bassa per

*Da: Anaesthesia 2020, 75 (Suppl. 1), e90–e100*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

iniziare e poi titolando lentamente alla profondità dell'anestesia desiderata con piccoli incrementi di Ce. La titolazione e il monitoraggio intraoperatorio possono essere assistiti con l'elettroencefalografia elaborata (EEG) che può sia aiutare a evitare il sovradosaggio accidentale sia a ridurre il rischio di delirio postoperatorio e POCD. Pertanto, rispetto all'anestesia inalatoria, la TIVA ha diversi vantaggi teorici nei pazienti più anziani, specialmente per coloro che sono a rischio di sviluppare disfunzioni neurocognitive postoperatorie, come quelli con demenza.

Perché l'anestesia per inalazione è durata così a lungo?

Lo sviluppo dell'anestesia inalatoria fu un enorme progresso medico all'epoca. I farmaci anestetici sono eccezionalmente pericolosi in virtù della loro destinazione d'uso e hanno un indice terapeutico molto basso. Essere in grado di somministrare questi farmaci mediante titolazione per inalazione, in modo relativamente sicuro, è stata una rivoluzione sanitaria che ha aperto la strada alla chirurgia come la conosciamo oggi. Nonostante l'avvento di pompe per infusione, computer e farmaci sterili per via endovenosa, la via inalatoria dell'anestesia è diventata radicata e le aziende farmaceutiche continuano a produrre nuovi farmaci basati su questa eredità. L'anestesia inalatoria è una delle abilità fondamentali che ogni nuovo praticante anestesista dovrà prima padroneggiare e la TIVA sembra essere considerata una competenza "avanzata", anche se tutti gli anestesisti dovrebbero essere in grado di utilizzarla. Gli agenti inalatori presentano alcuni vantaggi in quanto la somministrazione è relativamente semplice, la potenza in termini di MAC è familiare e le concentrazioni di fine espirazione possono essere misurate in tempo reale. Nuovi agenti come il sevoflurano e il desflurano hanno un inizio e un offset d'azione abbastanza rapidi. Nel Regno Unito e in Irlanda, solo l'8% delle anestesie viene eseguito utilizzando TIVA e due recenti indagini hanno contribuito a chiarire alcune delle ragioni, molte delle quali sono legate alla formazione e all'istruzione. Ad esempio, il costo è spesso indicato come un problema contro la TIVA ma, con la disponibilità di propofol generico e sistemi TCI aperti, la TIVA può effettivamente essere notevolmente più economico rispetto all'utilizzo di sevoflurano e desflurano, senza tener conto dei costi aggiuntivi che possono derivare dal più lento recupero.

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))



**Figura1** Riassunto dei potenziali benefici dell'anestesia a base di propofol TIVA.

TIVA: anestesia endovenosa totale; ICP: pressione intracranica; CMR: tasso metabolico cerebrale; AKI: danno renale acuto; CBP: bypass cardiopolmonare; PONV: nausea e vomito postoperatori; NK: natural killer.

È importante ricordare che l'incidenza dello stato di vigilanza durante l'anestesia generale è quasi il doppio durante la TIVA rispetto all'anestesia inalatoria, in particolare quando vengono utilizzati agenti bloccanti neuromuscolari, sebbene l'incidenza complessiva sia ancora molto bassa. Lo stato di vigilanza accidentale in anestesia generale è comunemente correlata a errori nella somministrazione ed è evidente che è necessaria una migliore educazione. Le linee guida pubblicate di recente aiutano in qualche modo in questo, ma crediamo che siano necessari seminari e più formazione pratica. La maggior parte delle raccomandazioni delineate nelle linee guida congiunte dell'Associazione degli anestesisti e della Società per l'anestesia endovenosa sono relative al miglioramento della sicurezza della somministrazione endovenosa di farmaci, come la progettazione di set di infusione, la standardizzazione del regime farmacologico e l'uso di un EEG elaborato come ulteriore guida di monitoraggio, soprattutto in situazioni in cui vengono utilizzati farmaci bloccanti neuromuscolari. Quando si utilizza la TIVA a base di propofol per mantenere l'anestesia generale, si raccomanda vivamente di somministrare il farmaco tramite una pompa TCI in quanto queste sono in grado di ottenere e mantenere accurate concentrazioni plasmatiche a negli studi sia clinici che di verifica. I modelli farmacocinetici comunemente usati sono Schnider e Marsh per il propofol e Minto per l'infusione di remifentanil. Discussione dei meriti relativi di questi modelli esulano dallo scopo di questa revisione, ma i medici dovrebbero acquisire familiarità con un modello e imparare a titolarlo. Ci sono anche modelli disponibili in commercio per i bambini e vari metodi per somministrare la TIVA nei pazienti obesi. La recente pubblicazione del modello Eleveld è uno sviluppo promettente per un TCI più accurato. L'EEG elaborato, nonostante i suoi limiti, può essere utile nella titolazione della profondità dell'anestesia e ora esistono persino sistemi di somministrazione dell'anestesia a circuito chiuso che possono titolare il TCI secondo i parametri EEG.

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

### Conclusione

L'anestesia moderna è ancora per lo più somministrata per via inalatoria, ma c'è una crescente preoccupazione per il loro potenziale effetto di inquinamento e altri effetti negativi. L'esposizione agli idrocarburi alogenati può causare riduzione dell'attività antiossidante nel plasma e negli eritrociti, inibizione dell'apoptosi dei neutrofili, depressione dell'attività neurorespiratoria centrale, aumento delle rotture del DNA, effetti sulla circolazione sanguigna cerebrale e funzione renale alterata. Ci sono altri svantaggi dei farmaci per inalazione che possono essere evitati o ridotti con il propofol come l'inibizione della vasocostrizione ipossica, l'aumento della pressione intracranica, le pratiche di somministrazione (laringoscopia, broncoscopia, jet ventilation), ipertermia maligna e PONV. Il propofol ha proprietà antinfiammatorie e potenti proprietà antiossidanti che proteggono gli organi e possono contribuire alla migliore analgesia osservata dopo l'intervento chirurgico rispetto all'anestesia per inalazione. Il periodo perioperatorio crea una tempesta perfetta di infiammazione, immunosoppressione e liberazione delle cellule tumorali per favorire la recidiva del cancro e le metastasi. È stato dimostrato che il propofol inibisce l'attività di HIF-1 $\alpha$ . Questo e gli effetti antiossidanti potrebbero spiegare la forte differenza nella sopravvivenza postoperatoria osservata negli studi retrospettivi sulla chirurgia del cancro che sono attualmente in atto in una serie di studi randomizzati e controllati. L'avvento di remifentanil, preparazioni generiche di propofol e perfezionamenti al suo veicolo lipidico rendono la TIVA economicamente attraente. I potenziali vantaggi del propofol sono illustrati nella Fig. 1. I sistemi di somministrazione di farmaci mirati disponibili in commercio di facile utilizzo hanno semplificato la TIVA rendendola semplice come l'utilizzo di un vaporizzatore. L'anestesia endovenosa totale è, quindi, una tecnica anestetica tradizionale con cui tutti gli anestesisti dovrebbero avere familiarità e l'insegnamento pratico dovrebbe essere prioritario nei programmi di formazione.