

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

I paziente obeso: fatti, favole e buone pratiche

Poiché la prevalenza dell'obesità continua a crescere in tutto il mondo, gli anestesisti devono essere consapevoli delle migliori pratiche attuali e dei nuovi sviluppi nella gestione perioperatoria del paziente con obesità. L'obesità altera l'anatomia e la fisiologia, il che complica la valutazione e la gestione perioperatoria del paziente. L'ecografia gastrica point-of-care (PoCUS) è uno strumento non invasivo che può essere utilizzato per valutare il rischio di aspirazione nel paziente obeso valutando la quantità e la qualità del contenuto gastrico. Un importante obiettivo perioperatorio è un'adeguata perfusione degli organi terminali. La pressione sanguigna non invasiva standard (NIBP) è la nostra migliore misurazione surrogata di routine disponibile, ma presenta una maggiore imprecisione nei pazienti con obesità rispetto alla popolazione non obesa. Vengono discusse le attuali metodologie NIBP. I pazienti obesi sono a rischio di infezioni della ferita e del sito chirurgico, ma pochi studi indicano in modo conclusivo l'esatto dosaggio degli antibiotici profilattici intraoperatori per loro. Esaminiamo le evidenze per le eparine a basso peso molecolare e la somministrazione di farmaci vasoattivi basata sul peso rispetto a quella non basata sul peso. Infine, l'intubazione e l'estubazione del paziente con obesità possono essere complicate e vengono discusse strategie basate sull'evidenza per mitigare il pericolo durante l'intubazione e l'estubazione.

Poiché la prevalenza dell'obesità continua ad aumentare in tutto il mondo, gli anestesisti devono essere consapevoli della gestione perioperatoria del paziente con obesità. L'obesità altera l'anatomia e la fisiologia, il che complica la valutazione e la gestione perioperatoria del paziente. Per affrontare questioni chiave selezionate e sviluppi in quest'area della pratica anestetica, la Società Internazionale per la Cura Perioperatoria del Paziente Obeso (ISPCOP) ha tenuto un panel all'incontro annuale e al simposio scientifico internazionale dell'International Anesthesia Research Society (IARS) nel 2019. Questa review riassume ogni argomento del panel con un focus sull'ecografia gastrica point-of-care (PoCUS), lo stato attuale della valutazione emodinamica non invasiva, le prove essenziali per il dosaggio degli antibiotici, eparine e agenti vasoattivi e le pratiche di intubazione ed estubazione.

Il rischio di aspirazione e PoCUS come strumento di valutazione non invasivo nel paziente obeso è progredito rapidamente e può essere utilizzato per valutare la quantità e la qualità del contenuto gastrico a seguito di una rapida acquisizione di abilità. Un'adeguata perfusione degli organi terminali è un obiettivo perioperatorio fondamentale. In che modo la valutazione della pressione sanguigna non invasiva (NIBP) è all'altezza del raggiungimento di questo obiettivo nel paziente con obesità? Le misurazioni NIBP in questa popolazione sono ancora più complesse e soggette a imprecisioni rispetto ai pazienti non obesi. Pochi studi hanno fornito una guida affidabile per un dosaggio appropriato di antibiotici profilattici intraoperatori nei pazienti obesi e l'evidenza per il dosaggio di eparine o farmaci vasoattivi è ugualmente ostacolata dal complesso comportamento farmacocinetico e farmacodinamico di questi farmaci in presenza di tessuto adiposo in eccesso. Infine, l'intubazione e l'estubazione del paziente con obesità sono state un'area di continuo interesse e preoccupazione per i medici,

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

che possono essere complicate, e vengono discusse strategie basate sull'evidenza per mitigare il pericolo durante l'intubazione e l'estubazione.

Rischio di aspirazione e paziente con obesità

Nel 1848 Simpson pubblicò il primo caso di aspirazione fatale del contenuto gastrico correlata all'anestesia. L'aspirazione polmonare rappresenta il 50% dei decessi correlati all'anestesia. Simile per le pazienti in gravidanza, le pazienti obese erano storicamente considerate a maggior rischio di aspirazione polmonare, ma l'evidenza attuale suggerisce che l'obesità non è un fattore di rischio indipendente e l'aspirazione si verifica piuttosto a causa di una valutazione errata del rischio di aspirazione o della mancata modifica del tecnica anestesiológica.

Fino a poco tempo non esisteva uno strumento prontamente disponibile per valutare il contenuto gastrico e il rischio di aspirazione nell'ambiente di terapia intensiva. L'assorbimento del paracetamolo, la tomografia ad impedenza elettrica, la dieta radiomarcata, la diluizione del polietilenglicole e l'aspirazione del contenuto sono metodi non utilizzabili nell'immediato ambiente preoperatorio.

PoCUS: Panoramica generale

PoCUS è uno strumento non invasivo al posto letto per valutare qualitativamente e quantitativamente il contenuto gastrico, valutare il rischio di aspirazione individuale e personalizzare la gestione dell'anestesia. Le immagini ecografiche vengono acquisite utilizzando una sonda curva a bassa frequenza (2–5 MHz). L'epigastrio viene scansionato su un piano sagittale e l'antra dello stomaco viene visualizzato come un visceri cavo tra il lobo sinistro del fegato anteriormente e il pancreas posteriormente. Altri importanti punti di riferimento anatomici sono l'aorta o la vena cava inferiore e l'arteria e la vena mesenterica. Il decubito laterale destro (RLD) è la posizione del paziente più utile poiché la gravità favorisce il flusso di una porzione maggiore del contenuto gastrico verso l'antra dipendente.

Un antra vuoto appare collassato con una forma rotonda (motivo a occhio di bue). Immediatamente dopo l'assunzione di solidi, l'antra è disteso ed è comune un modello di vetro smerigliato con artefatti "ringdown". In una fase successiva, l'aria viene spostata e si può apprezzare un antra disteso con contenuto eterogeneo. Le secrezioni basali e i liquidi chiari (p. es., tè, caffè nero, acqua) appaiono anecoici o ipoecogeni. Quando lo stomaco contiene liquidi chiari, è possibile una valutazione quantitativa del volume. L'area della sezione trasversale antrale (CSA) viene misurata in RLD con lo strumento di tracciamento della macchina ad ultrasuoni. Il volume totale del liquido gastrico può essere stimato utilizzando il seguente modello convalidato che descrive la relazione tra i volumi gastrici liquidi, l'area antrale e l'età:

$$\text{Volume (mL)} = 27,0 + 14,6 \times \text{CSA laterale destro} - 1,28 \times \text{età}.$$

La soglia del volume gastrico che aumenta il rischio di aspirazione è attualmente oggetto di dibattito, ma volumi di liquido gastrico fino a 1,5 ml/kg sono normali negli individui a digiuno.

Da: anesthesia analgesia January 2021 • Volume 132 • Number 1

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

È possibile utilizzare un sistema di classificazione semiquantitativo per differenziare gli stati di volume basso rispetto a quelli ad alto volume. L'antra viene scansionato sia in posizione supina che in posizione RLD e il punteggio si basa sulla valutazione ecografica qualitativa dell'antra. L'antra è classificato come grado 0 quando appare vuoto in entrambe le posizioni. È definito come grado 1 quando il fluido è evidente solo nell'RLD, che è correlato a bassi volumi gastrici. Un antra di grado 2, in cui il fluido è apprezzato in entrambe le posizioni, è correlato a un alto rischio di aspirazione ed è raro nei soggetti a digiuno. Il vantaggio clinico di questo sistema di classificazione è la sua semplicità, soprattutto per il rilevamento di contenuti liquidi significativi. La fattibilità, la validità e l'affidabilità del PoCUS gastrico sono state studiate in diverse popolazioni, comprese le pazienti non obese, pediatriche e in gravidanza. È altamente sensibile e specifico per rilevare o escludere uno stomaco pieno quando la presenza di contenuto gastrico è incerta.

PoCUS: Pazienti con obesità

Pochi articoli si sono concentrati sulla PoCUS gastrica nella popolazione obesa. Nei pazienti non obesi, la possibilità di visualizzare l'antra è >97%. Van de Putte e Perlas hanno visualizzato l'antra nel 90% e 95 % di pazienti obesi (indice di massa corporea [BMI] ≥ 35 kg/m²) rispettivamente in posizione supina e RLD, nonostante l'eccesso di tessuto adiposo che ostacola la definizione ecografica dei bordi antrali. In uno studio di follow-up, l'antra è stato visualizzato nel 97,5% dei pazienti.

Sebbene l'antra sia identificabile nella maggior parte dei pazienti obesi, l'identificazione rimane più difficile rispetto ai soggetti non obesi. L'antra nei soggetti non obesi si trova solitamente a una profondità di 3-4 cm, mentre la profondità media del bordo antrale anteriore nei pazienti obesi è di 7-8 cm nella RLD. Lo spessore della parete gastrica, l'aspetto qualitativo antrale e la distribuzione del grado antrale a digiuno sono simili nei soggetti obesi e non obesi.

Il suddetto modello matematico per stimare i volumi del fluido gastrico è stato validato con gastroscopia negli adulti con un BMI ≤ 40 kg/m². Le prestazioni di questo modello sono state testate consecutivamente in soggetti con obesità patologica (BMI ≥ 40 kg/m²), ed è rimasto statisticamente valido (coefficiente di correlazione di Pearson 0,86) e ragionevolmente accurato con una tendenza verso una sovrastima del volume (media 35 ml) negli stati a basso volume (0-150 ml). Questa sovrastima è clinicamente trascurabile perché i volumi a digiuno variano fino a 1,5 ml/kg in soggetti sani. I soggetti obesi avevano CSA antrali basali significativamente più grandi, che corrispondono a volumi gastrici assoluti più elevati. Tuttavia, il volume a digiuno per unità di peso era comparabile in entrambi gli studi di coorti obesi (0,57 e 0,7 ml/kg, rispettivamente) e nello stesso intervallo dei soggetti non obesi (0,39 ml/kg¹).

Le indicazioni della PoCUS gastrica nei pazienti obesi e non obesi sono le seguenti (ovvero ogniqualvolta vi sia incertezza clinica sul contenuto gastrico): storia di assunzione orale e aderenza poco chiara alle linee guida sul digiuno o nessuna informazione, pazienti confusi, chirurgia urgente o comorbidità che possono prolungare lo svuotamento gastrico (diabete, morbo di Parkinson, disfunzione renale o epatica, traumi recenti o terapia con oppioidi).

Da: anesthesia analgesia January 2021 • Volume 132 • Number 1

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Esistono limitazioni del PoCUS gastrico. L'imaging è affidabile solo nei pazienti con anatomia gastrointestinale normale e non è accurato nei pazienti con grandi ernie iatali o precedenti interventi gastrici. Il doppio posizionamento supino e RLD per l'esame completo potrebbe non essere possibile a causa di traumi, gravidanza e obesità, tra gli altri fattori. Ulteriori ricerche dovrebbero concentrarsi sul miglioramento delle capacità diagnostiche del PoCUS gastrico supino. Concettualmente, il PoCUS gastrico valuta solo 1 determinante del rischio di aspirazione: il volume del contenuto gastrico. Il rischio di aspirazione è anche influenzato da malattie coesistenti del tratto gastrointestinale superiore (p. es., malattia da reflusso), tecnica anestetica ed eventi correlati alla gestione delle vie aeree (p. es., intubazione difficile che richiede una ventilazione manuale prolungata).

Approssimativamente sono necessari circa 33 esami più il feedback di esperti per l'acquisizione delle abilità del PoCUS gastrico per consentire una diagnosi accurata nel 95% dei soggetti non obesi. Le sfide tecniche nel paziente obeso possono aumentare questi requisiti di formazione e sono necessarie ulteriori ricerche.

L'implementazione nei programmi di studio, il miglioramento del rilevamento di piccoli volumi e l'impatto sull'economia sanitaria e sui risultati dei pazienti sono obiettivi futuri per la ricerca sul PoCUS gastrica. Dimostrare che il PoCUS gastrica di routine riduce l'incidenza dell'aspirazione rimarrà probabilmente aleatorio, in quanto uno studio appropriato randomizzato e controllato richiederebbe un numero eccessivo e irrealisticamente grande di pazienti.

In conclusione, il PoCUS gastrico consente la valutazione qualitativa e quantitativa del contenuto gastrico. La sua fattibilità nella popolazione obesa e il modello matematico per calcolare i volumi gastrici totali sono stati validati. Sebbene sia necessario rispondere ad alcune domande, il PoCUS è uno strumento interessante per valutare il rischio di aspirazione e personalizzare la gestione dell'anestetico nei pazienti obesi.

Monitoraggio emodinamico non invasivo nei pazienti con obesità: una sfida e cosa sappiamo?

L'obiettivo del monitoraggio emodinamico perioperatorio è garantire un'adeguata perfusione degli organi terminali. Nella pratica clinica quotidiana, la NIBP è il miglior surrogato per monitorare lo stato emodinamico. I limiti della NIBP per rappresentare e rilevare sufficientemente il flusso sanguigno perioperatorio d'organo sono stati riportati di recente, ma tecnologie più sofisticate per quest'ultimo non hanno ancora raggiunto l'uso clinico di routine. Attualmente, la NIBP intermittente automatizzata oscillometrica è ancora il metodo più frequente per misurare la pressione arteriosa media (MAP) e calcolare la pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP). Da allora sono state introdotte nuove tecnologie NIBP a bracciale digitale continuo basate sul metodo del volume clamp sviluppato da Penáz e, come molte altre alternative alla NIBP, deve ancora raggiungere un uso clinico diffuso. Il "gold standard" generalmente accettato per la valutazione della pressione sanguigna invasiva (IBP) è un catetere arterioso a permanenza opportunamente trasdotto, in arteria radiale. Tutti i metodi per la pressione sanguigna (BP) hanno le proprie limitazioni che possono essere correlate al metodo, al paziente o allo strumento. I bracciali NIBP troppo piccoli producono

*Da: **anesthesia analgesia** January 2021 • Volume 132 • Number 1*

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

BP imprecisi e viceversa. Allo stesso modo, una forma dell'arto conica piuttosto che cilindrica e dimensioni sproporzionate possono introdurre un errore NIBP. Se la misurazione non avviene a livello del cuore, l'effetto idrostatico può introdurre imprecisioni. La pressione arteriosa aumenta quando il diametro dell'albero arterioso si restringe e i sistemi di cuffia digitale possono essere influenzati dal tono e dalla malattia vascolari, dal volume del sangue delle dita e dalla perfusione. Questi e altri problemi che minano l'accuratezza della NIBP possono essere esagerati nei pazienti con obesità.

L'accuratezza nella misurazione della NIBP è importante in quanto recenti evidenze suggeriscono che il mantenimento della stabilità emodinamica entro determinati limiti ottimizza gli esiti della cura del paziente e riduce al minimo gli effetti negativi di questi risultati. Pertanto, può essere importante che i diversi metodi di determinazione della PA siano accurati e intercambiabili con uno standard di riferimento accettato. L'Association per l'Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) e l'American National Standards Institute (ANSI) rappresentano 2 autorità riconosciute per quanto riguarda la metodologia di confronto scientificamente valida tra diverse tecnologie di misurazione della PA rispetto a uno standard di riferimento e la maggior parte degli studi che esaminano nuovi metodi per la PA si allineano con il loro approccio. Per decenni, lo standard di riferimento AAMI e ANSI è stato lo sfigmomanometro a mercurio, ma nel 2013 l'IBP è stata aggiunta come opzione senza fare riferimento al sito arterioso. Sebbene la metodologia AAMI/ANSI richieda l'inclusione di un'ampia gamma di dimensioni dei soggetti nella misurazione della NIBP e comprendente una certa percentuale di pazienti con obesità, una validazione NIBP completa per questa popolazione manca.

Nelle popolazioni di pazienti obesi, bracciali NIBP poco adatti, uso raro di bracciali conici, dimensioni inadeguate del bracciale e scelta inappropriata della posizione del bracciale aggravano questo problema.

Poiché le misurazioni intraoperatorie della PA sono importanti per le decisioni terapeutiche, la specialità dell'anestesiologia è stata a lungo interessata agli studi di confronto della metodologia della PA e ha adottato la PA come standard di riferimento sin dall'inizio. Sono stati condotti alcuni piccoli studi su popolazioni di pazienti obesi, che hanno determinato che la NIBP con un metodo di misurazione oscillometrico tradizionale o un più recente metodo di misurazione della NIBP continua non è intercambiabile con la IBP. Tuttavia, la maggior parte di questi studi non aveva la dimensione del campione richiesta. Uno studio che includeva 34 pazienti moderatamente obesi sponsorizzato dal produttore di un bracciale NIBP a forma conica ha determinato che i suoi valori erano sovrapponibili a quelli della IBP. Dimensioni del bracciale della NIBP appropriate e l'adattamento sulla parte superiore del braccio e in siti alternativi come l'avambraccio e la parte inferiore della gamba diventa sempre più difficile da raggiungere, poiché la circonferenza degli arti aumenta con il BMI e una forma dell'arto sempre più conica può essere un'ulteriore sfida.

Sebbene non siano ancora disponibili studi su larga scala in pazienti obesi sull'accuratezza della NIBP in posizioni diverse dalla parte superiore del braccio, i dati emergenti suggeriscono che *le misurazioni NIBP dell'avambraccio possono essere simili a quelle sulla parte superiore del braccio rispetto alla IBP, mentre una misurazione della parte inferiore della gamba non è affidabile*. Una soglia di definizione per utilizzare l'IBP come standard di monitoraggio per il

Da: anesthesia analgesia January 2021 • Volume 132 • Number 1

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

paziente con obesità patologica non è nota e rimane un approccio consapevole del clinico considerando i rischi e i benefici dell'IBP in determinate condizioni cliniche.

Gli studi di validazione guidati da procedure e benchmark AAMI/ANSI forniscono risposte in merito all'accordo statistico tra i metodi che sono stati definiti da AAMI/ANSI come clinicamente accettabili, ma questi studi non sono basati sui risultati. Sebbene tali studi siano importanti, offrono poche informazioni sulla rilevanza clinica delle differenze tra i metodi di monitoraggio della pressione arteriosa che possono essere più utili per i medici quando non sono disponibili studi sugli esiti clinici che utilizzano metodi diversi. L'analisi della griglia di errore (EGA) può colmare questa lacuna fornendo una valutazione del rischio di una decisione terapeutica dannosa con il nuovo metodo rispetto allo standard di riferimento e misura questo rischio su un'ampia gamma di BP nel rispettivo contesto clinico. Questo approccio ha dimostrato un rischio basso per il 99,5% e un rischio moderato per lo 0,5% delle misurazioni in un piccolo studio su pazienti obesi utilizzando il sistema ClearSight, un metodo digitale continuo (Edwards Lifesciences Corp, Irvine, CA). Il sistema ClearSight ha inoltre soddisfatto gli standard AAMI/ANSI per l'intercambiabilità del MAP. Sono auspicabili, ma non ancora disponibili, studi su larga scala con EGA che utilizzino la tradizionale NIBP e IBP oscillometrica in pazienti con obesità.

In conclusione, i metodi di monitoraggio della PA sono diventati al centro dell'attenzione poiché la gestione della PA durante l'assistenza clinica acuta influenzerà i risultati clinici. Le decisioni della gestione emodinamica intra e perioperatoria si basano sui valori pressori tra molte altre variabili. Pertanto, è importante ottenere la massima precisione possibile dai metodi NIBP di routine. I medici devono essere consapevoli del fatto che la misurazione di routine della NIBP nei pazienti con obesità è ancora più complessa e a rischio d'imprecisione rispetto alla popolazione non obesa. È imperativo continuare la ricerca, possibilmente sotto forma di approcci di studio pragmatici su larga scala che aiutino a ottimizzare un'accurata valutazione della NIBP nella popolazione obesa. Nuovi metodi scientifici come l'EGA, oltre alle consolidate metodologie di confronto introdotte da AAMI/ANSI, potrebbero aprire la strada.

Dosaggio di antibiotici, eparina a basso peso molecolare e farmaci vasoattivi in pazienti con obesità patologica

Antibiotici. I pazienti obesi sono più inclini alle infezioni della ferita e del sito chirurgico (SSI) con un'incidenza segnalata del 12%-20%. Possibili meccanismi comprendono una diminuzione della tensione tissutale di O₂, sottodosaggio di antibiotici, iperglicemia preoperatoria con concomitante diabete di tipo 2, preparazione cutanea insufficiente, e il metodo di chiusura della pelle.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Per un'efficace prevenzione delle SSI nei pazienti obesi, è necessario un corretto dosaggio di cefazolina. Questa cefalosporina β -lattamica di prima generazione è legata all'86% alle proteine con un piccolo volume di distribuzione (Vd 0,2 L/kg) a causa della sua idrofilia e un $T_{1/2}$ di 1,2–2,2 ore. Solo la frazione non legata è efficace in maniera dipendente dal tempo contro i batteri Gram-positivi più associati alle SSI. Il tempo di concentrazione di cefazolina al di sopra della concentrazione inibente minima (MIC) determina l'effetto battericida ($fT > MIC$). La concentrazione inibente minima alla quale viene inibito il 90% degli isolati (MIC₉₀) deve essere mantenuta per almeno il 60% dell'intervallo del tempo di somministrazione. Per *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile e *Enterobacteriaceae* comuni, la MIC₉₀ combinata più appropriata è

Tabella 1 Linnee guida per il dosaggio di vancomicina, aminoglicosidi e β -lattamici			
Antibiotico	Dosaggio	Dose e tempi	Commenti
vancomicina	TBW	Dose bolo 20-25 mg/Kg Dose successiva 10 mg/Kg ogni 12 h 15 mg/Kg al giorno	TDM per aggiustare dose attraverso le concentrazioni sieriche prima della quarta dose. Per dosi >1 g infusioni prolungate di 1,5–2 h. L'incidenza di nefrotossicità è bassa (2,9%) con manifestazione ai giorni di terapia 6–13.
Aminoglicosidi, gentamicina, tobramicina	ABW	Dose iniziale 4-7 mg/Kg ogni 8-24 h	Guida TDM
Ciindamicina bambini > 12 anni	TBW	10 mg/Kg IV ogni 8 h; max 900 mg/8 h	nessuno
Ciindamicina adulti	Non noto	Bolo 900 mg IV ripetendo la dose dopo 6 h	nessuno
Monobactam Aztreonan	Non noto	2 g ogni 6 h	Nessuno

Abbreviazioni: ABW dose corretta per il peso; IV: endovenosa; TBW: peso corporeo totale; TDM: monitoraggio dose terapeutica

2 mg/L. Molti studi sulla cefazolina nei pazienti obesi si concentrano sulle concentrazioni sieriche, presupponendo che queste prevedano la concentrazione tissutale nei siti chirurgici. L'efficacia della cefazolina è determinata dal trasferimento del farmaco non legato dal plasma al liquido interstiziale sottocutaneo (SIF) e dalla probabilità di raggiungimento del target (PTA). Il PTA è solitamente impostato a circa il 90%. È quindi preferibile misurare le concentrazioni non legate nel sito di infezione.

Brill ha utilizzato la microdialisi invece dei campioni di tessuto per misurare le concentrazioni di cefazolina non legata nel siero e nel SIF. La cefazolina non legata è stata ridotta nel SIF dei pazienti obesi rispetto a quello dei pazienti non obesi. Gli autori hanno identificato un modello a 2 compartimenti con un volume di distribuzione centrale dipendente dal peso corporeo totale (TBW) e una distribuzione dal compartimento centrale al compartimento SIF, anch'esso dipendente dal TBW. Utilizzando la modello non lineare a effetti misti, è stata eseguita la modellazione farmacocinetica di popolazione che ha portato a un modello di simulazione analitico per i profili concentrazione-tempo di SIF sottocutaneo non legato e cefazolina plasmatica non legata in 5.000 obesi patologicamente e 5.000 pazienti non obesi. Queste simulazioni hanno mostrato una PTA ridotta per i valori di MIC di 2 e 4 mg/L in pazienti con obesità patologica dopo una dose endovenosa (IV) di 2 g.

Sulla base di questi dati, è possibile formulare raccomandazioni sul dosaggio secondo quanto segue:

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

- Agenti patogeni con MIC 1 mg/L: 2 g sufficienti in caso di intervento chirurgico ≤120 minuti. Se l'intervento chirurgico >4 ore, è necessaria una dose extra.
- Agenti patogeni con valori di MIC più elevati (2 o 4 mg/L): 2 g + dose ripetuta dopo 2 ore.

Una dose di carico di 3 g può essere considerata con sicurezza se il BMI ≥50 kg/m². Una dose di carico di 2 g e un'infusione continua di 1 g hanno ulteriormente ridotto il tasso di SSI all'1,55%. In caso di insufficienza renale, è necessario aggiustare la dose.

Per le linee guida sul dosaggio di agenti antimicrobici specifici, le revisioni di Meng, Grupper e Nicolau, e Janson e Thursky offrono una guida completa. Le raccomandazioni posologiche per vancomicina, clindamicina, aminoglicosidi e aztreonam sono riassunte nella Tabella 1.

Eparine a basso peso molecolare e profilassi per tromboembolismo venoso.

La maggior parte degli studi sulla prevenzione farmacologica del tromboembolismo venoso (TEV) con eparina a basso peso molecolare (LMWH) ha un disegno osservazionale e un alto rischio di errore piuttosto che essere studi prospettici randomizzati controllati. Pochi studi esaminano gli esiti a lungo termine dopo la profilassi del TEV e quelli che sotto rappresentano o escludono soggetti con obesità estrema. I risultati di questi studi sono spesso inconcludenti e alcuni mettono in dubbio l'uso di EBPM nella chirurgia bariatrica. Pertanto, *le linee guida attualmente esistenti sul dosaggio di EBPM in tutti i range di obesità e tipi di chirurgia sono di basso grado di evidenza.*

L'obesità influisce sulla farmacocinetica di LMWH. Il volume di distribuzione di LMWH corrisponde al volume plasmatico, che aumenta in modo non lineare con TBW. LMWH raggiunge la concentrazione plasmatica di picco 3-4 ore dopo la somministrazione sottocutanea (SC) ed è distribuito principalmente attraverso il tessuto vascolare e il sangue. EBPM subiscono clearance renale e molti pazienti obesi hanno un aumento della velocità di filtrazione glomerulare (GFR), con conseguente aumento della clearance renale. Tuttavia, l'aggiustamento della dose è imperativo nei pazienti con insufficienza renale.

Si pensava che il monitoraggio del livello di anti-Xa fosse utile per l'aggiustamento della dose nei pazienti obesi, con un range profilattico di 0,2–0,5 IU/mL, misurato 4 ore dopo la somministrazione. Tuttavia, più recentemente, Egan e Ensom ha rilevato che il monitoraggio anti-Xa di routine non è più garantito. Le concentrazioni di anti-Xa possono essere previste da TBW e una dose giornaliera, riconoscendo che il rischio di trombosi ed emorragia non è previsto dalla concentrazione di anti-Xa. L'attività di LMWH è più complessa di quella rilevata dai livelli anti-Xa. Inoltre, la variabilità tra i saggi di LMWH è elevata (43% enoxaparina, 27% dalteparina).

La Society for Obesity and Bariatric Anesthesia (SOBAUK) raccomandano un programma di dosaggio pratico per la prevenzione post-chirurgica del TEV per diversi EBPM in diverse categorie di peso, come mostrato nella Tabella 2.

La profilassi perioperatoria del TEV per i pazienti con obesità è stata affrontata nelle più recenti linee guida europee che distinguono tra il paziente obeso sottoposto a chirurgia bariatrica o non bariatrica. All'interno della chirurgia bariatrica, sono identificati i pazienti a rischio più basso e quello più alto (Tabella 3).

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Le raccomandazioni per il dosaggio e la durata della terapia con EBPM per le procedure bariatriche sono formulate in funzione del rischio coinvolto (espresso come UI anti-Xa; Tabella 4).

Per la chirurgia non bariatrica, le linee guida raccomandano una dose maggiore di LMWH 3-4000 anti-Xa IU SC/12 ore per BMI >40 kg/m² e chirurgia prona. Attualmente, la conversione da UI anti-Xa a milligrammi o unità spesso si traduce in dosaggi poco pratici poiché le LMWH vengono dispensate in siringhe preriempite per un dosaggio fisso che non consente la somministrazione esatta della dose parziale. I dati tromboelastografici hanno rivelato che l'ampiezza massima (MA) correlata alle piastrine è rimasta elevata fino a 2 settimane dopo l'intervento, indicando che l'aggiunta di acido acetilsalicilico per la prevenzione del TEV potrebbe essere giustificata in singoli casi. Un concetto critico per l'assistenza perioperatoria del paziente obeso è l'appropriato dosaggio scalare di peso da utilizzare: TBW, massa corporea magra (LBM), peso corporeo ideale (IBW), ecc.

Farmaci vasoattivi nei grandi obesi: basati sul peso o non basati sul peso?

Per farmaci vasoattivi, come norepinefrina, il dosaggio basato sul peso corporeo (µg/kg/minuto) viene spesso scelto rispetto al dosaggio non basato sul peso (µg/minuto). In assenza di studi prospettici randomizzati controllati in questa popolazione, non esistono raccomandazioni chiare.

I farmaci vasoattivi sono titolati sull'effetto, ma deve essere preso in considerazione un dosaggio a scalare considerando che le somministrazioni di noradrenalina >1 µg/kg/minuto sono state associate a una mortalità >90% e l'esposizione alla noradrenalina è un predittore di mortalità indipendente per pazienti obesi in shock settico.

Tabella 2. Raccomandazione sul dosaggio delle eparine a basso peso molecolare dell'Associazione degli anestesisti di Gran Bretagna e Irlanda e della Società per l'obesità e l'anestesia bariatrica				
	< 50 Kg	50-100 Kg	100-150 Kg	>150 Kg
Enoxeparina	20 mg 1 volta al giorno	40 mg 1 volta al giorno	40 mg 2 volta al giorno	60 mg 2 volte al giorno
Dalteparina	2500 UI 1 volta al giorno	5000 UI 1 volta al giorno	5000 UI 2 volta al giorno	7500 UI 2 volte al giorno
Tinzaparina	3500 UI 1 volta al giorno	4500 UI 1 volta al giorno	4500 UI 2 volta al giorno	6750 UI 2 volte al giorno

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

La conoscenza dell'appropriata dose a scalare sulla base del peso può modificare le decisioni terapeutiche nell'unità di terapia intensiva. Ad esempio, i pazienti con sepsi refrattaria ai liquidi che ricevono noradrenalina $>0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ sono candidati a basse dosi di vasopressina e corticosteroidi. Un paziente maschio settico alto 1,83 m, del peso di 200 kg (BMI 59,3 kg/m^2) ha una massa corporea magra (LBM) di 100 kg. Con un'infusione di noradrenalina di $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ di LBM, potrebbero essere indicati vasopressina e corticoidi a basso dosaggio.

Tabella 3 Fattori di rischio elevato per VTE correlati al paziente e all'intervento chirurgico

Alto rischio associato al paziente	Alto rischio associato all'intervento
Età > 55 anni	Chirurgia open > laparoscopica
BMI > 55	Tempo chirurgico > 3 ore
Pregressa VTE	Perdita delle anastomosi
Patologie venose	RYGB >gastrectomia> bendaggio gastrico laparoscopico
OSA	Revisione > Intervento primitivo
Ipercoagulabilità	Chirurgia bariatrica in posizione semi seduta
Ipertensione polmonare	Addominoplastica

Abbreviazioni: BMI: indice di massa corporea; OSA: apnea notturna; RYGB: Bypass gastrico Roux-a Y; VTE: tromboembolia venosa

Usando TBW, riceverebbe $0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ e non ci sarebbe alcuna indicazione per la somministrazione concomitante di steroidi o vasopressina.

La dose di farmaci vasoattivi è scarsamente correlata con la concentrazione plasmatica, che a sua volta si correla male con la risposta farmacodinamica. Inoltre, esiste una grande variabilità

interpaziente e imprevedibilità tra concentrazione e MAP. Radosevich ha osservato retrospettivamente che i pazienti obesi richiedono meno vasopressori in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ rispetto ai pazienti non obesi per raggiungere gli endpoint clinici come la MAP dopo 60 minuti perché hanno una risposta infiammatoria attenuata all'interleuchina-6. Tuttavia, l'esposizione totale alla noradrenalina in $\mu\text{g}/\text{minuto}$ era simile in entrambi i gruppi. Pertanto, gli autori mettono in dubbio l'uso del dosaggio basato sul peso nei pazienti con obesità. Al contrario, i centri che utilizzano il dosaggio non basato sul peso per il trattamento dello shock settico somministrano meno fluidi di rianimazione ma più agenti secondari, con conseguente maggiore tempo per raggiungere stabilità emodinamica (MAP $\geq 65 \text{ mm Hg}$) nei pazienti obesi rispetto a quelli non obesi e che porta gli autori a mettere in dubbio un trattamento non basato sul peso per i pazienti obesi. Inoltre, i pazienti hanno dedicato più tempo alla noradrenalina quando è stato utilizzato il dosaggio basato sul peso. Taylor ha dimostrato che il dosaggio di liquidi per la rianimazione nei pazienti obesi in base al peso corporeo corretto (ABW (peso corporeo corretto) = IBW (peso corporeo ideale) + $0,4 (TBW - IBW)$) aveva ridotto la mortalità.

Per la vasopressina, una dose fissa potrebbe non essere sufficiente nei pazienti obesi settici con un BMI $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$. Una dose iniziale basata sulla TBW ha ridotto la necessità di altri vasopressori (dose mediana $0,44 \mu\text{U}/\text{kg}/\text{minuto}$, range $0,23-0,87 \mu\text{U}/\text{kg}/\text{minuto}$). Per la dobutamina, un dosaggio basato sulla TBW era appropriato per raggiungere l'obiettivo emodinamico di aumento della frequenza cardiaca.

In conclusione:

- Per la profilassi delle SSI: utilizzare 2 g di cefazolina (3 g se BMI $>50 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$) con dosi ripetute dopo 2 ore quando si mira a MIC 2–4 mg/L o 4 ore se si mira a MIC 1 mg/L.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Tabella 4 Dosaggio raccomandato delle eparine a basso peso molecolare (LMWH) nei pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica a rischio elevato

Chirurgia bariatrica a basso rischio	Chirurgia bariatrica ad alto rischio
LMWH o IPC 3-4000 UI anti-Xa sc/12 h	LMWH e IPC 4-600 UI anti Xa sc/12 h Continuare LMWH 10-15 giorni

Abbreviazioni: IPC: compressione pneumatica intermittente; LMWH: eparina a basso peso molecolare; SC: sottocutaneo

- Le linee guida esistenti sulla profilassi del TEV negli obesi hanno evidenze di basso grado.

- Nessuna chiara raccomandazione sul dosaggio basato sul peso o non ponderato

per la noradrenalina, ma il dosaggio totale della noradrenalina è correlato all'esito. La vasopressina e la dobutamina possono essere dosate usando TBW.

Il dosaggio dei liquidi di rianimazione nei pazienti obesi con shock settico deve essere conforme a ABW.

Intubazione ed estubazione nei pazienti con obesità: miti e approcci sicuri

La relazione tra obesità e intubazione difficile è controversa, ma una corretta preparazione è fondamentale durante l'intubazione per un paziente obeso. Il NAP-4 del Regno Unito ha rilevato che i pazienti obesi sono a maggior rischio di un evento avverso delle vie aeree durante l'intubazione e l'estubazione. La fisiopatologia dell'obesità include una diminuzione della compliance e una diminuzione proporzionale della capacità funzionale residua (FRC) all'aumentare del BMI, dando origine a un pattern respiratorio restrittivo. Ciò si traduce in un margine di errore molto più piccolo durante l'induzione e l'intubazione poiché i pazienti obesi sono intolleranti ai tentativi prolungati per il controllo delle vie aeree. Dixon ha rilevato un miglioramento del 23% della tensione arteriosa media di ossigeno quando i pazienti sono stati posti in una posizione di anti-Trendelenburg di 25°. Questa posizione può essere raggiunta in diversi modi utilizzando cuscini a cuneo, coperte impilate o dispositivi commerciali. Indipendentemente dal metodo, l'obiettivo è avere il meato uditivo esterno sullo stesso piano orizzontale dello sterno, che allinea più correttamente gli assi orale, faringeo e laringeo per l'intubazione. Molti studi precedenti che citano l'obesità come fattore che contribuisce alla difficile intubazione non fanno menzione del posizionamento del paziente; i pazienti potrebbero non essere stati posizionati correttamente per ottimizzare l'intubazione.

L'utilità della preossigenazione è ben nota, in sostanza "riempire il polmone" prima dell'induzione dell'anestesia, perché i pazienti obesi hanno una propensione a desaturare e ad essere più difficili da ventilare in maschera. Un altro metodo consiste nell'aggiungere una pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) durante la preossigenazione. Coussa ha scoperto che 10 cm H₂O per 5 minuti durante la preossigenazione seguiti da 10 cm H₂O di pressione espiratoria positiva (PEEP) dopo l'intubazione determinavano una riduzione significativa di atelettasia e livelli di pressione parziale arteriosa di ossigeno (Pao₂) più elevati rispetto a un gruppo di controllo. Il miglioramento della Pao₂ è probabilmente dovuto a un aumento più rapido del volume polmonare di fine espirazione e alla ridotta chiusura delle vie aeree. Tuttavia, altri hanno riscontrato che l'applicazione di CPAP durante la preossigenazione non ha aumentato il tempo per desaturazione. La differenza nei risultati qui

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

potrebbe essere dovuta ai diversi livelli di CPAP o al fatto che lo studio di Coussa ha utilizzato anche la PEEP dopo l'intubazione. Altri hanno sostenuto l'uso della CPAP durante la preossigenazione seguita da una manovra di reclutamento dopo l'intubazione, che migliora il volume polmonare e l'ossigenazione. Indipendentemente dal meccanismo, l'obiettivo previsto è aumentare la P_{aO_2} al massimo possibile durante la preossigenazione.

Un altro metodo che dovrebbe essere utilizzato durante l'induzione dei pazienti obesi è l'ossigenazione apnoica. L'ossigenazione apnoica può allungare il tempo tra l'induzione e l'inizio dell'ipossia, un periodo noto come "durata apnoica sicura". Generalmente, nei pazienti obesi sani, la durata dell'apnea sicura è di 2-3 minuti, ma è inversamente proporzionale al BMI ed è ulteriormente ridotta nelle situazioni in cui i pazienti obesi hanno concomitante malattia cardiopolmonare.

In alcune circostanze, la durata dell'apnea sicura è così significativamente ridotta che può essere difficile proteggere le vie aeree prima dell'inizio dell'ipossia. L'ossigenazione apnoica può essere utilizzata per prolungare la durata dell'apnea sicura trascinando ossigeno negli alveoli durante l'apnea. Poiché l'anidride carbonica è così solubile, la maggior parte della CO_2 generata ogni minuto viene tamponata dal flusso sanguigno e dai tessuti in modo che solo il 10% circa deve essere eliminata nell'ambiente, il che crea un differenziale di pressione negativo a livello degli alveoli. A condizione che non vi sia alcuna ostruzione, questa pressione negativa può trascinare ossigeno, anche quando il paziente è in apnea. Sono state studiate diverse strategie per fornire ossigeno supplementare e tutte hanno aumentato significativamente la durata dell'apnea sicura.

Nonostante il suo uso crescente, non ci sono prove conclusive per dimostrare che la videolaringoscopia sia superiore alla laringoscopia diretta nei pazienti obesi. In una metanalisi del 2018 di pazienti obesi, è stato riscontrato che la videolaringoscopia si traduce in un tasso di successo più elevato, tempi di intubazione più brevi e una migliore visualizzazione della glottide. Tuttavia, il livello di raccomandazione era basso per l'uso di routine di un videolaringoscopio a causa dei limiti di una piccola dimensione del campione, del rischio moderato di errore e dell'elevata eterogeneità degli studi inclusi. La videolaringoscopia si è dimostrata efficace nella gestione primaria di una prevista difficoltà delle vie aeree, nonché uno strumento di salvataggio per i tentativi falliti. Uno dei motivi della preferenza per la videolaringoscopia potrebbe essere dovuto al fatto che bypassa le strutture faringee superiori e fornisce una visione superiore della glottide, il che può comportare meno lavoro per la visualizzazione. Si dovrebbe avere familiarità con altre apparecchiature aggiuntive disponibili per le vie aeree e utilizzare la tecnica o lo strumento con cui si è più a proprio agio per proteggere in sicurezza le vie aeree nei pazienti obesi.

Gran parte della letteratura sull'anestesia per i pazienti obesi si concentra sull'intubazione, ma pochi studi discutono i pericoli associati all'estubazione. Nella più recente Closed Claims Analysis, l'obesità è stato un fattore principale associato alle richieste di risarcimento associati all'estubazione o al risveglio. Ci sono alcuni accorgimenti che possono essere adottate per garantire condizioni ottimali per l'estubazione nel paziente obeso. Proprio come il posizionamento è fondamentale per l'intubazione, è anche fondamentale per l'estubazione. La stessa fisiopatologia che esisteva per l'intubazione probabilmente esiste ancora per l'estubazione. A meno che non esista una controindicazione, i pazienti devono essere posti

Da: anesthesia analgesia January 2021 • Volume 132 • Number 1

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

in "ramping position" anti-Trendelenburg di 25° per l'estubazione. Questa posizione sposta caudalmente il contenuto addominale e consente una migliore escursione diaframmatica e un migliore FRC. La riduzione della potenziale ostruzione dopo l'estubazione può essere ottenuta con una sonda nasale lubrificata e inserita con cura, in particolare per i pazienti con apnea ostruttiva del sonno (OSA) o per quelli in cui si è avuta difficoltà alla ventilazione con la maschera durante l'induzione.

Sebbene oltre lo scopo di questa revisione, nei pazienti con obesità si dovrebbe eseguire un'anestesia con risparmio di oppioidi utilizzando o integrando l'anestesia regionale quando possibile. I pazienti obesi, specialmente quelli con OSA o altre malattie cardiopolmonari, sono molto sensibili al blocco neuromuscolari residuo e occorre prestare particolare attenzione per garantire un adeguato recupero della funzione neuromuscolare prima dell'estubazione. I pazienti con OSA che fanno uso di dispositivi a pressione positiva delle vie aeree dovrebbero portare tali dispositivi il giorno dell'intervento chirurgico per la ventilazione non invasiva (NIV) dopo l'intervento. Dopo un'anestesia generale, i pazienti con OSA possono andare incontro ad ostruire nel primo periodo postoperatorio. L'estubazione con associazione diretta della NIV può aiutare prevenendo un ciclo di ostruzione, ipoventilazione, ritenzione di anidride carbonica e ulteriore sedazione che causa maggiore ostruzione. Gli studi hanno dimostrato che l'estubazione associata direttamente alla NIV migliora l'ossigenazione, riduce l'insufficienza respiratoria post-estubazione e diminuisce la necessità di reintubazione. Ciò può essere dovuto a una migliore rapporto ventilazione/perfusione e alla diminuzione dell'atelettasia nel gruppo CPAP.

Più di recente, la disponibilità della cannula nasale ad alto flusso (HFNC) offre diversi vantaggi rispetto alla NIV, tra cui facilità di applicazione, minor danno cutaneo e maggiore tollerabilità. Nei pazienti obesi, l'HFNC può migliorare la clearance mucociliare portando a una riduzione dell'intrappolamento dell'aria, migliorare la funzione delle piccole vie aeree e diminuire le resistenze delle vie aeree. È anche associato ad un aumento del volume di fine espirazione, una migliore ossigenazione, un miglioramento delle secrezioni e una riduzione dello sforzo muscolare inspiratorio. Studi hanno dimostrato che l'HFNC non è inferiore alla NIV per la prevenzione della reintubazione e l'insufficienza respiratoria post-estubazione. Pertanto, i pazienti obesi possono essere estubati e associati direttamente all'HFNC, il che può ridurre la necessità di un'escalation del supporto respiratorio rispetto alla tradizionale somministrazione di ossigeno e funge da alternativa meglio tollerata alla NIV.

Esistono molteplici strategie per l'intubazione e l'estubazione del paziente obeso. Da soli, nessuno di loro è lo "strumento magico", ma usati insieme hanno un effetto sinergico. Insieme a un anestetico intraoperatorio ponderato, queste tecniche possono essere utilizzate per ottimizzare l'assistenza che forniamo a questo gruppo di pazienti fisiologicamente vulnerabile.

RIEPILOGO

Il PoCUS gastrico è un nuovo strumento non invasivo per la valutazione del contenuto gastrico al letto del paziente, anche nei pazienti obesi. Questa modalità è convalidata e quando lo stato del digiuno non è chiaro, incluso il trauma, può aiutare nelle decisioni per una gestione sicura delle vie aeree.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

L'accuratezza della misurazione della NIBP utilizzando bracciali NIBP standard non è intercambiabile con le misurazioni invasive e questo problema è esacerbato con l'aumento del BMI. Siti alternativi, inclusi l'avambraccio e la parte inferiore della gamba, non forniscono soluzioni. Tuttavia, l'avambraccio può essere utilizzato quando non è possibile montare un bracciale NIBP sulla parte superiore del braccio. La decisione di utilizzare l'IBP dipende dalle circostanze individuali e dall'appropriata valutazione del rapporto rischio-beneficio nei pazienti obesi e super obesi.

La concentrazione minima inibente di antibiotici nel liquido interstiziale è un concetto importante per la profilassi antibiotica nei pazienti obesi che sono vulnerabili alle SSI. Assumendo un valore MIC più alto per un agente patogeno, una dose di 2 g di cefazolina richiede una somministrazione ripetuta dopo 2 ore, che potrebbe essere estesa a 4 ore per un valore MIC più basso. Per un BMI ≥ 50 kg/m², la dose di carico iniziale è di 3 g. Le chiare raccomandazioni sul dosaggio per la profilassi del TEV con EBPM nella chirurgia bariatrica e non bariatrica seguono principalmente le linee guida della società, ma richiedono ulteriori studi per un approccio uniformemente accettato. Mentre la vasopressina e la dobutamina possono essere dosate in base alla TBW, il dosaggio basato sul peso è meno chiaro per la noradrenalina, dove la dose totale sembra essere correlata ai risultati. L'intubazione e l'estubazione del paziente obeso rimangono una preoccupazione fondamentale per gli anestesisti. L'attenzione al corretto posizionamento, un'adeguata preossigenazione e l'uso dell'ossigenazione apnoica possono ottimizzare il paziente obeso per l'intubazione. L'estubazione può anche essere irta di complicanze, ma ciò può essere mitigato con il corretto posizionamento, la prevenzione dell'ostruzione delle vie aeree superiori e la considerazione dell'estubazione associata direttamente alla NIV (ad esempio, CPAP) o HFNC.