

ANESTESIA E RIANIMAZIONE

Avviso: il presente materiale è prodotto sulla base delle dispense degli studenti, per cui non si può considerare niente di più che un ausilio parziale allo studio, in nessun caso sostitutivo delle lezioni e del libro di testo.

Si invita a segnalare errori e inesattezze ai riferimenti email sopra citati.

Hackmed non è in nessun caso responsabile delle conseguenze di qualsiasi utilizzo venga fatto del presente file da parte di chiunque.

Quest'opera è stata rilasciata sotto la licenza Creative Commons Attribuzione-Non commerciale-Non opere derivate 2.5 Italia. Per leggere una copia della licenza visita il sito web

*<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/it/> o
spedisci una lettera a Creative Commons, 171
Second Street, Suite 300, San Francisco, California,
94105, USA.*

Programma: www.anestesia.it

Testo: Novelli; Safar (rianimazione cardiopolmonare)

PRINCIPI DI RIANIMAZIONE CARDIOPOLMONARE (RCP)

Il medico che si trova a confronto con un arresto cardiocircolatorio prima bestemmia, poi dice: “chiamate un medico!”

La causa terminale di morte è sempre e comunque la carenza di ossigeno, alla quale si arriva per molteplici strade.

Cenni storici

I primi tentativi di rianimazione risalgono al rinascimento, tramite la percussione del soggetto con mazze di ortiche. Di sicuro per la sincope da ipertono vagale qualcosa potevano fare.

Successivamente gli annegati venivano fatti rollare intorno ad una botte per comprimere il torace (qualche successo lo aveva).

Oppure si stringeva attorno al torace del malcapitato un lenzuolo, con il quale si effettuava la compressione sul torace.

- 1732: insufflazione per via rettale di fumo di tabacco per stimolare la ripresa della respirazione
- 1858: trazione della lingua: importante effetto della atonia muscolare diffusa sulla muscolatura della lingua, che si ripiega sulla epiglottide ostruendo le vie aeree in decubito supino (caduta della lingua). Questa è la primissima manovra di RCP. Il medico Laborde nel 1858 inventò questa tecnica arrotolando la lingua dei pazienti da rianimare attorno al proprio bastone (!)
- 1858: Silvester, collega dell'altro macellaio, inventò la tecnica di RCP per espellere l'acqua dal torace degli annegati attraverso il movimento delle braccia.
- 1918: durante la pandemia influenzale tentativo principale di rianimazione era l'insufflazione rettale di caffè e fumo di tabacco
- 1961: Kouwenhoven esegue la prima defibrillazione elettrica; questo medico può essere considerato il fondatore dell'era moderna della rianimazione cardiorespiratoria, sintetizzata nella frase: “Tutto ciò che è necessario sono due mani”
- 1963: Negovsky, Rosomoff, Safar inventano l'ABC della rianimazione cardiopolmonare (ABC-CPR), pubblicato per la prima volta sulla rivista JAMA.

LA MORTE IMPROVVISA

È un evento naturale (cioè non violento), che avviene in maniera imprevista o comunque inaspettata in un lasso di tempo breve tra l'insorgenza dei sintomi/segni premonitori e il decesso. Il criterio temporale ha subito molteplici variazioni negli ultimi anni e attualmente si preferisce limitarlo a 1 h. ovviamente i valori fissati risentono dell'approccio al problema: per il medico ospedaliero la MI è quella che si verifica entro pochissimi minuti, per l'epidemiologo 24 o + h (tempo che include anche le morti nel sonno).

Negli USA, paese notoriamente abitato da grassoni senza cervello, nei soggetti di età inferiore a 30 anni la MI è responsabile del 30% delle morti non traumatiche. Pure in Italia però non scherziamo, visto che le malattie cardiovascolari causano il 45% di tutti i decessi.

2/3 delle MI avvengono in ambiente extra-ospedaliero, con un netto picco di incidenza nelle prime ore del mattino (6-9). Nel 57% dei casi la MI costituisce il primo e purtroppo spesso anche l'ultimo segno di una patologia coronarica misconosciuta.

Eziologia

La MI riconosce due gruppi di cause:

1. **cardiache** (90%): in 2/3 dei casi sussiste una cardiopatia ischemica con coronaropatia documentabile; nel rimanente 33% dei casi invece è ascrivibile a:
 - c.p. congenite
 - valvulopatie acquisite
 - miocardiopatie ostruttive e non, miocarditi, malattie degenerative, tumori cardiaci primitivi (fitti come le mosche bianche...)

- cardiopatia ipertensiva
- aritmie e disturbi della conduzione atrioventricolare (WPW sindrome, sindrome ereditaria del QT lungo)
- malattie del pericardio e dei grossi vasi, come tamponamento pericardico, dissezione aortica, embolia polmonare, rottura di aneurisma, occlusione acuta di bypass
- 2. **non cardiache** (10%): comprende cause neurologiche come ictus, SME, tumori cerebrali con impegno del tronco encefalo, ESA, oppure cause respiratorie (ostruzione acuta delle vie aeree, pneumotorace iperteso, stato di male asmatico), metaboliche ecc...

ultimum movens è comunque sempre un'aritmia ipo- o ipercinetica: in una casistica di pazienti deceduti mentre erano sottoposti a un esame Holter nelle 24 h, la morte era attribuibile nel 50% dei casi a una TV degenerata in FV, nel 10% a una FV insorta ab initio e nel 20% a una torsione di punta (una forma di TV da tracciato ECG assai caratteristico).

Fattori di rischio

- Ipertensione arteriosa: se di grado moderato-severo (>160/95 mmHg) ↑ di due volte il rischio in gruppi di popolazioni pari età, forse per l'induzione di ipertrofia cardiaca che si associa a disturbi della conduzione intraventricolare e all'insorgenza di aritmie.
- FC elevata
- Fumo (oltre all'azione aterogena ne ha anche una pro-arritmogena): rischio dose-dipendente (effetto di tipo deterministico)
- Sovrappeso e obesità (correlate con malattia coronarica e scompenso cardiaco)
- Stress e personalità iperattivo-competitiva
- Uso di diuretici tiazidici (sospettati di essere pro-arritmogeni)
- Diabete mellito e dislipidemie

Condizioni di rischio di alto valore predittivo sono invece le aritmie di origine ventricolare, disturbi della conduzione intraventricolare, ipertrofia ventricolare sinistra, presenza di cicatrice da pregresso IMA, aneurisma ventricolare, ↑ dei diametri cardiaci, SCC, coronaropatia e bassa frazione di eiezione (<40%); molte di queste sono condizioni che favoriscono uno dei meccanismi con cui si producono le aritmie.

Sintomi premonitori di MI

Nei pazienti con storia di coronaropatia ben documentata sembra verificarsi nel 40% di essi, nelle due settimane precedenti l'evento, un'accentuazione della sintomatologia che rimane comunque aspecifica (astenia, dispnea, agitazione, insonnia, precordialgie). Nelle ore immediate che hanno preceduto il decesso è stata dimostrata la presenza di FA ad alta frequenza di conduzione o una TSV, la comparsa o l'aumento di contrazioni premature ventricolari, oppure, nei pochi casi con ritmo sinusale, un ↑ della FC.

Nel 20% dei casi invece la MI è determinata da una bradiaritmia, come BAV di 3° grado e depressioni del nodo SA. E' il caso di pazienti portatori di gravi cardiopatie in fase terminale.

Fattori precipitanti possono essere un lutto, uno stress emotivo o fisico troppo intenso, e altre condizioni legate a squilibri tra tono OS e PS sul cuore.

L'arresto cardiaco

È l'evento improvviso, inatteso e rapido che, in assenza di manovre rianimatorie, e talvolta indipendentemente dalle stesse, viene denominato MI.

Viene indifferentemente denominato anche arresto cardio-circolatorio o cardio-respiratorio, poiché la cessazione del respiro si verifica quasi simultaneamente a quella del battito cardiaco, mentre la condizione in cui c'è primitivamente la cessazione brusca del respiro l'attività cardiaca prosegue per qualche minuto e pertanto si dovrebbe parlare più propriamente di arresto respiratorio.

Un arresto cardiaco si può manifestare sotto-forma di:

- FV

- TV: complessi QRS larghi e talvolta irregolari, con frequenza tra 100 e 250 bpm; deve essere considerata come arresto quando non c'è polso carotideo valido
- Asistolia: assenza totale di complessi e delle fini oscillazioni presenti nella FV
- Attività elettrica senza polso (dissociazione elettromeccanica): complessi QRS larghi e rari, non accompagnati da contrazione meccanica

Quando si verifica un arresto cardiaco cessa in pochissimi istanti anche la respirazione, si arresta il flusso cerebrale e il soggetto perde conoscenza entro 10" e cade al suolo a causa dell'ipotonia muscolare. La cute assume un colorito pallido-cinereo, le pupille diventano midriatiche. Occasionalmente l'arresto respiratorio è preceduto dal gasping (movimenti respiratori scoordinati, protrusione della lingua, innalzamento della mandibola) e da crisi comiziali epifenomeno della sofferenza cerebrale anossica.

In ogni caso la triade dirimente che permette la diagnosi di arresto cardiaco è:

1. **assenza di polsi carotidei** (NB: l'assenza di polsi periferici non è invece considerata risolutiva perché vi sono condizioni di shock con perdita di coscienza dovuti a ipovolemia in cui la vasocostrizione periferica e la tachicardia marcata possono rendere molto difficile la palpazione di un polso periferico come il radiale, mentre il circolo carotideo, essendo uno di quelli privilegiati, non è mai oggetto a vasocostrizione e pertanto rimane sempre ben palpabile la palpazione del polso carotideo rappresenta quindi il segno più attendibile: questo perché la vasocostrizione periferica e splancica convoglia la maggiore quantità possibile di sangue al cervello e il polso rimane palpabile anche con bassissima PAS (assenza dei polsi periferici).

La carotide si palpa con 3 dita piatte, medialmente al margine del muscolo sterno-cleido-mastoideo, a livello dell'angolo della mandibola. È l'unico segno di certezza di arresto cardiaco.

2. **assenza di respiro**
3. **assenza di risposta verbale e agli stimoli**

Aspetti aspecifici presenti in corso di arresto cardiaco:

- perdita di coscienza entro 15": può dipendere da molte altre cause come sincope, stress ecc...
- assenza di polso periferico: può dipendere anche da forte ipotermia; la sua ricerca anzi comporta perdita inutile di tempo prezioso
- facies cadaverica: cianosi di labbra, lobi auricolari, letto ungueale
- arresto respiratorio (GASPING): può anticipare nel caso di ostruzione delle vie aeree, l'arresto cardiocircolatorio
- ipotonia muscolare: accompagna sempre l'evento, con caduta a terra del soggetto
- assenza battito cardiaco: può essere difficile da percepire in caso di tachiaritmie con conservazione di un minimo di funzione circolatoria
- midriasi: dilatazione estrema che si può riscontrare in alcune intossicazioni; è utile per la verifica di efficacia delle manovre rianimatorie; se la midriasi regredisce è un segno di riperfusionne cerebrale

TRATTAMENTO DELL'ARRESTO CARDIACO

BASIC LIFE SUPPORT (ABC DELLA RIANIMAZIONE)

ABC: insieme di manovre iniziali per mantenere in vita e ripristinare l'attività cardiaca quando essa sia cessata in maniera *inspiegata, improvvisa, imprevista*. In tutti gli altri casi l'intervento di rianimazione servirebbe solo a procrastinare la morte e costituirebbe accanimento terapeutico, aggravando le sofferenze dell'individuo in nome della sacralità della vita.

La permanenza di un paziente in un reparto di rianimazione costa mediamente 900 € mensili e siccome le risorse sanitarie non sono infinite, anzi sono proprio finite, uno affetto da sindrome apallica, senza possibilità di risveglio sottrae risorse preziose per altri pazienti.

Airways

Breathness

Circulation

—————→ fino a questomomento non c'è diagnosi(emergenza)

Defibrillation Drugs

ECG

Function(vital)

ABC (o BLS: Basic Life Support): Airways, Breathing, Circulation

DEF (o ALS: Advanced Life Support): Drugs, Electrocardiography, Fibrillation

GHI (o SLF: Sustained Life Support): Gauging, Human mentation, Intensive care

Il tempo di sopravvivenza cerebrale senza ossigeno e senza danni è in conclusione di un paio di minuti: nell'anziano il tempo aumenta, nel neonato diminuisce notevolmente.

La prima fase della rianimazione è quindi una serie di manovre per ripristinare la funzione cardiocircolatoria, la seconda fase serve a stabilizzare il paziente e le sue funzioni vitali. Dopo la rianimazione il paziente va obbligatoriamente in terapia intensiva: dalla lettera D in poi è indispensabile disporre di strumenti rianimatori, e da qui in poi è terapia intensiva di specifica competenza degli anestesisti.

L'ABC invece può e dovrebbe saper essere eseguito da tutti e in qualsiasi circostanza.

La RCP in ambito extraospedaliero

Catena di sopravvivenza:

1. Costatare la situazione
2. Attivazione dei soccorsi (118. L'ABC non seguita dalla DEF non serve a niente; non è tempo perso!)
3. dare informazioni precise sul luogo e sul numero e gravità dei feriti
4. Manovre rianimatorie ABC in attesa dei soccorsi
5. Defibrillazione elettrica
6. E, F (cure avanzate)

Sarebbe auspicabile instaurare corsi di alto livello per comuni cittadini e renderli obbligatori per molte categorie di persone allo scopo di rendere efficiente il primissimo intervento.

I corsi potrebbero avvalersi oltre che di lezioni teoriche, della visione di filmati e pratica su manichini con sensori che forniscono indicazioni su come modulare l'entità degli sforzi eseguiti.

C'è una relazione esponenziale inversa fra tasso di sopravvivenza e precocità dell'intervento di rianimazione, con un massimo del 60% di sopravvivenza con tempo di rianimazione di inferiore al minuto.

Alcune circostanze modificano questo tempo in maniera rilevante; prima fra queste **l'ipotermia**, che aumenta il tempo di sopravvivenza all'insulto anossico (casi clamorosi in letteratura con sopravvivenze fino a 27 minuti in acqua gelida).

L'opposto capita ad alte temperature ambientali.

Un soggetto freddo in arresto cardiaco deve essere contemporaneamente alle manovre rianimatorie riscaldato fino a T corporea normale prima di dichiarare la non rianimabilità.

L'annegamento è sempre un fattore di raffreddamento anche quando l'acqua è calda (25°C); ogni annegato è sempre un soggetto ipotermico.

Airway Obstruction

L'ostruzione prolungata provoca anche arresto cardiaco dopo un certo lasso di tempo, ma può anche essere un evento a sé. In genere l'ostruzione meccanica più frequente è quella del lattante che infila oggetti in bocca.

La situazione iniziale è banale, ma può evolvere rapidamente in maniera drammatica.

Ostruzione meccanica

→ Il primo intervento da eseguire è la **percussione (stump) interscapolare** in ortostatismo. Il riflesso della tosse si attiva automaticamente, ma alla lunga questo riflesso, richiedendo l'inspirazione fra un colpo di tosse e l'altro provoca l'aspirazione maggiore del corpo estraneo.

Tecnica: colpo secco **singolo**, eventualmente ripetuto, dal basso verso l'alto con le eminenze tenar ed ipotenar in sede infrascapolare. In quel punto la gabbia toracica è più ampia e si crea una depressione che può facilitare l'espulsione del corpo estraneo.

Se il soggetto perde coscienza si può fare in posizione declive in decubito laterale

Nel neonato si esegue ponendolo in posizione supina e declive e dando un piccolo colpo stando attenti a non fargli battere una craniata per terra.

Nell'adulto si fa un posizione di sicurezza (sdraiato di fianco, con arto inferiore del lato opposto al decubito flesso).

→ **Manovra di Heimlich**: il soccorritore è alle spalle, stringe le mani nell'incavo dei margini costali subito sotto il diaframma, ed esercita una compressione brusca. Effetto: aumenta la pressione addominale e di conseguenza quella diaframmatica, creando una forza che spinge all'esterno il corpo estraneo. Controindicata dopo i pasti per la possibilità di provocare un rigurgito del contenuto gastrico che può occupare le vie aeree, va utilizzata in seconda istanza se non funziona il colpo scapolare.

Se il paziente ha già perso conoscenza lo si posiziona supino e ci si mette a cavalcioni sopra, ponendo le mani sul centro dell'addome, appena sopra all'aia ombelicale e applicando un rapido movimento longitudinale verso l'alto in maniera da ↑ la pressione addominale e far risalire rapidamente il diaframma.

Airways

Anche in assenza di corpi estranei un paziente incosciente presenta la totale abolizione dei riflessi.

In ambiente extra-ospedaliero, x la mancanza di qualsiasi tipo di strumento si cerca di ottenere la pervietà delle vie aeree mediante:

- iperestensione della testa: serve a contrastare lo scivolamento indietro della lingua dovuto all'ipotonìa muscolare e alla forza di gravità, operando una trazione sulle strutture mucose-muscolari; serve anche a sollevare l'epiglottide dall'aditus ad laringem la manovra si compie con una trazione effettuata dalle dita poste sotto il mento oppure dietro al collo, accompagnata dall'azione della mano posta sulla fronte
- dislocazione anteriore della mandibola: in presenza di ostruzione nasale può essere necessario aprire la bocca del paziente per consentire il flusso d'aria; la sublussazione permette di aprire la bocca senza far venir meno la trazione esercitata sulle strutture dal collo mediante l'iperestensione del capo
- dislocazione osso joide
- toeletta del cavo orale: materiali liquidi possono essere drenati per gravità piegando il capo della vittima su un fianco, mentre corpi solidi vanno con il dito indice a uncino

La bocca del soggetto è generalmente aperta per via dell'ipotonìa muscolare, ma se è chiusa, la si apre con la manovra delle dita incrociate (indice e pollice).

Con il soccorritore posto di spalle può anche apprezzare l'eventuale ricomparsa del polso carotideo.

In ambiente protetto vi sono invece di solito alcuni semplici presidi che facilitano le manovre della BLS:

- **cannula orofaringea** (di Guedel o tubo di Mayo) ha una forma approssimativamente a punto interrogativo e serve a sollevare la base della lingua e a evitare parzialmente l'ostruzione all'aditus; inoltre permette la ventilazione e l'aspirazione con sondino. La lunghezza ottimale è quella che va dalla bocca al lobo auricolare. Va inserita con la curvatura opposta a quella naturale anatomica, indi ruotata e spinta fino in orofaringe. L'aria non si disperde e arriva direttamente all'aditus ad laringem
- **aspiratore**: utile per drenare corpi estranei liquidi
- **cannula di Safar**: è come quella di Guedel ma raddoppiata, con un "gonnellino" che serve a chiudere la bocca; utile per soccorritori schizzinosi che non vogliono rischiare di piersi la bocca di vomito. Serve + seriamente anche per cautelarsi dalla trasmissione di malattie infettive; la cannula va tenuta ferma con le mani che contemporaneamente chiudono il naso. Se la manovra è corretta controllare visivamente l'espansione del torace

Breathing

Dopo aver ristabilito in qualche modo la pervietà delle vie aeree, occorre verificare se il paziente ha ripreso a ventilare (lo si fa ponendo l'orecchio vicino alla bocca del soggetto e cercando di percepire il calore dell'aria espirata e osservando contemporaneamente se la gabbia toracica si muove

- **Bocca-bocca**: soccorritore di lato, mano che pinza le narici e l'altra che tiene aperta la mandibola; nel sospetto di un trauma del rachide cervicale (con il casco ancora più probabile) attenzione a non effettuare movimenti di lateralità e di torsione del collo: la mano che regge il collo deve

immobilizzarlo in posizione fissa, a mo' di tutore; la bocca del soccorritore deve essere quanto più possibile aderente a quella del paziente per evitare che l'aria fuoriesca

- Bocca-naso: come la precedente, applicata in casi in cui non si riesce a ottenere un buon contatto con la bocca del paziente
- Kiss of life: membrana di plastica perforata al centro con becco di flauto
- Cannula orofaringea
- Bocca maschera

La P parziale di Ossigeno dell'aria espirata è circa 15-17%, non molto inferiore a quella dell'aria atmosferica (21%), quindi è sufficiente alla sopravvivenza del SNC (si possono ottenere valori di PO₂ > 75 mmHg e una saturazione emoglobinica > 90%). Ciò non toglie che, non appena possibile è opportuno ventilare il paziente con O₂ al 100%: in questo modo anche con difetti del rapporto V/P è garantita la + alta saturazione emoglobinica possibile.

Indipendentemente dal metodo adoperato, l'insufflazione deve essere *lenta*, circa 1,5", in modo da generare un pressione di picco protratta per far arrivare l'aria fin nei bricchioli di piccolo calibro, dove è > lo scambio gassoso. Se l'insufflazione è troppo rapida, l'alta pressione di picco apre lo sfintere esofageo e può causare distensione gastrica e rigurgito, specie se le vie aeree sono parzialmente ostruite. È possibile impedire ciò con la *manovra di Sellick* (schiacciamento della cartilagine cricoide con 2 dita, per chiudere il 3° superiore dell'esofago).

Il ritmo di insufflazione dovrebbe corrispondere a quello di respirazione normale (10-12/min).

Un sistema di ventilazione diffuso è la **maschera con pallone autoespansibile di Ambu**, dotato di due valvole unidirezionali che permette l'autoriempimento con aria atmosferica, di un tubo flessibile e di una maschera, che deve aderire bene al volto, per cui è necessario schiacciarla sul viso con una mano (senza provocare la flessione del collo). La mano poggia con l'indice e il pollice sulla maschera (dandole un po' di "falso"), mentre le restanti dita sul ramo e sul collo della mandibola (tirandola in alto – il cervello deve impartire 2 ordini opposti alle 5 dita della mano). Quando la mano si è stancata si usa l'altra... se ci sono spifferi si aggiusta il tiro.

Il vantaggio è che consente di fornire al paziente una miscela respiratoria arricchita di O₂, fino ad arrivare, con l'uso di un reservoir, al 100%. Lo svantaggio è che è piuttosto laboriosa, soprattutto se deve essere sublussata la mandibola e deve essere eseguita da personale esperto.

L'insufflazione d'aria deve essere lenta, affinché il delta pressorio permanga per un tempo sufficiente a spingere l'aria fino a livello delle piccole vie aeree.

In anestesia e rianimazione c'è il vantaggio che si ha un riscontro in tempo reale delle azioni intraprese: se si distende il globo gastrico anziché il torace la manovra non è efficace (ostruzione delle vie aeree?).

Intubazione endotracheale (laringoscopia diretta)

Metodica che garantisce la perfetta ventilazione alveolare e, se effettuata precocemente, una maggiore probabilità di successo delle successive manovre rianimatorie.

Il paziente deve essere sdraiato, supino e con un cuscino sotto la testa (NB: il contrario di come deve essere per disostruire le vie aeree): questo perché c'è la **necessità di allineare 3 assi**:

- ✓ orale (per lo più verticale)
- ✓ faringeo
- ✓ laringeo

mettendo un cuscino sotto la testa, l'asse faringeo sale e va quasi a coincidere con quello laringeo (asse laringo-faringeo). Per allineare anche l'asse orale serve uno strumento come il laringoscopio, fatto a forma di zappa (e spesso usato come tale...) con lama curva: dopo che l'operatore (posto alle spalle del paziente) ha inserito la punta a livello dell'epiglottide, si esercita una trazione verso il manico dello strumento, lungo il suo asse maggiore.

Si può effettuare anche un'intubazione con accesso nasale (attraverso la pinza di Magill, che guida attraverso la bocca il tubo fino all'aditus ad laringem).

Il laringoscopio va impugnato per il manico, ma non all'estremità, altrimenti cambia il tipo di leva e si perde la possibilità di compiere movimenti fini: il peso dello strumento infatti è spostato a livello del manico, che contiene anche le batterie per la luce presente sulla lama.

Il maggior ostacolo è costituito dalla lingua: schiacciandola verso il pavimento della bocca, in posizione centrale, essa deborda dai lati e ostruisce la visuale: per questo la lama va introdotta di lato (solitamente a DX) e la lingua spostata a SX: in questo modo diviene visibile l'epiglottide: si posiziona la punta della lama anteriormente ad essa e si esercita una trazione verso l'alto: non si deve assolutamente fare leva sull'arcata dentale superiore.

Una volta inserito il tubo si gonfia l'estremità per bloccarlo e si ventila auscultando i polmoni: se il MVF proviene da un solo polmone occorre ritirare leggermente il tubo.

Di fronte a un bambino il cuscino va posizionato sotto la schiena, in posizione interscapolare.

Compressione cricoesofagea bimanuale

C (CIRCULATION)

Dopo aver valutato come descritto l'assenza del polso carotideo bilateralmente, va iniziata al + presto l'assistenza al circolo.

⇒ l'unico intervento prioritario rispetto all'inizio di un massaggio cardiaco nell'ambito del supporto circolatorio è il controllo di emorragie esterne, che può essere ottenuto comprimendo il vaso lesa o applicando un laccio emostatico alla radice dell'arto (se i soccorritori sono uno o due), anche se in questo modo si ↓ il ritorno venoso.

1. massaggio cardiaco esterno

Il massaggio cardiaco esterno può produrre un picco di PAS di 100 mmHg e una PAD di soli 10 mmHg: ciò assicura una perfusione sistemica del 25% e una perfusione coronarica di solo il 5%.

Questo perché la fase di riempimento diastolica è affidata alla sola elasticità della parete toracica: con l'applicazione di un disco aderente, appiccicato con silicone, si può l'escursione della parete stessa e il RV e quindi il riempimento diastolico.

Fondamentale identificare il punto in cui applicare la forza da trasmettere alle camere cardiache, ma ancor di più porre il paziente sopra una superficie rigida, altrimenti si ottiene solo di sollecitare le molle del letto. Indicativamente il punto è a livello dello sterno, ma non troppo in alto altrimenti si rompe lo sterno e nemmeno troppo in basso altrimenti si perfora lo stomaco: + o - 3 dita superiormente all'apofisi xifoide.

Tecnica: si appoggia l'eminanza tenar e ipotenar della mano (non tutta la superficie altrimenti si rischia di disarticolare le articolazioni condrocostali, o addirittura di romperle, evenienza tutt'altro che rara, lacerando la pleura, il polmone e facendo tutta una serie di danni); il soccorritore si pone lateralmente alla vittima, a braccia tese ed esercita forza solo sulle articolazioni dell'anca e della spalla, lasciandosi cadere di peso per esercitare la forza compressiva: in questo modo si prolunga nettamente il tempo di resistenza del soccorritore nell'effettuazione della manovra. Indicativamente la parete toracica dovrebbe cedere di 5 cm verso il basso. La frequenza deve essere di almeno 80-100 pulsazione, poiché la gittata sistolica artificiale è molto più bassa e solo con questa frequenza si riesce a mantenere una gittata di 1,5-2 l/min, comunque criticamente bassa nonostante la vasocostrizione dei distretti non nobili. Durante la CPR inoltre la gittata tende ulteriormente a ↓, probabilmente x una tendenza alla trasudazione di liquido ed emoconcentrazione e per la perdita del tono vasale. Contemporaneamente ↓ anche la pressione di perfusione coronarica (CPP; PAS-Patrio dx) che è il principale predittore della ripresa da un arresto cardiaco.

Sotto il punto di applicazione si trova precisamente il ventricolo DX. In realtà la circolazione ematica non si ripristina per lo schiacciamento delle camere cardiache tra lo sterno e il rachide, tant'è che il massaggio avrebbe effetto anche se la forza fosse applicata lateralmente, ma non si fa così perché si causerebbero fratture costali

Teoria della pompa toracica: qualsiasi pressione applicata sul torace (da qualunque punto purchè in grado di ↑ la pressione intratoracica) viene trasmessa a tutte le strutture elastiche contenute in essa; la sistole artificiale avviene grazie alla presenza delle valvole che consentono il movimento unidirezionale del sangue,

la diastole perché in fase di rilasciamento il torace tende a tornare alla posizione originaria e si produce una ↓ della pressione intratoracica. Per questo stanno prendendo piede tecniche che prevedono la ventilazione artificiale contemporaneamente al massaggio, per ↑ in entrambi i modi la P toracica.

Se il soccorritore è da solo esegue in maniera alternata 2 ventilazioni e 15 compressioni toraciche, per ripetere i valori fisiologici (70 battiti al minuto e 15 atti respiratori/min). Se i soccorritori sono 2: 5 compressioni e 1 ventilazione, alternandosi dopo un po' (perché effettuare le compressioni è molto più faticoso). In questo caso non sembra obbligatorio che i soccorritori eseguano le operazioni in maniera alternata, ma per non fare casino e perdere il conto è meglio non farle in simultanea

2. massaggio cardiaco interno:

Indicato se la CPR esterna è inefficace, se ci sono anomalie di struttura della gabbia toracica, trauma toracico da schiacciamento. Più realmente è praticabile solo in sala operatoria, in condizioni di sterilità, in corso di interventi di cardiocirurgia con cavità toracica già esposta; se è proprio necessario si deve effettuare la toracotomia d'urgenza, incidendo a livello del IV – V spazio intercostale, a 2,5 cm dalla linea marginosternale, per non lacerare l'arteria mammaria interna (che ovviamente non sanguina finché non riparte il cuore... ☺). Produce una CPP > del massaggio esterno ma espone a complicanze infettive notevoli

3. tecniche alternative

- ✓ MAST: pantaloni gonfiabili in dotazione all'esercito, che hanno lo scopo di spremere il sangue dagli arti inferiori e dal circolo splancnico, centralizzando il circolo
- ✓ Compressioni toraciche e ventilazioni simultanee: probabilmente efficaci nell'↑ la portata cardiaca ma c'è il rischio di barotrauma; inoltre producono un ↑ del flusso cerebrale ma una ↓ di quello carotideo e in alcuni studi si è dimostrata perfino meno efficace delle tecniche tradizionali
- ✓ Fasciatura addominale – Vest CPR: sprema il sangue dagli organi addominali rendendo disponibile una > quota di sangue per gli organi nobili; anche qui la sopravvivenza non è significativamente >
- ✓ Active Compression-Decompression (ACR): nasce dal tentativo effettuato dai familiari di un cardiopatico di rianimarlo con uno sturalavandini aderente al torace; il razionale di questa metodica, fatta con un dispositivo analogo ma + “professionale” è ↑ il riempimento diastolico e così anche la CPP; i primi dati sull'efficacia sul piano emodinamico sono confortanti
- ✓ Compressioni toraciche e addominali alternate, per ↑ il precarico con sangue proveniente da organi non vitali
- ✓ VEST: giubbotto pneumatico a compressione ritmica, buoni risultati sugli animali

CCPR (Cough CPR): ha + che altro interesse storico, nascendo dall'osservazione di un paziente andato incontro a FV durante una coronarografia. Tossendo volontariamente il paziente riuscì a mantenersi cosciente fino alla defibrillazione. Non è tuttavia consigliabile come manovra rianimatoria perché sarebbe praticabile solo in pazienti ancora coscienti e la capacità si esaurisce nel giro di 1' per l'affaticamento dei muscoli intercostali e per il calo critico della gittata cardiaca.

Bypass cardiopolmonare: impiego di un circuito di ossigenazione extracorporea supportato da una pompa analoghi a quelli usati in cardiocirurgia. Metodica di scelta nei pazienti ipotermici perché permette di riscaldarli rapidamente ma disponibile solo nei grandi centri. Esiste per la verità anche un dispositivo portatile composto da un ossigenatore a membrana e una pompa a batteria ma richiede comunque l'incannulamento di 2 grossi vasi, uno arterioso e uno venoso da parte di un'equipe specializzata mentre 2 soccorritori eseguono una CPR classica.

Efficace è efficace ma dove trovate tutta questa efficienza? Manco se vi sentite male in Svizzera... ☺

Pugno precordiale(cheststump)

In pochissimi casi di TV sostenuta e ancor + raramente di FV un pugno dato a livello del terzo inferiore dello sterno può ripristinare un ritmo sinusale; questo però avviene solo nel 11-25% dei casi, negli altri si causa addirittura un'asistolia o una PEA. Pertanto è consigliabile solo nella FV e nella TV SENZA polso se il

defibrillatore non è immediatamente disponibile essendo in assenza di strumenti terapeutici, eseguibile da chiunque.

Si lascia cadere il pugno con una forza vivace ma non esagerata a livello della linea mediosternale, da un'altezza di 25 cm circa. Può convertire, se eseguito precocemente una FV o una tachicardia ventricolare sostenuta (evento che normalmente precede la FV) in un ritmo sinusale. Il pugno deve essere singolo: se non funziona la prima volta è inutile tentare di nuovo.

In caso di episodio sincopale il pugno può attivare contrazioni cardiache spontanee controbilanciando l'eccessivo tono vagale responsabile della sincope. In questo caso è utile ripetere il pugno.

→Su miocardio anossico la procedura è assolutamente inefficace.

Complicanze da CPR:

- ✓ disarticolazioni sterno-costali
- ✓ fratture
- ✓ volet toracico
- ✓ lacerazioni aorta/arteria polmonare
- ✓ rottura gastrica
- ✓ embolia grassosa
- ✓ lacerazione glissoniana ed ematoma epatico
- ✓ rottura milza (rara ma possibile)

da ventilazione

- ✓ pneumotorace – pneumomediastino - pneumoperitoneo
- ✓ enfisema SC
- ✓ lacerazione mucosa gastrica
- ✓ perforazione esofago e anche colon (!)

ADVANCED LIFE SUPPORT

Fase eseguita in centri ospedalieri attrezzati, che prevedono l'impiego di apparecchiature di non comune disponibilità.

Cardioversione elettrica

Si effettua in corso di tachiaritmia sopraventricolare (soprattutto FA e flutter).

Va eseguita da personale medico esperto che deve valutare l'opportunità o meno.

Dopo aver appoggiato le piastre, l'apparecchio calcola automaticamente l'impedenza della gabbia toracica.

Occorre attivare la sincronizzazione sull'onda R (Sincro: ON) altrimenti, se si applica la scarica durante la fase finale della ripolarizzazione (fase discendente dell'onda T) si rischia di causare una FV aggiungendo casino al casino.

D (DEFIBRILLATION)

Viene applicata in caso di FV ma anche di altre aritmie emodinamicamente instabili, cioè che non permettono una perfusione cerebrale adeguata. La stabilità emodinamica si valuta con la palpazione del polso arterioso periferico.

→Non esiste la possibilità di cardiovertire farmacologicamente una FV.

Caratteri della fibrillazione ventricolare (FV): assenza complessi QRS, sostituiti da complessi irregolari, senza onda P né onda T. Ne esistono 2 tipi: a maglie larghe e a maglie fini; generalmente il primo tipo tende a trasformarsi nel secondo.

La FV consiste nell'attivazione scoordinata e asincrona dei miociti, che non sviluppano così una forza elettromeccanica efficace ma solo contrazioni "vermicolari".

La FV si verifica più frequentemente per un meccanismo di rientro (→ vedi). Quando un fronte d'onda di depolarizzazione colpisce un'area di miocardio in fase di ripolarizzazione (fenomeno "R su T" all'ECG) si produce un nuovo fronte d'onda che raggiunge altre aree di miocardio.

Il rientro si verifica perché c'è un rallentamento della conduzione intraventricolare, come si verifica in un'area ischemica.

Fatta la diagnosi di FV si procede alla terapia, che consiste esclusivamente nella cardioversione elettrica: la scarica di corrente artificiale serve a resettare i miociti depolarizzandoli e riportarli tutti nello stesso stato di eccitazione. In questo modo si genera una contrazione efficace.

La defibrillazione deve essere attuata quanto più precocemente possibile: dopo 4' le possibilità di successo ↓ nettamente per l'instaurarsi di fattori di resistenza.

Defibrillatore

- ✓ Alimentazione: i primi modelli erano a corrente continua, oggi sono a corrente alternata
- ✓ Oscilloscopio: registrazione da elettrodi posti sulle piastre dell'attività elettrica
- ✓ Piastre
- ✓ Pulsante on-off
- ✓ Selettore di energia: si comincia con carica a 200 J e se non si ha successo si ripete la scarica poi si carica a 360 (valore max)
- ✓ Pulsante di carica (posto sull'apparecchio) e di scarica (sulle piastre)
- ✓ Selettore di sincronizzazione: se inserito serve a sincronizzare la scarica sull'onda R come si fa nella cardioversione per non generare un'aritmia da "R su T"; se si vuole defibrillare va disinserito altrimenti l'apparecchio non scarica perché non registra onde R

Le piastre vanno appoggiate a livello dell'apice e del margine sternale DX (posizione antero-apicale), su cute asciutta, dopo aver applicato un po' di gel per ↑ la conducibilità elettrica e dopo aver sospeso la CPR. La pressione da applicare sulle piastre è di circa 10 Kg. Una seconda possibilità, in caso di insuccesso, è porre le piastre a livello dell'apice e della scapola SX, con paziente in decubito laterale (posizione postero-apicale). La defibrillazione ha > possibilità di successo se eseguita su soggetti obesi, perché il grasso corporeo è un buon conduttore di elettricità. Inoltre, pur mantenendo invariata l'energia, la corrente generata ↑ dopo alcuni tentativi, perché ↓ l'impedenza transtoracica.

> è la ddp di scarica, > sono le possibilità di causare ustioni.

Fattori di resistenza alla defibrillazione:

- ✓ **acidosi** → bicarbonato
- ✓ **ipossia** → iperventilazione
- ✓ **FV a onde fini** → dopo esecuzione di una CPR, iniezione di epinefrina intratracheale, seguita da ventilazione in modo da farla arrivare fino agli alveoli; deve essere fatta prima del secondo tentativo di defibrillazione, che ha > successo se eseguita in FV a maglie larghe

Energia di defibrillazione: si comincia con 2 scariche da 200 J: se non hanno successo si passa direttamente a 360 J. La dose dovrebbe essere + o - di 2 J/Kg, nel caso dei neonati 0,5 J/Kg.

Secondo una casistica di defibrillazioni eseguite in ambiente extra-ospedaliero, l'efficacia istantanea della manovra è praticamente del 100% ma fino al 40% delle persone muoiono per recidiva o entro 2 mesi per altre cause.

Danni miocardici da defibrillazione:

- ✓ danno neuro-elettrico (miocardio di conduzione)
- ✓ danno morfologico (→ ↑ CPK) – (miocardio di lavoro)
- ✓ ischemia focale (se le piastre sono appoggiate troppo vicine)

D - DRUGS (FARMACI)

In passato il loro uso era molto raccomandato, tuttavia le indicazioni

In rianimazione cardiopolmonare possono essere somministrati attraverso 3 vie:

- **Endovenosa:** vena cubitale mediana, giugulare esterna, femorale, safena; la via preferenziale rimane quella venosa centrale ma solitamente è disponibile in pazienti già ospedalizzati e non è praticabile negli altri perché il posizionamento dell'accesso comporta la sospensione della CPR
- **Endobronchiale:** attraverso tubo endotracheale, sondino di aspirazione; al fine di facilitare l'assorbimento il farmaco deve essere raddoppiato nella sua dose, diluito e spinto fino alle piccole vie aeree attraverso un'iperinsufflazione;
- **Intracardiaca:** ormai in via di abbandono per il tasso di complicanze (pneumotorace, lacerazione coronariche, aritmie refrattarie, lesioni miocardiche intramurali)

La puntura intracardiaca, a dispetto dell'effetto che suscita per la sua estrema invasività, non presenta particolari vantaggi rispetto a quella endobronchiale.

Procedura per incannulare una vena

Si posiziona un laccio in sede prossimale a quella di puntura, stringendolo con la giusta forza (non eccessiva tale da costringere l'arteria, altrimenti la vena diventa meno prominente), regolandosi palpando il polso arterioso.

È opportuno iniziare dalle vene più distali possibili, perché se per un errore di manovra viene lacerata, non si possono utilizzare nessuna delle vene tributarie.

I vari strati dell'epidermide non offrono tutti la stessa resistenza: l'epidermide è quella più resistente, quindi la spinta va rallentata mano mano che l'ago procede dentro la vena.

Per evidenziare bene la vena, oltre al laccio emostatico è utile far stringere il pugno (handgrip), per ↑ il flusso arterioso, unitamente a un vasodilatatore come l'alcool, applicato localmente (utile anche per antisepsi).

La posizione dell'operatore deve essere in asse con il vaso da incannulare, per ↓ la possibilità di attraversare il vaso lacerandolo.

Ultimo trucco: ci vuole pazienza e un pizzico di culo. Il medico che per far vedere che è un luminaire cerca di fare alla svelta di solito si rivela un grosso coglione e al quattordicesimo ematoma provocato rischia di prendere qualche calcio nel culo dal paziente... ☺

L'agocannula è costituita da un ago rivestito di materiale plastico biocompatibile: quando l'agocannula è entrata si può sfilare l'anima in metallo (chiamata mandrino) lasciando in vena la cannula di plastica flessibile (essendo smussa e flessibile appunto, l'arto può essere mosso, mentre con i vecchi aghi doveva rimanere rigidamente fisso).

Il calibro dell'agocannula dovrebbe essere abbastanza grande (14-16), poiché permette di infondere al bisogno maggiori quantità di farmaci a parità di dolore provocato durante la puntura.

Incannulamento di una vena centrale (procedura di Seldinger)

In questo caso si deve operare alla cieca perché il vaso non è visibile essendo in profondità...

Si usa un ago di calibro piuttosto grande (14), senza cannula. Si punge in sede di punti di repere ben precisi, anatomicamente definiti; appena raggiunta la vena il sangue comincia a defluire nella siringa, si toglie la siringa e si inserisce una guida metallica flessibile all'interno dell'ago e quindi del vaso venoso; dopodiché si toglie l'ago. Con un bisturi si allarga lievemente il punto d'inserzione, si prende l'introduttore (una specie di cannula di plastica con punta a tronco di cono) e lo si inserisce coassialmente al vaso. A questo punto si può togliere la guida metallica introdotta per prima e posizionare il catetere, che può servire per alimentazione parenterale o misurazione di pressioni del cuore DX e del circolo polmonare (es. catetere di Swan-Ganz).

La procedura si ripete con poche differenze dovute al tipo di guida e di introduttore, per l'incannulamento di un'arteria e tutte le procedure che possono seguire a questa (PTA, stenting ecc...).

Iniezione intracardiaca

Uno studio eseguito ha accertato che mediamente meno del 20% delle punture eseguite aveva effettivamente raggiunto il cuore destro, le altre avevano solo procurato una serie di casini... ☺

Iniezione intraossea

È la via di somministrazione elettiva in pediatria, stante la difficoltà di reperire una vena periferica, mentre la tibia funge da contenitore ideale per i farmaci. Si usa un ago Trocar, provvisto di una filettatura che permette, avvitandolo attraverso l'apposita flangia, di superare il periostio. La dolorabilità è supportabile poiché l'osso è molto più elastico e può essere attraversato con una certa facilità.

Incannulamento arteri radiale

NB: verificare la presenza di circoli collaterali con la manovra di Hallen (compressione arteria radiale: provoca sbiancamento della mano?), poiché non va mai incannulata una vena centrale, altrimenti, se trombizza, l'arto va perduto.

La procedura è la stessa che per la vena, salvo che si usano aghi più piccoli (20-22).

Farmacidellarianimazione

	indicazione	dose	effetto	complicanze
Atropina	Bradycardia	0,03-0,05 mg/Kg	↑ FC	tachicardia
Adrenalina	Asistolia/FV a onde fini	0,1 ml/Kg (sol. Diluita 1:1-10000)	Cardioversione farmacologica	Iperensione/FV
Isoproterenolo	Bradycardia refrattaria	4 mg in 250 ml di glucosata	↑ FC e gittata	Aritmie/tachicardia
Dopamina	Bassa gittata	2-20 microgrammi/Kg/min	idem	aritmie

Manca il più importante, l'ossigeno, efficace nel 100% dei casi.

→L'**atropina** ↓ il tono PS: un ipertono vagale provoca bradicardia che può esitare anche in BAV. Altri effetti sono ↑ peristalsi, ↓ del tono sfinterico, broncocostrizione, xerostomia, broncorrea, ritenzione urinaria. L'atropina quindi è in grado di ripristinare il normale tono vagale, antagonizzando questi effetti. In rianimazione si impiega soprattutto per antagonizzare la bradicardia e gli altri effetti cardiodepressori. Va adoperata a un dosaggio complessivo non > di 3 mg e non <0,6 per rischio di bradicardia paradossa. Non sortisce alcun effetto se l'arresto si protrae da alcuni minuti.

→I **sali di calcio** (Ca cloruro o gluconato) erano una categoria di farmaci molto promettente negli anni '60, soprattutto nella dissociazione elettromeccanica, ma studi clinici ne hanno sconfessato la validità. Nelle cellule sottoposte ad anossia la carenza di ATP impedisce il funzionamento delle pompe ioniche, e ciò altera l'equilibrio ionico transcellulare; in particolare l'eccessivo ingresso di ioni Calcio causa il rigonfiamento osmotico: ciò può essere impedito se si riesce a far captare gli ioni Ca dagli organelli intracellulari, come i mitocondri (lo swelling dei mitcondri è un segno di sofferenza ischemica). I sali di Ca dovrebbero fornire alla fibra muscolare il calcio necessario per la contrazione, visto che quello intracellulare non può essere utilizzato. Dovrebbero... ☺ in realtà dopo un iniziale miglioramento le fibrille miocardiche vanno incontro a contrazione spastica (stone heart). Rimangono in uso nell'arresto da iperkaliemia, ipocalcemia e intossicazione da calcio-antagonisti.

→L'**adrenalina** invece è il **farmaco cardine**, subito dopo l'ossigeno. la fiala fa schifo, è brunita, la scritta è quasi uguale a quella dell'atropina, che non è proprio la stessa cosa... ☺ Non è in grado di far riprendere attività a un cuore in asistolia totale, ma può trasformare una FV a onde fini in una a onde grossolane, più sensibile alla cardioversione elettrica. È il farmaco cardine anche nella trapi dello shock anafilattico, in cui contrasta l'ipotensione, la cardiodepressione e l'↑ della permeabilità capillare.

Nella rianimazione si sfrutta invece l'effetto α sui vasi periferici con \uparrow della perfusione cerebrale e coronarica. Farmaci α -selettivi (fenilefrina, metossamina, fentolamina) non producono risultati + soddisfacenti anche se l'effetto β dell'adrenalina è potenzialmente dannoso.

Acidosi e ipossiemia \downarrow la soglia aritmogena dell'adrenalina e ne \downarrow l'efficacia.

Ciò porrebbe il problema se fare o meno l'adrenalina a un paziente con shock anafilattico: in realtà l'agire del medico è il più delle volte regolato dalla valutazione istantanea, e per questo non perfetta, del rapporto rischio-beneficio. Il (futuro) medico che risponderebbe alla domanda: "la faresti l'adrenalina?" – "dipende" è un lessamaroni e andrebbe ammazzato subito, a meno che non sia un gran filosofo, in quel caso merita di essere ascoltato per almeno 10".

→L'**isoproterenolo** è un agonista adrenergico β_1 -selettivo. Vale il discorso fatto per l'adrenalina (rapporto rischio-beneficio), per cui è usato nella bradicardia grave (< 30 bpm), non responsiva all'atropina.

→La **dopamina** infine è un agonista adrenergico non selettivo: oltre ai recettori α e β stimola i recettori dopaminergici presenti nel distretto renale. A basse dosi prevale l'effetto D2, poi man mano che \uparrow la dose agisce sui recettori β e poi sugli α : è quindi un farmaco molto più flessibile.

→il **bicarbonato** e gli altri farmaci alcalinizzanti sono stati per anni farmaci di prima scelta perché si riteneva che la prevenzione dell'acidosi facilitasse la ripresa del miocardio e l'azione delle catecolamine, ma l'una e l'altra convinzione sono state del tutto smentite (valori di CPP + alti in pazienti con pH acido). Inoltre durante l'arresto cardiaco l'acidosi è prevalentemente venosa e non è dovuta alla \downarrow dei bicarbonati ematici ma all' \uparrow della CO2 che non viene smaltita a causa dell'arresto del circolo.

È tuttavia ancora di prima scelta (classe I) nell'arresto dovuto a **iperkaliemia, intossicazione da triciclici o barbiturici**

→Gli antiaritmici come la lidocaina sono anch'essi in via di abbandono perché l'efficacia è assai dubbia, soprattutto nella prevenzione delle aritmie recidivanti.

Valutazione dell'efficacia delle manovre rianimatorie

La percettibilità del polso carotideo non può essere ritenuta un buon parametro perché è soltanto espressione del massimo impulso sistolico e non vi è correlazione con l'effettiva entità del flusso ematico.

L'unico attualmente disponibile è l'ETCO2 (End-Tidal CO2 – CO2 di fine espirazione), poiché riflette la **produzione cellulare** di CO2 e (quindi la disponibilità di O2), il **trasporto** (efficacia del supporto circolatorio) e l'**eliminazione** (efficacia del supporto ventilatorio). In effetti c'è una correlazione lineare con la gittata cardiaca e la CPP. I limiti del monitoraggio capnografico sono che esso è inficiato dall'uso di alcuni farmaci come l'adrenalina che apre shunt-polmonari e \downarrow l'ETCO2 o il bicarbonato che libera CO2 per effetto della sua conversione a CO2 e H2O. Inoltre i capnografi portatili non sono molto diffusi.

SLS (SUSTAINED LIFE SUPPORT)

Un paziente che ha subito un arresto viene solitamente avviato in terapia intensiva. La prognosi e le conseguenze saranno legate prevalentemente al danno anossico cerebrale, a sua volta legato alla tempestività e all'efficienza del primo intervento rianimatorio, il più semplice ma al tempo stesso più importante dell'intera catena della sopravvivenza.

Mentre la sopravvivenza del miocardio dopo la cessazione del circolo arriva anche a 30', quella del cervello, in particolare della corteccia arriva a malapena a 5', sebbene in condizioni particolari (ipotermia) soprattutto i bambini possono sopravvivere fino a 20', pur con danni neurologici multifocali.

Le scorte cellulari di energia (glicogeno, glucosio, fosfocreatina e ATP) sono \downarrow al 30% già dopo 1' e quasi del tutto esaurite dopo 3'. La membrana cellulare perde la selettività nei confronti degli ioni e si ha un rigonfiamento soprattutto delle cellule della nevroglia. L' \uparrow della Ca^{2+} intracellulare di calcio attiva le fosfolipasi che distruggono le membrane. Se la circolazione viene riattivata tardivamente si hanno anche i danni da riperfusione, legati alla tossicità da O2 e alla produzione di radicali liberi.

EMERGENZE AMBIENTALI

DANNI DA FONTI ELETTRICHE

- 1749 vaso di leyden
- 1849 corrente elettrica diretta ad uso industriale
- 1879 primo caso di elettrocuzione
- 1880 secondo caso di elettrocuzione prima esecuzione con sedia elettrica
- 1881 Westinghouse (corrente industriale a corrente alternato)
- 1899 primo caso di Fibrillazione Ventricolare da corrente elettrica
- 1977 Skoog in Svezia documenta un aumento fra 3 e 6% di incidenti di elettrocuzione
- 1999 Usa 4000 vittime da corrente elettrica di cui il 20% bambini, 1200 morti.

I danni da elettrocuzione sono molto frequenti nell'infanzia e nei lavoratori con l'elettricità, tuttavia in molte casistiche la corrente domestica si è rivelata altrettanto pericolosa e non solo per i bambini (elettrodomestici difettosi, elevata umidità ambientale); in Italia ci sono ancora poche strutture con sistemi salvavita. I motociclisti possono essere fulminati se viaggiano in moto durante il temporale. Ci sono solo alcuni caschi con materiale isolante, non tutti.

Il fulmine è la forma di elettricità ambientale più pericolosa, poiché la scarica raggiunge in pochi ms 10-25000 A e una tensione di 10-100 milioni di V, con brutale riscaldamento dell'aria circostante, che può arrivare a 30000°C.

Per i subacquei esiste anche il pericolo di incrociare pesci elettrici (gimnoti) che con le loro scariche possono provocare se non arresto cardiocircolatorio, quantomeno intenso dolore e sincope, con conseguente annegamento.

Per il personale sanitario e i pazienti che capitano nelle sue grinfie, esiste il rischio proveniente dalle apparecchiature elettromedicali di sala operatoria, endoscopia, rianimazione, e in particolare defibrillatori, pompe elettriche, bisturi elettrico

→**elettrizzazione**: quadro patologico dovuto al passaggio di corrente attraverso il corpo

→**elettrocuzione**: stessa cosa ma quando uno ci rimane stecchito

Legge di OHM

$$I = V/R$$

Aria, cute asciutta e osso non conducono bene, grasso e sangue molto meglio. Un soggetto magro vista la conduzione delle piastre verrà attraversato principalmente il polmone, in un soggetto obeso il grasso trasporta meglio la corrente (un soggetto grasso si defribilla meglio!).

Legge di Joule

$$J = I^2RT$$

$$I^2R = \text{corrente}$$

Dove trovo maggiore resistenza per effetto Joule si ha formazione di calore.

Fattori che concorrono a determinare l'entità delle lesioni:

- *resistenza totale* opposta al passaggio di corrente (della superficie di contatto – umidità cutanea, presenza di un conduttore intermedio ecc... - e quella propria del corpo)
- *tragitto compiuto* dalla corrente: quelli lunghi trasversali o longitudinali (es. mano-mano o mano-piede) espongono a > rischio di arresto cardiorespiratorio, mentre quelli corti (dito-dito) provocano per lo più solo ustioni localizzate
- *tempo di contatto*: può essere ↑ dalla presa tenace della fonte di elettrizzazione, dovuta alla contrazione tetanica dei muscoli flessori, oppure ↓ dall'azione degli estensori, che proiettano a distanza la vittima

Manifestazioni da elettrocuzione

- Cardiovascolari: arresto cardiorespiratorio per FV o asistolia, infarto, alterazioni ECF, emorragie prolungate

- Respiratorie: asfissia da contrazione tetanica della muscolatura (passaggio della corrente attraverso la gabbia toracica), lesione diretta dei centri del respiro, lesione midollare cervicale con paralisi flaccida della muscolatura, ostruzione vie aeree superiori da ustione del cavo orale (bambini), pneumotorace da rottura bronchiale (azione diretta della corrente), emopneumotorace da fratture costali
- Renali: necrosi tubulare acuta su base tossica (in corso di crush sindrome), aggravata da fenomeni ischemici conseguenti a rotture e trombosi vascolari
- SNC:
 - Cervello: perdita di coscienza, confusione, cefalea, disturbi neurovegetativi, convulsioni, coma
 - Midollo spinale: paralisi, sezione (per le scosse muscolari), sclerosi laterale amiotrofica
 - Occhio: atrofia ottica, distacco di retina, cataratta
 - Orecchio: sordità neurosensoriale, vertigini centrali
- Muscolari e cutanee: fratture delle ossa lunghe, vertebre, mionecrosi, sindromi compartimentali, ustioni
- Cute: ustioni elettriche, che si determinano per un duplice meccanismo:
- Ustioni da flash o arco voltaico, in cui la trasformazione dell'energia elettrica in quella termica avviene fuori dall'organismo (riguardano solo le parti scoperte e non differiscono da quelle provocate da agenti termici
- Ustioni elettrotermiche: si determinano per effetto Joule e in funzione della porta d'ingresso e di uscita possono interessare le vie aeree, i muscoli con raddomiolisi massiva e i vasi (rotture e trombosi)

Le fratture multiple sono tipiche della tetania che scuote i muscoli.

Danno da fulmine

- Arresto cardiorespiratorio prolungato (asistolia) seguito da recupero completo
- Disaritmie ventricolari ripetute
- Necrosi del miocardio
- Disfunzioni autonomiche, lieve ipertensione, broncospasmo
- Estremità cianotiche
- Ustioni a forma di ragnatela
- Non frequenti lesioni agli organi interni

Trattamento della folgorazione

Il bambino spesso prende i fili in bocca e sono stati osservati ustioni nel cavo orale e nella trachea; l'arco di corrente si chiude spesso alla pianta del piede (ustioni di uscita) con attraversamento di tutto il corpo.

1) Assicurarsi che la vittima non sia più in contatto con la fonte elettrica, se possibile interrompendo l'alimentazione altrimenti staccare la vittima dal contatto mediante un mezzo non conduttore (bastone)

Se non si capisce l'origine dell'elettrocuzione è molto meglio stare fermi per evitare di essere a propria volta fulminati.

2) Si deve quindi allontanare la vittima dal luogo della fonte elettrica: questo va fatto trattando un paziente come un politraumatizzato, a causa delle fratture che spesso si sono verificate. Si deve **allontanare il paziente prendendolo per le gambe e trascinandolo il meno possibile fino ad essere sicuri di non correre rischi di elettrocuzione.**

La scossa presa un braccio spesso esse dall'altro, e si può avere in questo caso facilmente frattura del midollo che viene attraversato dalla corrente.

Se si osservano delle ustione **non si fa niente**, si deve valutare prima dal punto di vista dermatologico la superficie ustionata. Piccole ustioni da danno elettrico possono essere raffreddate con acqua fredda (niente altro, nemmeno olio sbattuto e altre boiate). *NB: per le ustioni non vale la regola del 9 di Wallace, poiché l'estensione cutanea può non essere in rapporto all'entità del danno profondo.*

3) In seguito fare rianimazione cardiopolmonare prolungata (ABC e D se possibile, se c'è il defibrillatore. All'Ipercoop di Perugia sono presenti defibrillatori automatici) e monitoraggio ECG. Il trattamento delle aritmie non presenta alcuna peculiarità rispetto alle turbe da altra origine.

→Il salvavita è la defibrillazione precoce.

4) Appena il paziente ha un respiro autonomo o meno va portato nel primo ospedale per valutare:

- Situazione ECG ed eventualmente eseguire defibrillazione
- Fratture
- Danno neurologico: conseguenza di una fase di ipossia da arresto cardiorespiratorio, azione diretta della corrente o trauma cranico; nonostante ogni sforzo terapeutico, controllo dell'edema ecc... può evolvere ad atrofia corticale, sequele di lato e comiziali, disturbi neurovegetativi ed extrapiramidale
- Danno termico compartimentale, nella parte interna dei muscoli ad alta resistenza. Le ustioni esterne sono le più banali

→il rischio di comparsa di aritmie cardiache dopo un intervallo libero di molte ore impone il ricovero in terapia intensiva anche in pazienti apparentemente indenni, specie quando vi sia stato attraversamento del torace da parte della corrente

Il primo esame di valutazione delle fratture e dei danni compartimentali è una **TC spirale**, che viene in genere fatta anche per la grande rapidità. Lesioni traumatiche vanno sempre sospettate.

Sono danneggiati di più gli organi conduttori, come rene, vescica, muscoli, fegato...

La sindrome compartimentale è simile alla sindrome da schiacciamento con la formazione di metaboliti tossici non solo per il rene ma per tutti gli organi. È trattata con riempimento vascolare, diuretici e contemporanea alcalinizzazione.

Per le trombosi vascolari, l'uso di anticoagulanti o fibrinolitici non è consigliato, per l'elevato rischio di causare sanguinamento.

La donna gravida va sempre ospedalizzata e monitorata pr escludere la possibile MEF (morte endouterina fetale), poiché l'utero e il liquido amniotico sono ottimi conduttori

5) Inviare il paziente al reparto di sua competenza (terapia intensiva, grandi ustionati, eccetera). In genere il paziente deve essere trattato rapidamente con liquidi per via delle ustioni subite. Vanno dati ovviamente anche gli elettroliti; vanno valutati nelle ore successive il danno renale e muscolare da metaboliti necrotici; vanno fatti:

- **Mioglobinuria**
- CPK-MB
- LDH
- Aldolasi epatiche
- Elettroliti (specie **potassio**, per via della necrosi tubulare acuta)

Mioglobina e potassio sono l'espressione del danno irreversibile. Il rene deve essere costantemente lavato con soluzione ipertonica provocando una diuresi forzata dei metaboliti tossici. Il flusso va mantenuto a 50-100 ml/h correggendo l'ipovolemia con soluzioni di cristalloidi ed eventualmente plasma expanders.

Altro farmaco che si da per aumentare il flusso urinario è la **dopamina**, che provoca vasodilatazione renale.

Devono essere trattate le lesioni scheletriche e vertebro-midollari. Queste ultime possono derivare da azione diretta della corrente, frattura del rachide traumatica o da contrazione tetanica, spasmo o trombosi di un'arteria spinale. Il trattamento precoce con corticosteroidi (metilprednisolone 30 mg/Kg in bolo seguito da 5,4 mg/Kg/h per 24) associato a stabilizzazione chirurgica della colonna possono ↓ di molto la gravità delle sequele.

ANNEGAMENTO E STATI PRECEDENTI

L'annegato è morto ed è di competenza dell'anatomo patologo o del medico legale.

Esiste però una sindrome tradotta in inglese "near drowning" che significa che il soggetto è stato vicino ad annegare.

Annegamento:cause dellamorte

Gli annegati sono quasi sempre maschi (poche donne fanno i sub e certi sporti marini).

I picchi di incidenza per età sono nei bambini piccoli (2-3 anni- vasca da bagno e raccolte vicino casa) e nei giovani adulti (picco maggiore attorno a 20 anni – fiumi, piscine e acqua di mare). E' interessante che la donna ha un picco soltanto a 2-4 anni, da adolescente e da adulta la frequenza di annegamento è bassissima.

Da questo si può arguire che crescendo le donne si fanno più furbe, noi maschi rimaniamo stupidi...☺

“Solo gli americani hanno bambini grassi che affogano nelle piscine di Hollywood, gli oligofrenici che popolano le spiagge californiane e danno lavoro alle mammellute bagnine di Baywatch, gli storditi disadattati di buona famiglia che annegano i loro dissapori nella birra preferita da Homer Simpson e le proprie automobili contenenti il loro corpo nelle fredde acque di qualche sporco e immancabile fiume cittadino”. ☺

Noi italiani invece anneghiamo dopo pranzo: l'italiano medio non capirà mai che l'acqua che sembra calda come un brodo in realtà ha almeno 10°C di differenza rispetto al proprio corpo. Dopo pranzo la risposta neurogena è aumentata per via dell'innervazione vagale dello stomaco: se lo stomaco è pieno di sangue, e viene raffreddato, la differenza termica viene percepita in maniera maggiore dal vago, e questo attiva il riflesso vagale. Il riflesso vasovagale allo sbalzo termico (dyling reflex) può causare la morte per arresto cardiaco o per secondaria inondazione delle vie aeree.

Le cause di annegamento sono identificabili in due gruppi distinti:

1. **impossibilità di mantenere il capo fuori dall'acqua** (intrappolamento, esaurimento forza muscolare, volontarietà nei suicidi)
2. **incapacità di reagire al contatto con l'acqua** (processi patologici con perdita di coscienza che sono all'origine della caduta in acqua, traumi da impatto, sincope termodifferenziale scatenata dal dyling reflex)

nell'80-90% dei casi comunque la causa finale è l'asfissia, determinata per lo più da inalazione di liquido nelle vie aeree e in piccola % da laringospasmo protratto; in quest'ultimo caso il laringospasmo innescato dall'inalazione di liquido non cede dopo 1-2' per effetto dell'ipossia che ne deriva e può non trarsi acqua nei polmoni.

Nei mammiferi esiste un riflesso per cui quando la testa viene a contatto con acqua fredda si attua apnea, bradicardia, vasocostrizione periferica e dirottamento del sangue nei circoli nobili: non si sa se esista anche nell'uomo e soprattutto nei bambini che possono sopravvivere a lungo in acqua fredda.

Inoltre, sembra che dai venti ai trenta anni l'italiano non possa fare a meno di migliorare le proprie capacità fisiche grazie a miracolose metodiche sperimentate con successo dai nazionali idoli sportivi. Nello specifico, esso si iperventila con passione e con metodo, diminuendo il tasso di CO₂ nei polmoni e nel cervello, e sopprimendo nel compenso l'unico vero stimolo alla respirazione. Entrando in acqua si muore affogati per soppressione dello stimolo respiratorio centrale.

Altro danno che provoca l'annegamento è l'ipotermia, che provoca alterazioni della crasi ematica fino all'emolisi e alla CID.

Near Drowing

Dato per scontato che è comunque meglio non gettarsi in acqua, dovendo proprio farlo scegliete il mare piuttosto che il fiume.

L'acqua dolce dei nostri fiumi (che dolce non è più, ma rimane comunque ipotonica) ha una osmolarità minore del sangue, e la sua aspirazione provoca una diluizione ematica per passaggio di liquidi dall'alveolo inondato al sangue. Le emazie si gonfiano e si ha emolisi intravascolare. Inoltre l'acqua inattiva il surfattante e provoca diffuse microatelettasie, aggravate dalla presenza di particelle solide inalate.

L'acqua salata invece provoca lesione della membrana alveolo-capillare con conseguente passaggio di acqua e proteine verso l'interstizio (→emoconcentrazione e ↓ dell'ematocrito, no emolisi).

In ogni caso l'aspirazione di materiale gastrico durante le prime manovre rianimatorie può aggravare molto il quadro fino all'ARDS.

→i modelli sperimentali recenti non confermano in pieno questa differenza, evidenziando che solo il fattore anossia è responsabile delle turbe emodinamiche, qualunque sia il grado di tonicità del liquido; peraltro altri studi hanno mostrato che il più importante assorbimento di acqua ed elettroliti si verifica nello stomaco piuttosto che nel polmone.

Se li tiriamo fuori dall'acqua, gli annegati in acqua dolce sono mediamente più gravi, per via della necrosi tubulare acuta del rene dai prodotti dell'emolisi e per la CID che scoagula completamente il paziente. Nel fiume anche se vi salvano potreste morire lo stesso.

Altri aspetti:

- **aritmie**: in rapporto all'anossia e alla presenza di aree di mionecrosi indotte dalla scarica massiva di catecolamine propria della fase di perdita della coscienza.
- **Danno anossico cerebrale**: asfissia, edema cerebrale da perdita del meccanismo di autoregolazione e da lesioni endoteliali
- **Ipotermia**: frequente, anche in acque tropicali, perché le T è comunque < di 37°C e la cessione del calore in acqua è facilitata; ha un effetto protettivo nei confronti del danno anossico cerebrale

Trattamento

Dopo averli recuperati dall'acqua si provvede a un rapido bilancio delle condizioni cliniche e identificare le seguenti condizioni:

- **acquastress**: paziente non ha inalato acqua, è soltanto spaurito e tachipnoico; va comunque ricoverato in osservazione per 24 h
- **ipossia modesta**: tosse violenta e insistente, tachicardia/tachipnea, qualche rantolo basale; ossigenoterapia con FiO₂<50%, furosemide 1 mg/kg
- **ipossia grave**: paziente obnubilato o in coma, tachicardico, fortemente dispnoico, ipoteso, tosse con escreato schiumoso, rantoli in tutti i campi; toletta vie aeree eventualmente manovra di Heimlich, intubazione tracheale e ventilazione assistita quanto più precoci possibili, dopamina o dobutamina al dosaggio di 4-10 microgrammi/Kg/min
- **anossia**: quadro dell'arresto cardiocircolatorio con perdita di coscienza, apnea, cianosi livida, assenza di polso, midriasi; ABC di rigore, D in quanto non esiste controindicazione alla defibrillazione elettrica, metilprednisolone 30 mg/kg in bolo e 5,4 mg/Kg/min di mantenimento per la neuroprotezione

I pazienti in via di annegamento in acqua dolce hanno il polmone edematoso, mentre in caso di acqua salata il polmone + asciutto e rende più agevole la rianimazione. Ne primo caso può essere utile la manovra di Heimlich, anche per liberare il polmone da eventuali detriti.

Se non si conosce l'acqua di annegamento è bene fare prima un emocromo.

In acqua dolce si ha spesso edema polmonare acuto e si devono somministrare diuretici se disponibili, altrimenti ↓ il ritorno venoso e come ultima misura fare il salasso (bianco, ossia venoso).

I diuretici sono anche potenti venodilatatori e diminuiscono il ritorno venoso; questo può essere fatto anche mettendo il paziente in posizione seduta.

Alcune misure generali da eseguire sempre sono:

- proteggere dall'ipotermia (pericolosa e frequente soprattutto in bambini e alcolizzati)
- svuotare lo stomaco mediante SNG
- incannulare preventivamente una vena

trattamentospedaliero:

- ipossia modesta: restrizione idrica modesta, O₂ terapia con Fi<0,5, prevenzione delle complicanze tromboemboliche, antibioticoterapia in caso di rischio settico
- ipossia grave: ricorso a tecniche di monitoraggio invasive (p. endocranica, catetere di Swan-Ganz), ventilazione assistita a pressione + continua, diuresi forzata, supporto emodinamico, controllo della pressione endocranica con diuretici osmotici e dell'ipotermia.

La prognosi sia *quad vitam* che *quoad valetudinem* dipende soprattutto dal danno cerebrale ed è generalmente buona quando la vittima è cosciente al momento del primo soccorso.

EQUILIBRIO ACIDO-BASE

Il corretto mantenimento del pH dell'organismo entro stretti limiti è essenziale per il normale funzionamento degli enzimi.

→il pH normale del LEC è 7,4 cui corrisponde una [H⁺] di idrogenioni di 40 mEq/l. Una variazione di 1 mEq/l si traduce in una variazione di pH di 0,01.

Con l'ossidazione incompleta di substrati, l'organismo produce ogni giorno 1 mEq/Kg di acidi organici fissi (cioè non volatili).

I fattori preposti al mantenimento del pH entro limiti fisiologici sono:

- sistemi tampone: tempo d'azione immediato
- regolazione respiratoria dell'eliminazione della CO₂: nell'arco di minuti
- meccanismi renali: entrano in funzione entro qualche giorno ma sono essenziali per eliminare gli acidi fissi

il tampone è una miscela formata ad un acido (o base) debole con la sua base (o acido) coniugata (o il suo sale), che riduce la variazione di pH causata dall'aggiunta di un acido o una base. Il potere tamponante massimo si ha a valori di pH intorno alla pK (costante di dissociazione del soluto impiegato).

I sistemi tampone dell'organismo sono:

acido carbonico-bicarbonato: il + importante e diffuso, opera nell'ambiente ematico ed extracellulare
fosfati

proteine (gruppi aminici e carbossilici)

Hb

Quando un acido viene aggiunto al bicarbonato parte di esso si trasforma in acido carbonico, che si dissocia in acqua e anidride carbonica, eliminata dal polmone.

→pertanto il pH ematico dipende dalla rispettiva concentrazione di bicarbonato/acido carbonico: il loro rapporto è normalmente 20:1

tenendo presente l'equazione di Henderson & Hasselback, sostituendo al suddetto rapporto 20, si ottiene:

$$pH = pK_a + \log[20]$$

$$= 6,1 + 1,3$$

$$= 7,4$$

la tensione di CO₂ nel LEC è proporzionale alla concentrazione di H₂CO₃ e ad ogni mmHg di CO₂ corrispondono 0,03 mMoli di CO₂ disciolta.

Mentre i disturbi metabolici influiscono sulla [bicarbonato], quelli respiratori modificano la pCO₂. ovviamente, oltre all'alterazione anche il compenso possibile da parte dei due organi interviene allo stesso livello.

→mentre i sistemi tampone sono essenzialmente sistemi chiusi e pertanto di efficacia solo temporanea, i reni possono eliminare o riassorbire acidi o basi e costituiscono il meccanismo di adattamento permanente.

Il meccanismo respiratorio si basa invece sull'azione esercitata dalla pCO₂ sui centri del respiro (NB: oltre un certo limite, 70 mmHg, l'ipercapnia agisce da depressore del SNC).

Il meccanismo renale invece si fonda su:

riassorbimento (regolabile) dei bicarbonati filtrati dal tubulo

produzione ex-novo di bicarbonati consumati nelle reazioni di tamponamento: questo processo si realizza con due modalità:

acidificazione dei fosfati bibasici in fosfati monobasici presenti nel FG

secrezione di NH₄: l'ammoniaca di forma nelle cellule renali dalla glutamina ad opera della glutaminasi;

l'ammoniaca può accettare uno ione H⁺ e trasformarsi in ione ammonio NH₄⁺

per compenso, le urine possono essere acidificate fino a un pH di 4,5.

Nell'alcalosi invece questi meccanismi vengono soppressi e il pH delle urine ↑ fino a 8.

→acidità titolabile: [H⁺] nelle urine legati a tamponi fosfato e organici: si misura determinando quanti mEq occorrono per portare il pH delle urine a 7,4.

→bicarbonato “standard”: [bicarbonato] nel sangue arterioso equilibrato con una $p\text{CO}_2$ di 40 mmHg alla T di 37°C. tale parametro serve a epurare dall’influenza della tensione di CO_2 sulla bicarbonatemia, in modo da smascherare un’alterazione di tipo metabolico compensata da meccanismi respiratori

ACIDOSI E ALCALOSI

↑ o ↓ della [] di idrogenioni nel sangue, da causa metabolica o respiratoria. Si dicono “compensate” quando i meccanismi fisiologici riescono a mantenere il pH entro limiti di normalità, anche se a prezzo di notevoli modificazioni della concentrazione di bicarbonati e di CO_2 .

Acidosi respiratoria

Può riscontrarsi o per respirazione di miscele d’aria ricche di CO_2 o per incapacità dei polmoni di eliminare la CO_2 prodotta dal metabolismo; quest’ultima evenienza può dipendere da:

↑ produzione di CO_2

disturbi dello scambio dei gas per ↑ dello spazio morto o per disturbi del rapporto V/P
ipoventilazione (centrale o periferica)

i meccanismi di compenso consistono in:

scambio intra-extracellulare di H^+ con K^+ e sfruttamento dei sistemi tampone cellulari (proteine, fosfati)

passaggio di CO_2 nelle emazie, dove producono ioni bicarbonato che vengono scambiati con il Cl e ritornano nel plasma (effetto Hamburger)

compenso respiratorio (iperventilazione centrale)

compenso renale: ↑ escrezione H^+ con ↑ dell’acidità titolabile, ↑ riassorbimento dei bicarbonati; il T_m (capacità di riassorbimento max dei bicarbonati) ↑ con i livelli di CO_2 fino a un massimo di 80 mmHg; l’iperkaliemia ostacola questo meccanismo di compenso perché gli ioni K^+ competono con gli ioni H^+ per l’escrezione tubulare

la comparsa acuta di un’ipercapnia generalmente si accompagna sempre a ipossiemia. Il paziente è irrequieto, tachipnoico; presenta cefalea e segni di ipertensione endocranica dovuti alla vasodilatazione cerebrale da ↑ della $p\text{CO}_2$.

Cause di acidosi respiratoria acuta sono:

disturbi neuromuscolari (traumi cerebro-spinali, sindrome di Guillain-Barrè, miastenia grave, botulismo, overdose di narcotici, sedativi, tranquillanti)

ostruzione delle vie aeree

affezioni toraco-polmonari (EPA, pneumotorace, ARDS, polmoniti massive)

affezioni vascolari (embolia polmonare)

L’ipercapnia cronica provoca una ↓ del pH modesta e un forte ↑ dei bicarbonati perché il compenso renale ha tempo di instaurarsi. Se la malattia di base non è ingravescente si raggiunge una nuova situazione di equilibrio, seppure patologica.

Terapia nelle forme acute supporto ventilatorio, eventualmente mediante intubazione. In quelle croniche il trattamento deve essere rivolto alla causa primitiva e alle conseguenze cardiocircolatorie; l’ipotesi di instaurare ossigenoterapia deve essere considerata valutando la $p\text{CO}_2$ per il pericolo di mandare il paziente in carbonarosi (viene meno in parte lo stimolo all’iperventilazione).

Acidosi metabolica

Forma con ↓ primitiva del tasso di bicarbonati plasmatici che si realizza per:

- consumo finalizzato al tamponamento di acidi fissi nei liquidi corporei (ingestione di acidi, acidosi lattica, chetoacidosi diabetica)
- perdita attraverso il tratto GE o il rene (vomito profuso, nefropatie avanzate)
- diluizione del LEC da parte di liquidi non contenenti bicarbonato

i meccanismi di compenso includono un'iperventilazione alveolare che fa ↓ la PaCO₂ riportando il pH a valori normali e, più tardivamente un ↑ dell'escrezione di acidi e del riassorbimento dei bicarbonati, con ↑ dell'acidità titolabile delle urine e dell'escrezione di fosfati titolati e di ioni ammonio.

La kaliemia può essere elevata (anche con ↓ complessiva dell'intero pool organico), per una distribuzione verso il comparto extracellulare e plasmatico (perché viene scambiato con gli ioni H⁺ in eccesso).

Si distinguono due forme di acidosi metabolica:

1. con anion gap normale (perdita gastroenterica – vomito, resine a scambio ionico, renale – inibitori dell'anidrasi carbonica, acidosi tubulare renale, alimentazione parenterale)
2. con anion gap ↑ (↑ produzione di acidi – chetoacidosi diabetica e alcoolica, acidosi lattica, ingestione di sostanze tossiche – salicilati, metanolo, glicole etilenico, insufficiente escrezione – insufficienza renale)

$$\text{anion gap} = ([\text{Na}] + [\text{K}]) - ([\text{Cl}] + [\text{HCO}_3]) = 16 \text{ mEq/l}$$

essendo in ogni caso la [HCO₃][↓], nella forma con gap anionico normale è l'ipercloremia che copre il vuoto, nella forma con gap ↑ tale vuoto è colmato da anioni non misurati (fosfati e solfati nell'insufficienza renale, chetoni nel diabete ecc...).

Sintomi: nelle forme lievi assenti, oppure astenia, malessere generale, cefalea, nausea/vomito, dolori addominali, talvolta vasodilatazione periferica; nelle forme acute più gravi respiro di Kussmaul (fame d'aria nel tentativo di attuare il compenso respiratorio).

→se il pH ↓ sotto a 7:

- ↓ della gittata cardiaca, bradicardia
- vasoparalisi
- shock cardiogeno
- arresto cardiaco (favorito anche dall'iperkaliemia)

Terapia: trattare la causa, reintegrare l'equilibrio idroelettrolitico, correggere il pH con bicarbonato, THAM. Può rendersi necessaria la somministrazione di K.

Alcalosi respiratoria

Si realizza per iperventilazione che fa ↓ la pCO₂; i meccanismi di compenso consistono nella ↓ della concentrazione di bicarbonato, attraverso un minor riassorbimento di bicarbonati e ↓ dell'escrezione di idrogenioni attraverso lo ione ammonio (↓ acidità titolabile e ↑ escrezione Na⁺ e K⁺), e nella cessione di idrogenioni dai sistemi tampone extracellulari.

Cause di iperventilazione:

- 1. centrale**
 - ansia
 - traumi cranici
 - tumori e ictus cerebrali
 - febbre
 - dolore
- 2. periferica**
 - embolia polmonare
 - scompenso congestizio
 - interstiziopatie polmonari
 - polmonite
 - ipossia da alta quota

altre: insufficienza epatica, sepsi da G-...

Clinicamente si hanno segni di irritabilità neuromuscolare, astenia, parestesie, vertigini, crampi neuromuscolari, manifestazioni tetaniche e convulsive (da vasocostrizione cerebrale). Possibili aritmie cardiache.

PCO₂ e bicarbonati ↓, il pH può essere normale dopo l'intervento del compenso renale.

Terapia causale, volta alla correzione dell'iperventilazione.

Alcalosi metabolica

↓ degli acidi fissi e ↑ dei bicarbonati, si realizza per:

- perdita di idrogenioni dal LEC: disfunzioni tubulari renali da ipocloremia, ipokaliemia, iperaldosteronismo, sindrome di Cushing
- apporto eccessivo di bicarbonati: ingestione di sali alcalini
- perdita eccessiva di cloruri
- deplezione di K

L'eccesso di bicarbonato è compensato in parte dall'apporto endogeno di idrogenioni (forniti da fosfati e proteine) da un'ipoventilazione con ↑ della pCO₂ e, se il rene non è la causa primitiva, eliminazione urinaria dell'eccesso di basi (→bicarbonaturia). Diversi fattori possono influire su questi meccanismi:

- la ↓ del volume del LEC si accompagna ad ↑ del riassorbimento di Na e insieme anche di bicarbonato nel tubulo prossimale ed escrezione di H nel tubulo distale
- l'ipocloremia impedisce che il bicarbonato possa essere eliminato nel tubulo attraverso lo scambiatore con il Cl
- deplezione di K, al posto del quale vengono eliminati dal rene ioni H (il carrier delle cellule renali tubulari non è selettivo verso K e H).

Per questo l'A. metabolica è divisa in due grandi gruppi:

1. **forme sensibili al NaCl** (in cui il tubulo renale non dispone di quantità sufficienti di Cl per eliminare il bicarbonato in eccesso: disturbi GE, terapia diuretica, fibrosi cistica)
2. **forme resistenti al NaCl**: eccesso di mineralcorticoidi (iperaldosteronismo, s. di Cushing, eccesso di liquirizia) o grave deplezione di K

Sintomi: debolezza, crampi e irritabilità neuromuscolare (iperreflessia, tetania), depressione respiratoria, aritmie, confusione mentale fino al coma.

Laboratorio, oltre bicarbonati e pCO₂ ↑ si possono trovare ↓ di Cl o di K.

La terapia è causale e mira a:

- ripristinare il volume del LEC
- normalizzare cloremia e kaliemia
- nelle forme resistenti da iperaldosteronismo: spironolattone

sintomatici sono gli inibitori dell'anidrasi carbonica (diuretici che ↑ l'escrezione di bicarbonati), il cloruro di ammonio (utile per una rapida correzione) e l'emodialisi.

EQUILIBRIO IDROSALINO DEL PLASMA

Il contenuto acquoso dell'organismo, variabile dal 50 al 70%, è correlato a diversi fattori come il sesso, l'età e la presenza di tessuto adiposo, che è povero di acqua fin quasi all'assenza.

Le entrate di acqua e sodio sono rappresentate da:

- Acqua bevuta: 800-1500 ml
- Acqua alimentare: 500-700 ml
- Acqua metabolica: 150-300 ml
- Sodio: 50-70 mEq

Le uscite:

- Acqua nelle urine: 800-1500 ml
- Acqua nell'intestino: 100-150 ml

- Acqua della respiratio insensibilis: 600-900 ml (fino a 3-4 l nella sudorazione profusa)
- Sodio nelle urine 10-80 mEq (media 40)
- Sodio nell'intestino: 0-20 mEq

Comparto plasmatico: 3000 ml

Comparto extracellulare: 28000 ml

Comparto intercellulare: 13.000 ml (di cui 1.500 transmembrana)

L'osmolarità del plasma dipende soprattutto dalla natremia ed è regolata in modo essenziale dal rene.

Ci sono fondamentali differenza fra i liquidi intracellulari ed extracellulari, dovuti soprattutto alla presenza di proteine e all'inverso rapporto sodio/potassio che sussiste dentro la cellula rispetto a fuori. Quindi l'attività osmotica (numero delle molecole disciolte) e l'attività elettrochimica (numero delle cariche isolate) in una soluzione è diversa nei vari comparti.

Riequilibrio idro/elettrolitico nel postoperatorio

Il paziente nell'immediato postoperatorio ha perso una quantità di liquidi che deve essere reintegrata, per via endovenosa, anche per compensare la quantità di essi che doveva essere assunta per bocca normalmente. Se la pressione arteriosa, l'ematocrito e la crasi ematica sono normali, allora si passa ad equilibrare gli elettroliti, sempre per endovena.

Infatti, nell'immediato postoperatorio non è possibile contare sui normali meccanismi di assorbimento di liquidi dall'intestino perché siamo in presenza di ileo paralitico.

Le principali alterazione degli elettroliti

Alterazione	PATOGENESI	EZILOGIA	CLINICA	TRATTAMENTO
Iperidratazione extracellulare	Aumento della ritenzione idrica e di sodio, oppure eccesso di sodio in difetto di acqua.	<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefriti • Sindromi nefrosiche • ICC • Cirrosi compensata 	Edema fino all'anasarca	Diuretici ed astinenza dal sodio
Iperidratazione cellulare	Diminuzione della osmolarità del plasma e passaggio di acqua dal plasma alle cellule, secondaria ad un eccesso di acqua o ad un difetto di sodio	<ul style="list-style-type: none"> • Apporto di acqua eccessivo rispetto a quello di sodio • Inappropriata secrezione di ADH 	Disturbi digestivi (nausea, vomito, assenza di sete) e neurologici (cefalea, nevralgie, parestesie fino al coma) Riduzione della natremia	Somministrazione di sodio o eliminazione di acqua a seconda della eziologia e di quale alterazione si è verificata
Disidratazione extracellulare	Perdita del patrimonio di sodio, simile alla forma precedente.	<ul style="list-style-type: none"> • Digestivo: vomito, diarrea • Renale: nefropatie e diabete, aumento eccessivo di aldosterone • Cutanea: colpo di calore 	Segni di disidratazione cutanea, tendenza al collasso, ipotensione, assenza di sete, contrazione della diuresi, disturbi neurologici	Reidratazione con perfusione di soluzioni fisiologiche. Nel caso di iperidratazione cellulare associata, si da anche una maggiore quota di sodio rispetto all'acqua
Disidratazione cellulare	Bilancio negativo di acqua rispetto alle perdite, compare sempre con iperosmolarità plasmatica	<ul style="list-style-type: none"> • Colpo di calore e disidratazione • Ipertermia nel coma • Vomito e diarrea • Diuresi osmotica 	Compare quando il paziente non è in grado di compensare le perdite. Sete, secchezza delle fauci, alterazioni respiratorie e neurologiche, fino al coma	Somministrazione di acqua, per via orale o nasogastrica se la via enterale è praticabile e il sensorio integro. Altrimenti, soluzioni glucosate per EV. Associare ormone ADH nel diabete insipido.
IPONATREMIA	Falsa: una parte del volume cellulare è occupata dal un soluto diverso dal sodio	Iperglicemia, somministrazione di diuretici osmotici	Quantità di sodio/kg normale, no alterazioni del comparto cellulare	Cloruro di sodio, o bicarbonato di sodio, a seconda dello stato dell'equilibrio acido/base. Nel caso di collasso, importante stabilire prima la volemia con expander
	Vera: perdita di sodio reale, iposmolarità plasmatica ed extracellulare con associata iperidratazione cellulare	Perdita di sodio da qualsiasi causa, come nella disidratazione extracellulare	Come la disidratazione extracellulare	
Ipernatremia	Meno frequente, conseguenza di un bilancio negativo	Essenziali: rare, turbe di regolazione della	Nelle essenziali, il difetto centrale si	Come la disidratazione, infusione di liquidi però

	dell'organismo con conservazione del sodio	con natremia. SECONDARIE	manifesta con assenza del senso della sete . Nelle secondarie la sete è invece intensa	ipotonici con diluizione del plasma
Il deficit di potassio si valuta non con la kaliemia , che è la concentrazione plasmatica di potassio, ma con il rapporto fra questa e la distribuzione totale, anche intracellulare, di potassio. Questo rapporto è molto più importante, perché raramente la kaliemia crea disturbi se è alterata senza variazioni della concentrazione totale.				
Ipokaliemia con diminuzione totale	Perdite massive di potassio per via digestiva o renale. Raramente carenza di apporto	Vomito, diarrea, (kaliuria minima), iperaldosteronismo, diuretici drastici (iperkaliuria)	Alterazioni della muscolatura cardiaca di tipo aritmico, paralisi della muscolatura intestinale, e ipotonia muscolare fino alla paralisi. Sotto a 2 rischio elevato di arresto cardiaco	Eliminare le perdite e correggere il deficit. Dieta ricca nelle forme lievi, cloruro di potassio o citrato di potassio in quelle severe a seconda del pH ematico. Molte interazioni con digitalici e con altri elettroliti.
Ipokalemia senza diminuzione totale	Passaggio del potassio dal settore intra a quello extracellulare	Malattia di Westphal	Paralisi a trasmissione familiare	
Iperkalemia	Condizioni che diminuiscono l'eliminazione. Intossicazione e rabdomiolisi (grave)	Oligo/anuria. Nell'insufficienza renale è rara, perché il rene conserva a lungo la capacità di eliminarlo	Alterazioni dell'ECG con minaccia di fibrillazione, parestesie e paralisi flaccida (molto rara)	Favorire la penetrazione del potassio nelle cellule: soluzioni glucosate ipertoniche accompagnate da insulina e alcalinizzazione del plasma
Ipocalcemia	Deficit di assorbimento renale e di riassorbimento osseo e intestinale. Deficit di vitamina D3 e quindi della sintesi di PTH	Molte condizioni di infiammazione acuta (pancreatiti) e disturbi endocrini e delle paratiroidi. Osteolisi, insufficienza renale	Alterazioni neuromuscolari, fascicolazioni, e spasmo laringeo. Alterazioni ECG	Calcio gluconato o calcio cloruro.
IPERCALCEMIA	Abnorme riassorbimento osseo esagerato riassorbimento enterale	Neoplasie, iperparatiroidismo, TBC, sarcoidosi, berilliosi...	Anoressia, nausea, vomito, ileo, astenia muscolare, convulsioni fino al coma, alterazioni ECG. Calcificazioni metastatiche	Sodio, diuretici che interferiscono colesterolo riassorbimento renale, farmaci che impediscono altri riassorbimenti

Lo SHOCK

→Condizione caratterizzata da una grave e ↓ riduzione della perfusione che comporta una disfunzione cellulare e insufficienza d'organo

Lo shock è essenzialmente distinguibile in due grossi meccanismi patogenetici:

- **Shock a bassa gittata:** deficit primitivo del circolo con incapacità di assicurare un sufficiente flusso periferico di sangue – *S. cardiogeno, ipovolemico*
- **Shock ad alta gittata (distributivo):** venodilatazione con ↓ del precarico, vasodilatazione arteriosa con ↓ delle RPT, depressione miocardica – *s. settico, anafilattico, spinale, insufficienza spinale, tireotossicosi, insufficienza surrenalica acuta*

In entrambi i casi, si produce una situazione di risposta compensatoria, responsabile di parte della sintomatologia, volta a migliorare la perfusione degli organi vitali e restituire al cuore la capacità di sostenere il flusso. Questa risposta, in genere, è destinata a fallire.

Eziologicamente, i vari processi che possono provocare lo shock distinguono questo in almeno 4 tipi:

	emorragico	CARDIOGENO	SETTICO	NEUROGENO / ANAFILATTICO
Clinica	Pallore Cute sudate e fredda Tachicardia Oliguria Ipotensione	Pallore Cute sudate e fredda Aritmia Oliguria Ipotensione	Febbre e brividi Cute calda Tachicardia Oliguria Alterazione della coscienza	Cute calda Tachicardia Oliguria Ipotensione
Esami di laboratorio	Diminuzione di ematocrito ed emoglobina	Segni enzimatici ed elettrocardiografici di danno cardiaco	Leucocitosi e colture batteriche positive	
Patogenesi	Iповolemia	Riduzione della GC e della perfusione coronarica	Difetto cellulare di utilizzo dell'ossigeno, vasodilatazione mediata da citochine	Vasodilatazione centrale
Terapia	Fluidi Sangue Arresto emorragie	Antiarritmici Inotropi Vasopressori Vasodilatatori coronarici	Liquidi Antibiotici NOS inibitori Drenaggio chirurgico	Liquidi plasma expandere, simpaticomimetici centrali e periferici

A parte lo shock settico, le varie cause di shock (vasodilatazione, ipotensione, insufficienza di cuore) sono una la conseguenza dell'altra: la riduzione del flusso provoca aumento della richiesta dal cuore, che se non riesce a compensare si trova dinanzi alla venomozione dei tessuti periferici: infatti inizialmente la risposta dell'ortosimpatico riesce a compensare la situazione con la vasocostrizione periferica e i meccanismi renali di compenso, e a migliorare la funzione cardiaca.

Dopo un certo periodo, se la situazione non si risolve, ad esempio in una emorragia non rifornita e continua, o in un danno primitivo di cuore, la situazione peggiora ancora perché si passa allo shock cardiogeno. A questo punto il cuore non riesce più a compensare le richieste, e la perfusione tissutale peggiora ancora. Il flusso sanguigno ai tessuti diventa così basso, e le necessità così elevate, **che i meccanismi periferici di controllo del flusso hanno il sopravvento su quelli centrali**, e si manifesta il fenomeno della **vasoparalisi**, ossia di una dilatazione delle arteriole periferiche non responsiva al simpatico e quindi al trattamento farmacologico.

Questa fase, che è detta shock irreversibile, e si manifesta quando la pressione scende anche per pochi minuti al di sotto dei 45 mmHg, è indice di un danno tissutale irreversibile e porta invariabilmente a morte.

2.1 Lo SHOCK A BASSA GITTATA

Shock cardiogeno

E' la condizione che meglio si riesce a trattare: è infatti sufficiente correggere la causa primaria di shock per risolvere il quadro, a meno che i danni tissutali e renali (essenzialmente la necrosi corticale per ridotto flusso, e la necrosi tubulare da eccessivo accumulo di mioglobina, derivata a sua volta dalla necrosi muscolare) siano stati irreversibili.

Lo **shock cardiogeno** in particolare si realizza per:

- danno miocardico (IMA massivo > 40%, miocarditi, farmaci cardiotossici)
- alterazioni meccaniche (insufficienza valvolare acuta)
- aritmie
- cause extracardiache:
 - ↓ del precarico (ostruzione della vena cava, PNX iperteso, tamponamento cardiaco)
 - ↑ del postcarico (dissezione aortica, embolia polmonare massiva)

le **caratteristiche dello shock cardiogeno** sono:

- ↓ della gittata cardiaca (CO: cardiac Output) e della FE
- ↑ della PVC
- ↑ delle RPT
- ↑ dell'estrazione periferica di O₂
- ↓ del consumo di O₂ (NB: dovuto principalmente alla ↓ del CO e non all'O₂ delivery)

Meccanismi di compenso:

1. **ipertono simpatico** (innescato dai barocettori e dai chemocettori del seno carotideo):
 - effetto inotropo, cronotropo e dromotropo positivo
 - ridistribuzione della capacitance venosa
 - ridistribuzione del circolo verso i distretti nobili
 - stimolazione del sistema renina-AT
2. **risposta endocrina** (→ ↓ della VFG e contrazione del volume urinario)
 - attivazione sistema renina-AT
 - ↑ rilascio di ADH
 - iperincrezione di catecolamine (risposta metabolica da stress)

A ciò, oltre agli effetti diretti di questi sistemi, si aggiungono gli effetti sul sistema **respiratorio**, e l'aumento del **richiamo di liquidi dai compartimenti extravascolari**.

Quest'ultimo evento è un effetto dell'emoconcentrazione e della ritenzione di sodio, che aumentano l'osmolarità del plasma, ma anche dell'aumento della concentrazione di glucosio, e dei fenomeni vasomotori che riducono la pressione all'interno del capillare. Nel complesso questo fenomeno si chiama **refilling**.

Ci sono alcune differenze importanti fra una ipovolemia pura o da bassa gittata, derivate essenzialmente dal fatto che nel primo caso la massa effettiva circolante diminuisce davvero, nel secondo c'è ristagno venoso per insufficienza eiettiva, con **turgore giugulare, edema polmonare, reflusso epato-giugulare**.

Clinica

I principali segni clinici da osservare nell'ipossia da bassa gittata sono:

- **Vasocostrizione cutanea:** cute pallida e sudata, fredda
- **Vasocostrizione renale:** anuria e segni di insufficienza renale
- **Vasocostrizione venosa:** collasso delle vene superficiali (quelle profonde vengono spremute molto di più, ma non ci sono segni clinici). In realtà le vene del collo si evidenziano collassate nell'emorragia, turgide nello scompenso cardiaco
- **Tachicardia o aritmie**
- **Tachipnea**
- **Iperensione solo nelle fasi iniziali ben compensate, poi predomina l'ipotensione, segno di un compenso insufficiente**
- **Sintomi e segni specifici** di condizioni predisponenti allo shock a bassa gittata, come infarto, pneumotorace, embolia, occlusione intestinale, peritonite, traumi, malattie del SNC, reazioni anafilattiche

L'evoluzione dello shock tende alla MOF, se non viene compensato automaticamente dall'organismo. Questo spesso diventa impossibile, quando, come principio generale, **vengono seriamente danneggiati quei sistemi preposti al compenso stesso**. Se c'è quindi danno cardiaco, perdita di sangue, danno respiratorio

grave o sequestro di liquidi eccessivo, e non si interviene dall'esterno fino a compenso, la prognosi è destinata ad essere infausta.

2.2 Lo SHOCK AD ALTA GITTATA

Lo shock settico è accompagnato da alcuni sintomi sistemici, secondari alla reazione del SI, che lo rendono di facile discriminazione. Questa risposta è detta **SIRS: Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica**, e comprende:

- Temperatura $>38^{\circ}$ (fase reattiva) o $< 36^{\circ}$ (fase passiva, prognosi negativa)
- Tachicardia > 90
- Tachipnea ($>20/\text{min}$ o $\text{PCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$)
- Leucocitosi >12000 o leucopenia <4000 (PMN immaturi $>10\%$)

→ Alcune definizioni terminologiche:

- ▶ **SIRS**: sindrome sistemica da risposta infiammatoria; è una definizione fatta su parametri puramente clinici, pertanto non fa distinzione tra eziologia infettiva e non
- ▶ **Sepsi**: SIRS con eziologia microbica sospetta o comprovata
- ▶ **Sepsi severa** (sindrome settica): sepsi accompagnata da uno o più segni di disfunzione organica, ipoperfusione, ipotensione, acidosi metabolica, obnubilamento acuto mentale, oliguria e ARDS; per parlare di ipotensione la pressione sistolica deve essere $< 90 \text{ mmHg}$ o comunque 40 mmHg al di sotto dei valori abituali, senza altra causa apparente
- ▶ **Shock settico**: sepsi con le alterazioni precedentemente descritte più con insufficienza acuta e duratura del flusso arterioso refrattaria alla reidratazione con liquidi, con conseguente deficit di perfusione tissutale
- ▶ **Shock settico refrattario**: forma non responsiva alla terapia reidratativa e vasopressoria, che dura più di 1 h
- ▶ **MOF**: Multiple Organ Failure, fase terminale dello shock con disfunzione grave di 1 o più organi che richiede l'intervento terapeutico per il mantenimento dell'omeostasi interna

La risposta si compone anche di **variazioni del metabolismo intermedio**, che sono responsabili della patogenesi dello shock; tale risposta **non è specifica nei confronti del patogeno**, perché è mediata dalle sostanze che i linfociti secernono in risposta all'infezione, sempre uguali.

Fase preclinica (patogenesi)

Infezione da soluzione di continuo, trauma o penetrazione di altro tipo, e superamento delle difese dell'ospite; in questa fase vengono prodotte le citochine, in particolare l'IL1, responsabili delle manifestazioni della sepsi, e del catabolismo proteico muscolare che permette la produzione di glucosio e delle proteine di fase acuta, e che può condurre alla cachessia.

Le proteine di fase acuta agiscono proteggendo in vario modo i tessuti dall'azione degli enzimi litici cellulari, in particolare come antiossidanti e scavengers di specie reattive: per questo la disfunzione epatica è un fattore sfavorevole nell'evoluzione della sepsi.

L'infiammazione produce trombossani e PG, che producono, assieme ad altri mediatori più immediati, una vasodilatazione che comincia i suoi effetti patogenetici (è il fattore principale che media lo shock).

Inoltre, si realizza la chemiotassi delle cellule infiammatorie che danneggiano i tessuti con i loro enzimi lisosomiali.

Fase di compenso (iperdinamica)

Le reazioni che seguono sono tutte un tentativo di compensare i processi metabolici e organici descritti prima, che in questa fase, a seguito del potenziamento della carica infettante, diventano maggiori e richiedono appunto un compenso.

Prima di tutto aumentano le richieste metaboliche, per l'incremento del catabolismo tissutale e del dirottamento del glucosio verso la genesi delle proteine di fase acuta e anche per lo stato di ipertermia. L'aumento dell'uso degli aminoacidi ramificati produce ammoniaca, che può essere alla base dell'aumento della tendenza all'encefalopatia.

Compenso circolatorio

Il difetto di estrazione di ossigeno e la vasodilatazione producono aumento della gittata, della frequenza e quindi del lavoro e del consumo di O₂ del miocardio. Questo tende a normalizzare la pressione arteriosa, o addirittura ad aumentarla. Questa risposta, molto chiara dal punto di vista clinico, può non verificarsi nelle situazioni di ipovolemia o di presenza di cardioinibitori settici.

Compenso respiratorio

L'edema, l'ingorgo linfatico che comprime i bronchi, e le alterazioni del flusso provocano difficoltà respiratorie, e c'è una diminuita stimolazione centrale per il risparmio del glucosio che produce meno CO₂ perché viene di meno catabolizzato. C'è, per via delle modificazioni del flusso secondarie alla vasodilatazione, un aumento dello shunt e dello spazio morto fisiologico.

L'estrazione periferica di O₂ e quindi il consumo ↓ per un danno primitivo del metabolismo cellulare.

In questa fase lo shock risponde molto bene alla terapia di supporto alla funzione cardiocircolatoria e respiratoria, che opportunamente associata al trattamento della sepsi risolve in genere il quadro.

Fase di scompenso (miocardiodepressiva)

Interviene quando il peggioramento del danno supera le capacità compensatorie dell'organismo. A livello periferico c'è una riduzione dell'utilizzo di substrati metabolici come il glucosio e i lipidi, cosa che aggrava l'ipossia delle cellule, mentre a livello del fegato si manifesta un aumento del catabolismo aminoacidico, con produzione di ammoniaca, che è responsabile e della sindrome encefalica settica, sia di una parte della vasodilatazione.

La diminuzione delle resistenze vascolari diventa enorme, a causa del fatto che la carenza di ossigeno alle cellule è molto aumentata.

Il compenso cardiaco non riesce a far fronte alle esigenze: permane lo stato iperdinamico e inizia a manifestarsi una acidosi metabolica che deriva dalla glicolisi.

L'edema tissutale da rigonfiamento delle cellule (diminuzione dell'attività della pompa del sodio), la diminuzione della capacità di compenso del cuore, che si manifesta con ipotensione, la presenza di segni di encefalopatia, e la diminuzione della differenza artero-venosa di O₂, segno di una diminuita estrazione cellulare indicano che si sta passando alla fase pre/terminale.

In questa fase, il passaggio alla fase finale dello shock può avvenire anche per l'**improvviso cedimento funzionale di uno o più organi**, che magari erano già parzialmente compromessi (insufficienza subliminale). Il cuore, i polmoni o i reni e il fegato sono gli organi principalmente causa di questo cedimento, qualora esista una patologia sottostante a loro carico.

Fase di insufficienzamultiorganica (MOF)

Si hanno alterazioni di uno o più sistemi che conducono poi inevitabilmente alla disfunzione di altri e al precipitare della situazione verso la fine.

Insufficienza metabolica

Non responsività cellulare agli ormoni catabolizzanti, per difetto multienzimatico (principalmente piruvico deidrogenasi); cessazione del controllo epatico sulla glicemia, soprattutto per l'incapacità del fegato di utilizzare substrati aminoacidici.

Questa condizione di ipometabolismo acuto provoca la cessazione funzionale di organi importanti e vitali, ed è alla base della MOF. Inoltre, l'edema cellulare interno che deriva dalla cessata funzione della Na/K⁺ ATPasi provoca ipovolemia.

[Le alterazioni che seguono sono valide anche nel meccanismo di shock a bassa gittata, nel quale cambia solo il meccanismo patogenetico]

Insufficienza respiratoria

Direttamente legata all'aumento della permeabilità dei capillari alveolari, l'ARDS, che si verifica per alveolite e deposizione di membrane di fibrina nell'alveolo, spesso è la causa alla base della cascata di fallimenti organici che si verificano.

Insufficienza renale

Danno glomerulare e tubulare da ipotensione, che si manifesta con anuria e accumulo di sostanze di rifiuto, come ammoniaca e creatinina. Sembra che l'endotelina sia uno dei fattori che maggiormente contribuiscono al danneggiamento del tessuto renale.

E' la causa del 40% della morte da shock, ed è una delle complicazioni più tardive, che può verificarsi anche settimane dopo l'evento acuto.

Insufficienza cardiaca

In genere evento tardivo, compare comunque in qualunque momento, anche perché l'attività del cuore aumenta in corso di sepsi per molto tempo anche prima dello shock. Purtroppo la forma più frequente è quella dell'insufficienza cardiaca ad alta gittata: ossia il cuore effettivamente lavora più del normale, ma è sempre comunque al di sotto delle richieste (insufficienza relativa). A causa della mancanza dei segni di scompenso, è un quadro di difficile diagnosi molto insidioso.

Insufficienza epatica

Fondamentale la funzione del fegato per la sopravvivenza. L'insufficienza interviene con ittero diretto (o misto) non associato ad ostruzione delle vie biliari. L'iperammonemia e gli enzimi sono comuni, e anche l'EPS. Si associa anche ipoglicemia da deficit della gluconeogenesi.

Altre condizioni

- **EPS**
- **Pancitopenia**
- **Alterazioni atrofiche della mucosa intestinale** : derivate dalla carenza di sangue e dal mancato stimolo funzionale, queste alterazioni spesso si accompagnano ad una diminuzione barriera intestinale contro le infezioni, e quindi a peritonite settica

PARAMETRI E DIAGNOSI DELLO SHOCK

I dati disponibili sono così tanti, sia clinici che di laboratorio, che è indispensabile l'interpretazione dei risultati. I segni clinici che abbiamo descritto precedentemente sono addizionati da una serie di esami di laboratorio e di parametri ematici, come:

- **Pressione arteriosa**: poco significativa, perché è una condizione necessaria e non sufficiente perché coesista una perfusione tissutale adeguata
- **Frequenza cardiaca**
- **Pressione venosa centrale**: indica la presenza di una insufficienza primitiva o secondaria di cuore assoluta, con accumulo di precarico.
- **Output cardiaco**: frequenza X gittata
- **Emogasanalisi con test del pH ematico**: valutazione della situazione metabolica e della funzione polmonare, di un compenso metabolico e/o respiratorio dell'acidosi.
- **Emogasanalisi del sangue venoso centrale**: valutazione dell'estrazione di O₂ dal circolo ematico.
- **Ematocrito**
- **Lattato ematico**
- **Diuresi**

Il **catetere di Swan-Ganz** serve per misurare la pressione nell'arteria polmonare, indice più affidabile della PVC, e permette la misurazione della pressione nell'atrio destro del cuore.

Terapia

🏠 Nello shock a basso flusso, si deve mantenere una adeguata quantità di sangue e pressione (che in questo caso è proporzionale alla perfusione tissutale), e quindi si agirà:

- Sulla volemia (soluzioni expander e trasfusioni di sangue intero)
- Sull'ossimetria
- Sull'equilibrio acido-base ed elettrolitico
- Sulla funzione renale
- Sul sostegno del cuore e la prevenzione delle aritmie

Ripristino della volemia:

La trasfusione è indicata nei seguenti casi:

- VO₂ inferiore a 100 ml/min/m²
- O₂ ER pari a 0,5 pazienti con ↓ della CO
- Pazienti sintomatici (Hb < 9 g/dl)

Non è invece indicata per ↑ il benessere del paziente, accelerare il recupero, espandere il volume vascolare e in pazienti non sintomatici. Si usano sacche di sangue concentrato, conservato a 4°C in CPD (citrato, fosfato, destrosio), ognuna da 250 ml (200 ml eritrociti, 50 ml plasma – Hb 23-27 gr/dl, Ht: 60-70%).

Altrimenti si usano colloidali o cristalloidi, come soluzioni di Albumine a varia diluizione (dal 5 al 25%), sol. Di destrano 40, pentastarch, soluzione di NaCl al 7,5% (la comune soluzione fisiologica viene meno adoperata perché espande il volume interstiziale più che quello plasmatico). Ovviamente all'infusione fa seguito un sensibile calo dell'Ht, nella misura del volume perso e ripristinato.

Obiettivi della terapia volemica sono il raggiungimento di questi parametri (nell'adulto):

- PVC: 15 mmHg
- Indice cardiaco > 3 L/min/m²
- VO₂ (uptake dell'ossigeno) > 100 mL/min/m²
- Lattacidemia < 4 mmol/L

Per calcolare la quantità da infondere si tenga presente che nel caso del sangue essa deve essere pari al deficit volemico, nel caso di soluzioni colloidali 1,5 volte esso e con soluzioni cristalloidi 4 volte la perdita stimata.

Un buon parametro per valutare l'efficacia delle misure adottate, analogamente alla rianimazione è l'ETCO₂ (anidride carbonica di fine espirazione).

Inoltre naturalmente si deve riconoscere e rimuovere la causa di shock primitiva e trattare emorragie, embolie, infarti eccetera

☆ Nello shock ad alto flusso, è fondamentale trattare l'infezione, sostenendo nel contempo gli organi compromessi o in difficoltà. Eventualmente le soluzioni expander sono indicate per la possibilità di un sequestro di fluido nei tessuti.

Accanto alla terapia antibiotica, che viene effettuata tenendo conto della tossicità dei farmaci su organi eventualmente compromessi, si deve prevedere la rimozione del focolaio settico quando e appena è possibile.

ANESTESIA

RISCHIO ANESTESIOLOGICO

La classificazione ASA (American Society of Anesthesiology) divide i pazienti in 7 classi prognostiche a seconda delle loro condizioni, che sono utilizzate dall'anestesista per poter utilizzare procedure e metodiche differenti a seconda dei pazienti che si trova dinanzi.

classe	chirurgia	CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE	COMPROMISSIONE STATO DEL PAZIENTE
I	Elettiva	Paziente sano	Nessuna
II		Malattia sistemica di media o modesta entità	Lieve
III		Malattia sistemica grave ma non invalidante	Grave
IV		Malattia sistemica che richiede costante supporto alle funzioni	Molto grave
V	Urgenza		Assente o lieve
VI			Grave o molto grave
VII		Paziente moribondo senza aspettative di sopravvivenza	Moribondo

Oltre a questo, esiste la valutazione preoperatoria di Goldmann del 1977 che divide i pazienti in 4 classi in base al rischio presentato di complicanze.

Anestetici generali

Sono utilizzati per l'anestesia cioè per rendere il paziente incosciente e insensibile agli stimoli dolorifici nel corso di interventi chirurgici, al contrario di quelli locali agiscono nel SNC.

L'anestesia può essere suddivisa in 3 stadi:

1. **induzione:** periodo di tempo che intercorre tra l'inizio della somministrazione dell'anestetico e lo sviluppo dell'effetto anestetico
2. **mantenimento:** tempo durante il quale il paziente è anestetizzato.
3. **recupero:** tempo che intercorre tra l'interruzione della somministrazione dell'anestetico e la ricomparsa dello stato di coscienza

Etanolo e morfina possono indurre uno stato di insensibilità e oblio algido ma non sono utilizzati come anestetici: infatti un farmaco per essere utilizzato a questo scopo deve essere facilmente controllabile in modo da rendere l'induzione e il recupero dall'anestesia molto rapidi e poter aggiustare il livello della stessa durante l'intervento.

Gli anestetici generali si distinguono in anestetici inalatori e anestetici per iniezione endovenosa in base alla modalità di somministrazione.

ANESTETICI INALATORI

I primi anestetici e essere introdotti efficacemente sono stati gli **anestetici inalatori**, in particolare il protossido d'azoto (H. Davy, 1800), all'inizio etichettato come gas esilarante, per sua proprietà euforizzanti, così come del resto l'etere.

Gli anestetici inalatori non appartengono a una classe chimicamente riconoscibile di sostanze.

Quindi la struttura molecolare non sembra importante per l'azione, bensì alcune proprietà fisico-chimiche.

Il loro meccanismo di azione è infatti **specifico** e non necessita della presenza di recettori specifici.

Per cui le teorie sui meccanismi d'azione proposte sono 2:

⊕ **Teoria lipidica:** proposta Overton e Meyer che in un loro studio dimostrarono la correlazione tra potenza dell'anestetico e **liposolubilità** (misurata come coefficiente di ripartizione olio:acqua) la potenza viene misurata come l'inverso della **MAC** (concentrazione alveolare minima necessaria per eliminare i movimenti nel 50% dei pazienti cioè per ottenere l'effetto anestetico), più il farmaco è liposolubile minore è la MAC.

Questa correlazione è stata ripetutamente confermata per molti composti, per i quali la **MAC** concentrazione anestetica alveolare minima, è inversamente proporzionale alla potenza.

Overton e Meyer non avanzarono ipotesi sul meccanismo d'azione per cui sono state formulate due teorie:

1. **espansione del volume delle membrane:** fenomeno a sostegno di ciò è la cosiddetta reversibilità pressoria dell'anestesia. L'anestesia sembra subentrare quando il volume della fase lipidica si espande oltre lo 0.4% per l'inserimento meccanico delle molecole dell'anestetico

2. **aumento della fluidità delle membrane:** per disorganizzazione delle code idrofobiche. Si è visto infatti che pressioni molto alte (che riduce la fluidità di membrana) antagonizza lo stato anestetico.

le alterazioni di membrana indotte dagli anestetici inalatori determinano **variazioni secondarie della funzione dei canali ionici** che stanno alla base del loro meccanismo di azione.

⊕ **Teoria proteica:** la capacità di legarsi a proteine come Hb e mioglobina e vari enzimi è ampiamente documentata per gli anestetici ma nella maggior parte dei casi le concentrazioni necessarie per influenzarne la funzione sono molto più alte di quelle normalmente usate.

Questa teoria può spiegare una peculiarità degli anestetici, cioè il **fenomeno di cut-off** (perdita dell'attività biologica oltre un certo grado di liposolubilità in una serie di composti omologhi); può darsi che gli anestetici si leghino a domini proteici saturabili e immobilizzanti, oltre che disperdersi nella fase lipidica: questo in effetti avviene per l'alotano.

Effetti sul SNC

Un'azione comune agli anestetici generali è quella di aumentare la soglia di eccitazione delle cellule nervose. A livello neuronale gli anestetici **inibiscono la conduzione del potenziale d'azione e la trasmissione sinaptica**.

Per le dosi utilizzate in chirurgia tuttavia è importante solo il secondo effetto, mentre la trasmissione assonica è conservata.

L'abolizione della trasmissione sinaptica potrebbe dipendere da inibizione della liberazione del trasmettitore o della sua azione post-sinaptica, o una riduzione dell'eccitabilità post-sinaptica.

Il primo e il terzo sembrano i fattori principali.

Un aumento dell'attività delle sinapsi inibitorie si verifica invece solo con alcuni anestetici generali, come i barbiturici.

Per quanto riguarda le aree d'azione preferenziale, uno stato di incoscienza può essere indotta con un danno a carico della formazione reticolare, dell'ipotalamo e del talamo, ma non della corteccia.

L'attività della sostanza reticolare è essenziale per il mantenimento dello stato di veglia.

Gli anestetici, pure a basse concentrazioni sembrano capaci di causare una breve **amnesia**, per interferenza con le funzioni ippocampali.

In questo modo il paziente non ricorda l'esperienza vissuta anche se durante l'anestesia era in grado di eseguire semplici comandi.

Tuttavia esistono sicuramente molti altri siti d'azione, vista l'influenza sul SNA e sulla respirazione e non c'è un bersaglio critico specifico.

Gli **stadi dell'anestesia** si possono mettere in evidenza usando un anestetico singolo a lenta attività come l'etere.

1. **Analgesia:** viene mantenuta la coscienza ma compare un certo sopore e una varia insensibilità agli stimoli algici
2. **Eccitazione:** delirio ed eccitazione, amnesia, perdita di coscienza, assente risposta agli stimoli, tranne quelli dolorifici. Alcuni riflessi somatico-viscerali esaltati (es. vomito e tosse in risposta alla stimolazione faringea). La ventilazione è irregolare. E' uno stato pericoloso, che le moderne procedure tendono a bypassare utilizzando il tiopentale.
3. **Anestesia chirurgica:** cessazione di qualunque movimento spontaneo e regolarizzazione della respirazione. Se l'anestesia è profonda, scompare qualunque tipo di riflesso, il tono muscolare si appiattisce e la respirazione diventa per lo più addominale, anziché toracica. Durante questo stadio si può effettuare l'intervento chirurgico.
4. **Paralisi midollare:** paralisi vasomotoria e respiratoria, senza un supporto circolatorio e respiratorio insorge rapidamente la morte

La profondità dell'anestesia è determinata dalla concentrazione dell'anestetico nel SNC.

La condizione di anestesia chirurgica consiste di 3 componenti, cioè:

1. **Incoscienza**
2. **Analgesia**
3. **Rilassamento muscolare**

Queste vengono ottenute più spesso con associazioni di farmaci, anziché con uno solo.

Una procedura diffusa è l'induzione dello stato di incoscienza (**tiopentale** per EV) cui fa seguito l'inalazione di un **anestetico volatile** (magari in associazione a un **analgesico oppiaceo** endovenoso) per mantenere l'incoscienza e indurre l'analgesia.

Può essere usato anche un **bloccante neuromuscolare** (di solito non depolarizzante – tubocurarina) per ottenere il rilassamento muscolare con minori concentrazioni di anestetico.

Questa procedura consente tempi di induzione e di recupero rapidi, senza periodi lunghi (e pericolosi) di semincoscienza.

Effetti sul sistema cardiorespiratorio

Alcuni anestetici determinano **ipotensione** (per contrastare l'ipotensione eccessiva indotta da alitano si utilizzano vasocostrittori ad azione diretta come la fenilefedrina).

Gli anestetici alogenati causano **aritmie** cardiache (soprattutto ES ventricolari) per un motivo sconosciuto che però presuppone una cooperazione positiva con le catecolamine.

Infatti se la concentrazione di NA è aumentata, condizione frequente per lo stress dell'intervento chirurgico o in condizioni particolari come tumori che secernono NA, c'è pericolo di FV.

Con l'eccezione dell'ossido nitroso e della ketamina, tutti gli anestetici provocano **depressione respiratoria** e ipercapnia.

Farmacocinetica degli anestetici inalatori

Un anestetico ideale dovrebbe equilibrarsi il più velocemente possibile tra il sangue e l'aria alveolare, per consentire un miglior controllo della profondità dell'anestesia e un rapido recupero dopo l'interruzione della somministrazione.

La velocità con la quale si raggiunge la concentrazione efficace nel SNC ad indurre l'anestesia dipende da molti fattori farmacocinetici che influenzano anche la velocità di recupero dell'anestesia.

L'induzione dipende dalla velocità con cui si raggiungono concentrazioni efficaci di anestetico nel SNC; viceversa il recupero dipende dalla velocità con cui l'anestetico abbandona il SNC.

Per questo gruppo di farmaci il metabolismo è importante per gli effetti tossici ma non per la determinazione della durata d'azione, alla base del risveglio infatti è la ridistribuzione del farmaco e non il suo metabolismo.

Le principali variazioni dei tempi di induzione e recupero dipendono da:

- ✗ Proprietà dell'anestetico (coefficienti di ripartizione sangue-gas e olio-gas)
- ✗ Fattori fisiologici (ventilazione alveolare e gittata cardiaca)

il **coefficiente di ripartizione sangue-gas** influenza principalmente la velocità di induzione e di recupero, mentre la liposolubilità, espressa dal **coefficiente di ripartizione olio-gas** è il determinante principale della potenza dell'anestetico e del suo volume di distribuzione.

La concentrazione degli anestetici nel SNC è virtualmente in equilibrio con la concentrazione plasmatica arteriosa.

Pertanto gli effetti farmacologici dipendono dalla cinetica di trasferimento dall'aria alveolare al sangue.

Se si fa respirare al paziente una miscela di anestetico a Pp tale da determinare all'equilibrio anestesia chirurgica, la velocità di raggiungimento di questa dipende dal **coefficiente di ripartizione sangue-gas**.

Minore è la **solubilità** nel sangue più rapido è il processo di equilibratura.

Infatti con un agente a bassa solubilità una minore quantità deve essere trasferita al sangue e basta una singola inspirazione massimale per raggiungere l'equilibrio, in virtù dell'alto gradiente transalveolare.

Lo stesso discorso vale per l'eliminazione, che sarà più rapida.

Anche l'aumento della concentrazione dell'anestetico nell'aria inspirata farà aumentare la velocità di induzione.

Inoltre anche il trasferimento ai tessuti influenza la cinetica di equilibratura: composti molto **liposolubili** si equilibrano lentamente a causa del loro grande accumulo nel tessuto adiposo, che però impiega tempo a causa del basso flusso specifico.

Ovviamente i tempi dipendono anche dall'entità della **ventilazione alveolare**: maggiore è quest'ultima, più rapida è l'equilibratura.

L'aumento della **gittata cardiaca** invece ha effetti complessi: ritarda l'aumento della concentrazione plasmatica arteriosa e così l'induzione; velocizza invece la fase più tardiva dell'equilibratura.

Per quanto riguarda il recupero valgono gli stessi concetti.

Da aggiungere che per un anestetico molto liposolubile, somministrato abbastanza a lungo da dargli il tempo di equilibrarsi con il tessuto adiposo, il recupero è molto lento e il paziente può rimanere assopito per ore.

Recentemente sono stati introdotti composti con scarsa solubilità nel sangue e nei tessuti ma nel contempo abbastanza potenti: il desflurano e il sevoflurano.

N.B. gli anestetici inalatori hanno un vantaggio rispetto agli anestetici per endovena e cioè che **la profondità dell'anestesia può essere modificata variando la concentrazione dell'anestetico inalato**.

Metabolismo

La principale via di eliminazione degli anestetici inalati è l'espiazione ma in parte questa avviene tramite il metabolismo a livello epatico e di altri tessuti.

Soltanto per il metossiflurano e per l'alotano il metabolismo concorre significativamente all'inattivazione (per il 50 e 30% rispettivamente).

Invece è importante per la **tossicità**: i **danni renali ed epatici** possono essere associati alla formazione di metaboliti.

Per lo più si tratta di radicali clorocarboniosi (dal CCl₄) e ioni fluoruro od ossalato (dal metossiflurano). Dopo somministrazione di metossiflurano la c.p. di fluoruri sale anche di 40 volte e ciò può causare un blocco renale (motivo per cui ora si usa l'enflurano e l'isoflurano).

Esiste il problema della tossicità cronica: studi epidemiologici hanno rilevato tra il personale delle sale operatorie una più alta incidenza di epatopatie, leucemie, aborti, malformazioni.

Farmaco	K. di ripartizione e sangue:gas	Induzione	Metabolismo	Note
Etere	12	lenta	Parziale Ox a etanolo	Non più usato perché infiammabile, pericoloso e a lenta induzione.
ALOTANO	2,4	media	30% → ac. Trifluoroacetico, bromuro	E' attualmente il più usato tra gli anestetici inalatori. Non è esplosivo né irritante, i tempi d'azione sono abbastanza rapidi. E' molto potente e può dare facilmente insufficienza cardio-respiratoria. Ha però una spiccata epato-tossicità , soprattutto per somministrazioni ripetute. Il danno epatico sembra mediato da una risposta immune verso gli enzimi fluoro-acetilati.
Enflurano	1.9	media	5% → fluoruro	Più rapido del metossiflurano, presenta una minore liposolubilità e un metabolismo limitato. Non causa insufficienza renale, tuttavia ha gravi effetti pro-epilettogeni durante l'induzione e il recupero. Stessa proprietà del suo analogo strutturale esafluoroetere, potente convulsivante.
Metossiflurano	13	lenta	50% fluoruro, ossalato →	Etere fluorurato introdotto nel 1960. E' molto liposolubile e potente ma il K è abbastanza alto, quindi i tempi sono più lenti , specialmente il recupero, causa dell'accumulo nel tessuto adiposo. Il metabolita fluoruro è responsabile del danno renale che ne limita l'utilizzo a brevi anestesie durante il parto , poiché esso non è utero-rilassante.

PROTOSSIDO D'AZOTO	0.47	rapida	nessuno	Dato il basso K di ripartizione sangue-gas, agisce rapidamente e anche il recupero è veloce. E' inoltre analgesico a [] sub-anestetiche. Però è poco potente : perfino all'80% della miscela inspirata (oltre non si può andare perché diminuisce la tensione di O2), non è capace di indurre anestesia chirurgica. Recentemente è stato evidenziato che ossida il Co della Vit. B12: il recupero da questa condizione è lento e l'esposizione cronica a dosi anche basse esaurisce la riserva del M.O. provocando anemia e leucopenia.
Isoflurano	1.4	media	<2% → fluoruro	Molto simile all'enflurano, di cui non condivide l'azione convulsivante . Controindicato nei pazienti con malattia coronarica, è molto costoso (difficoltà di purificazione degli isomeri attivi).

Molti anestetici sono stati abbandonato perché infiammabili, irritanti e/o tossici: es. cloroformio, dietiletere, viniletere, ciclopropano.

ANESTETICI ENDOVENOSI

Sono usati perché anche il più rapido degli anestetici inalatori impiega qualche minuto ad agire producendo un periodo transitorio di agitazione.

Invece gli anestetici EV agiscono in 20", non appena il farmaco raggiunge il SNC, quindi sono usati per l'**induzione dell'anestesia**.

Altri agenti, per lo più sedativo-ipnotici (come il diazepam) sono utilizzati per indurre sedazione pre-anestetica e diminuire così il dosaggio richiesto per l'anestetico.

Invece non sono efficaci nell'indurre anestesia prolungata che oltretutto è poco controllabile in relazione alla profondità, data la lenta velocità di eliminazione.

Induttori:

✗ Tiopentale:

appartiene alla classe dei barbiturici.

Ottima potenza e rapidità d'azione, liposolubile, instabile (deve essere preparato poco prima dell'uso).

In seguito all'iniezione, provoca incoscienza entro 20": essa dura 5-10'.

Il rapido declino della c.p. successivo alla somministrazione è dovuto a fenomeni di redistribuzione nel grasso corporeo, la fase lenta della discesa invece dipende dal metabolismo.

Per cui gli effetti postumi sono molto duraturi, soprattutto se sono state fatte ripetute somministrazioni.

Il tiopentale è legato per il 70% all'albumina → stati ipoalbuminemici richiedono aggiustamento del dosaggio.

Non è analgesico bensì profondamente **pneumodepressore** (non va bene per mantenere lo stato anestetico). Inoltre può causare necrosi e gangrena da arteriospasma qualora extravasi dalla vena.

✗ Etomidato:

introdotto negli anni '70, presentava come vantaggio rispetto al tiopentale la maggiore finestra tra dose anestetica e dose in grado di indurre depressione cardiorespiratoria.

Inoltre i postumi (nausea e vomito) sono meno duraturi.

Un uso prolungato però sopprime la corteccia surrenalica, per cui l'uso è limitato a pazienti a rischio di scompenso cardiorespiratorio.

✗ Propofolo:

simile al tiopentale ma senza gli effetti collaterali dell'etomidato.

Ha un rapido metabolismo e si pensa di utilizzarlo nel mantenimento dell'anestesia in infusione continua.

Anestetici di base

✗ Ketamina:

blocca il recettore eccitatorio glutammatergico tipo NMDA.

Ha una latenza leggermente maggiore (2-5') e rispetto al tiopentale produce un effetto diverso, noto come **anestesia dissociativa**, che consiste in analgesia, amnesia, paralisi motoria ma **senza perdita di coscienza**.

Stimola l'attività simpatica centrale inducendo incremento della pressione e della GC.

Durante l'induzione e il recupero possono verificarsi movimenti involontari e allucinazioni sensoriali (in effetti la ketamina è affina alla fenciclidina, che è una "droga di strada").

Inoltre produce un aumento della pressione arteriosa e tachicardia mentre la respirazione non è influenzata.

Gli effetti pro-allucinogeni e deliranti limitano l'utilizzo all'anestesia pediatrica minore, perché i bambini sono meno sensibili a questi effetti.

✗Midazolam:

è una **benzodiazepina** a lenta azione che però è usata in quanto priva di importanti effetti collaterali o avversi.

ANESTETICI LOCALI

Farmaci che bloccano la generazione e la propagazione degli impulsi in maniera prevedibile e reversibile. La loro caratteristica è la selettività d'azione nella sede di somministrazione; non sopprimendo la coscienza non sarebbe appropriato il termine di anestesia, seppur locale, tuttavia questi farmaci bloccano anche paralisi muscolare e blocco dei riflessi somatici e viscerali, per cui parlare di "analgesia" è limitante.

Il connettivo che riveste le fibre nervose (distinto in epi-, peri- ed endonevrio) ostacola la diffusione dell'anestetico all'interno delle fibre: la sede + facilmente raggiungibile è a livello delle radici spinali.

Meccanismo d'azione

Blocco rapido, prevedibile e reversibile della conduttanza al Na. In questo modo si impedisce la corrente rapida di Na che causa la depolarizzazione del neurone. Si tratta quindi di un blocco "non depolarizzante", per alcuni aspetti analogo a quello realizzato dai curarici a livello della placca neuromuscolare.

Gli **effetti elettrofisiologici** che susseguono alla comparsa del blocco sono:

- progressiva ↓ di ampiezza dei potenziali d'azione (NB: del nervo, non delle singole fibre, dato che il PDA è un fenomeno del tipo "tutto o nulla"; il PDA del nervo ↓ mano mano che le singole fibre vengono bloccate in numero sempre >)
- rallentamento della Vmax di depolarizzazione (blocco progressivo dei canali del Na)
- innalzamento dei potenziali di soglia
- prolungamento della durata del periodo refrattario (x rallentamento della Vmax di ripolarizzazione dovuta all'azione antagonista degli anestetici sui canali del K)

il sito di binding è in corrispondenza dello sbocco assoplasmico del canale del Na: questo presuppone che le molecole del farmaco debbano prima attraversare l'assoplasma nella configurazione idrofobica elettricamente neutra e posizionarsi nel sito d'azione restringendo il lume o respingendo le molecole di Na.

Il legame avviene preferenzialmente ai canali che si trovano nella configurazione aperta o inattivata, ma non a riposo.

→questo presuppone che la stimolazione ripetitiva della fibra fa sì che un numero > di canali venga reso o mantenuto inattivo ("fenomeno della dipendenza d'uso"), perché il farmaco stabilizza la sua fase e ne previene la transizione alla forma attivabile.

Anche se con affinità 100 volte <, gli anestetici si legano anche ai canali del K: l'effetto è comunque incidentale e non determinante ai fini dell'effetto.

il potenziale di membrana a riposo risulta invece invariato, perché l'attività della pompa Na/K è invariata.

Oltre alla repulsione elettrostatica degli ioni Na esiste anche un altro meccanismo d'azione, tipico degli anestetici idrofobici elettricamente neutri come la benzocaina: l'interposizione nel contesto del bilayer lipidico con espansione volumetrica della membrana stesa e compressione ab estrinseco del lume del canale e impedimento alla transizione di fase. Questo meccanismo è antagonizzato dall'iperbarismo, mentre possiede la "dipendenza d'uso".

→in una fibra mielinica un blocco efficace è ottenuto quando l'anestetico locale abbia ↓ di almeno 84% la Pna in 3 adiacenti nodi di Ranvier, poiché la variazione di potenziale indotta dalla depolarizzazione investe i 2 nodi adiacenti al sito di generazione del PDA. La distanza internodale è direttamente proporzionale al diametro della fibra,

Sogliadi blocco

Benchè gli anestetici locali possiedano effetti tossici anche rilevanti, sono usati a concentrazioni > di quelle minime efficaci: siccome però il blocco anestetico è un fenomeno graduale conviene iniziare dalla **concentrazione minima di blocco** (Cm) per un dato tempo (solitamente 10' almeno), che sarebbe il corrispettivo della MAC x gli anestetici locali.

I valori di Cm ricavati in vitro su un preparato di fibra sono tutti + bassi di quelli riscontrabili in vivo a causa della presenza di involucri protettivi e della dispersione farmacocinetica.

Essendo la distanza internodale variabile in rapporto al diametro delle fibre ed essendo 3 il numero minimo di nodi da bloccare si hanno 2 importanti conseguenze:

- diversa vulnerabilità delle fibre che compongono un nervo misto (“**blocco differenziale**”)
- suscettibilità, in un'anestesia spinale, delle radici lombosacrali, la cui lunghezza dal MS al forame intervertebrale di uscita è > (→ ne consegue che in un'anestesia spinale causa sempre un blocco motorio degli arti inferiori, anche per basse concentrazioni)

→ occorre precisare 2 concetti non ovvi:

1. la Cm per fibre mieliche A- δ è +/- la stessa di quella delle fibre C: poiché quest'ultime hanno anch'esse una lunghezza critica di blocco, indipendente dal diametro della fibra, che è dello stesso ordine di grandezza di quello delle fibre mieliniche (2-4 mm); inoltre esse sono rivestite dalle cellule di Schwann, che ostacolano la diffusione di anestetico
2. a Cm per le fibre pre-gangliari B è < di quella delle fibre C: in quanto l'intervallo internodale delle fibre B è molto corto (dello stesso ordine delle fibre C)

la Cm dell'anestetico è influenzata anche dal pH della soluzione: quanto + questa è alcalina, tanto > è la quota di base neutra, + rapidamente diffusibile, e dalla sua lipofilità.

Blocco fasico

Quando si deve effettuare un'anestesia chirurgica si inietta una concentrazione di anestetico > della Cm in quantità tale da coprire almeno 3 nodi di Ranvier.

Quando invece l'obiettivo terapeutico è diverso (es. ↓ del firing spontaneo neuronale responsabile del dolore neuropatico) si usano concentrazioni < della Cm in modo che vengano bloccate +/- selettivamente le fibre che scaricano a + alta frequenza.

La base biochimico-fisiologica del blocco fasico risiede nella disponibilità di un > numero di canali per il Na per il binding.

Proprietà fisicochimiche degli anestetici locali

La loro struttura chimica è caratterizzata da un **gruppo lipofilo aromatico** ed un **gruppo idrofilo aminico** uniti da una catena intermedia di lunghezza variabile comprendente un legame estereo o amidico.

Anestetici locali con **estere**:

- **Benzocaina**
- **Procaina**
- **Tetracaina**
- **Cloroprocaina**

Quelli con **amide** sono:

- **Lidocaina**
- **Prilocaina**
- **Mepivacaina**
- **Etidocaina**
- **Bupivacaina**

Il polo lipofilo è responsabile del legame al recettore (che si trova sul versante interno della membrana plasmatica) mentre il polo idrofilo consente una più facile penetrazione e diffusione locale del farmaco.

Gli anestetici di sintesi (lidocaina, bupivacaina) contengono un atomo di C asimmetrico: in commercio si trovano solo miscele racemiche ma la purificazione di enantiomeri potrebbe permettere di ottenere composti di analoga potenza ma meno tossici.

Sono basi deboli in genere disponibili in forma di sali il cui pKa è di 8-9 per cui a PH fisiologico la forma più rappresentata è quella ionizzata che è la più attiva.

→l'aggiunta di radicali organici idrofobici sull'anello aromatico degli amino-esteri ne modifica la pKa, la liposolubilità e quindi la potenza e la durata d'azione.

→il legame tra il gruppo idrofilo e quello lipofilo condiziona la stabilità della molecola: il legame amidico è più refrattario all'idrolisi. *(la biodegradazione degli amino-esteri produce PABA, che è in grado di scatenare reazioni anafilattiche).*

→la catena alchilica che unisce le due porzioni deve essere della lunghezza giusta ai fini dell'interazione critica col sito d'azione: oltre una certa lunghezza ↑ la lipofilità ma ↓ le proprietà anestetiche e ↑ la tossicità.

→il gruppo aminico ha una natura debolmente basica e la % della forma protonata e neutra è in funzione della pKa; come per la catena intermedia, la lunghezza dei radicali carboniosi condiziona il grado di idrofobicità e la potenza.

Caratteristiche biofisiche

3 caratteristiche sono importanti:

1. **liposolubilità** → potenza e "onset"; in vitro la liposolubilità è direttamente proporzionale alla potenza, in vivo questa relazione perde la sua linearità, perché un farmaco eccessivamente liposolubile viene sequestrato dalle componenti adipose perinevriali
2. **pKa** → potenza e "onset"; regola la ripartizione tra quota lipofila e quota protonata attiva secondo la nota equazione di Henderson&Hasselback; per cui a pH fisiologico, quanto + alta è la pKa, tanto + lento sarà l'onset, perché una quota < di farmaco si trova nella forma lipofila
3. **quota di legame proteico** → durata; la correlazione non dipende da interferenze farmacocinetiche (es. anestetico EV a scopo antiaritmico con legame a proteina plasmatiche che fungono da reservoir) bensì da una corrispondenza di affinità tra proteine e sito d'azione (che è pure esso una proteina...)

→in presenza di acidosi (tessuti ischemici o flogistici), ↑ la % di molecole in forma cationica, con ↓ della potenza e ↑ dell'onset, cui ci si può opporre ↑ la dose inoculata. Il pH neuronale è protetto anche in presenza di grosse variazioni di quello plasmatico: il neurone però è impermeabile agli ioni H⁺ e bicarbonato, ma non alla CO₂:

Ne deriva che ↑ anche modesti di pCO₂ deprimono la conduzione nervosa e causano acidosi neuronale, che sposta l'equilibrio verso la forma cationica: ne deriva un potenziamento del blocco, da cui l'idea di utilizzare soluzioni "carbonate" di anestetico.

Le soluzioni in commercio sono acidificate per favorire la forma protonata idrosolubile, e le preparazioni con vasocostrittore ancora di+ per impedire l'ossidazione della catecolamina.

Un'interferenza addizionale sull'assorbimento è data dall'**attività vasodilatatrice nel sito d'inoculo**: tutti gli anestetici hanno un effetto bifasico di vasocostrizione a bassissime dosi e vasodilatazione a quelle terapeutiche (eccetto la cocaina che è sempre vasocostrittore). La vasodilatazione ↑ il wash out di molecole e ↓ la potenza, durata e onset time.

Molte delle reazioni allergizzanti e anafilattogene sono in realtà riconducibili a un eccipiente comune che è il metilparabenzoato, un batteriostatico della classe delle sulfonamidi: le preparazioni che lo contengono non dovrebbero essere usate per via EV o subaracnoidea. Le preparazioni farmaceutiche sono sempre leggermente acidificate e contengono antiossidanti e/o stabilizzanti; quelle per l'anestesia subaracnoidea glucosio (per creare iperbarismo e rallentare la diffusione in senso rostrale).

Fattori che influenzano l'attività

Oltre alle caratteristiche del farmaco sono importanti:

- **dose:** un dose > fa \uparrow potenza e durata e \downarrow l'onset; l' \uparrow della dose può essere ottenuto o \uparrow il volume iniettato (quando si vuole \uparrow l'estensione del blocco) o la concentrazione (quando si vuole migliorare l'intensità e \downarrow l'onset)
- **sito di inoculo:** caratteristiche anatomiche e di perfusione; il blocco subaracnoideo insorge prima di quello epidurale perché l'anestetico è posto nelle vicinanze delle radici nervose prive di epinevrio; nell'anestesia del plesso brachiale o diafrasi tronchi nervosi, la paresi precede l'analgesia e il blocco coinvolge prime le fibre prossimali (per la disposizione somatotopica delle fibre)
- **carbonazione e alcalinizzazione della soluzione:** benchè l'aggiunta di CO₂ sia utile dal punto di vista teorico, i risultati non sono così buoni a causa del rapido tamponamento in vivo della CO₂ (\rightarrow il pH assonico non subisce le variazioni volute); l'alcalinizzazione invece \uparrow durata e potenza e \downarrow l'onset ma non deve essere eccessiva altrimenti il composto precipita.
- **Misture di anestetici:** si cerca di sfruttare la rapidità dell'onset dell'uno con la lunga durata d'azione dell'altro (es: associazione lidocaina-bupivacaina, detta "supercaina"); nell'approntare questi mix occorre però considerare le possibili interferenze farmacocinetiche e farmacodinamiche
- **Addizione di un vasocostrittore:** il vasocostrittore \downarrow il wash out dal sito di inoculo, pertanto produce un \uparrow della potenza e della durata del blocco e \downarrow la tossicità sistemica, inoltre contrasta l'intrinseco effetto vasodilatatore degli anestetici; altri potenziali vantaggi sono le proprietà analgesiche intrinseche degli agonisti α e la \downarrow del sanguinamento; la diluizione permette di raggiungere l'effetto vasocostrittivo voluto senza \uparrow il rischio di aritmie oltre un livello accettabile; non tutti gli anestetici beneficiano allo stesso modo dell'aggiunta del vasocostrittore (anestetici + liposolubili ad es. ne beneficiano solo quando usati a bassa concentrazione); il vasocostrittore non va in ogni caso usato in:
 1. Ostetricia: rischio di ipoperfusione uterina in caso di distress fetale
 2. Angina instabile, aritmie, ipertensione, ipertiroidismo
 3. Contemporaneo trattamento con i-MAO
 4. Infiltrazione di aree somatiche prive di flusso collaterale (dita, pene, anca, spalla)
- **Gravidanza:** \uparrow la distribuzione, intensità e durata del blocco peridurale, probabilmente a causa dell'iperventilazione e l'alcalosi respiratoria che si determina in gravidanza, compensata da una $>$ escrezione di HCO₃⁻; la \downarrow capacità tampone sposta l'equilibrio verso la forma polare attiva

Farmacocinetica

Benchè la relazione dose-risposta si tutto fuorchè lineare, per una miriade di fattori il cui impatto è difficilmente prevedibile, è importante conoscere alcuni parametri, perché l'uso continuo di dosi submassimali al fine di indurre con certezza l'analgesia espone al rischio di tossicità sistemica.

Assorbimento sistemico

Dipende da vari fattori:

- **Sito di inoculo:** in scala decrescente l'entità dell'assorbimento è: intercostale>epidurale>SC>subaracnoideo; il blocco intercostale richiede infatti molteplici iniezioni e il picco ematico raggiunto è $>$; il sottocute invece intrappola l'anestetico nel tessuto adiposo e lo rilascia lentamente; lo spazio subaracnoideo infine è virtualmente avascolarizzato e il farmaco deve diffondere attraverso la dura madre; per la via IM dipende dalla quota di adiposità del sito anatomico (es. gluteo>deltoide)
- **Dose:** relazione pressochè lineare e prevedibile per gli stessi siti anatomici
- **Epinefrina:** presente in [] variabile a seconda dell'anestetico e del sito di inoculo (es: 1:200000 nel blocco epidurale, 1:50000 dell'infiltrazione gengivale, molto meno se si utilizza un anestetico privo di attività vasodilatatrice come la prilocaina); α -agonisti + selettivi non danno apprezzabili benefici clinici se non in odontoiatria
- **Proprietà intrinseche dell'anestetico locale:** soprattutto liposolubilità e attività vasodilatatrice intrinseca; $>$ è la liposolubilità $<$ è l'assorbimento per sequestro nel sito di inoculo

Distribuzione

Passato in circolo il farmaco si distribuisce secondo una cinetica che presenta 3 pendenze (2 per amio-esteri), corrispondenti a:

1. fase α o distributiva agli organi ad alto flusso (cervello, fegato, reni, polmoni)
2. fase β , di decadimento + lento, legata alla distribuzione a organi e tessuti con basso indice di perfusione
3. fase γ : metabolismo & escrezione

L'ultima fase è assente negli amino-esteri, che vengono idrolizzate direttamente nel plasma.

L'organo che effettua il $>$ uptake è il polmone, in virtù dell'alto flusso ed elevata affinità: in questo modo il piccolo circolo funge da fattore protettivo in caso di iniezione EV accidentale; allo steady-state invece la quota $>$ si trova nei muscoli, per un fattore di massa complessiva.

Gli anestetici si legano con bassa affinità all'albumina ed elevata affinità all' $\alpha 1$ -glicoproteina, per cui sono importanti i livelli di quest'ultima, che \uparrow nella reazione di fase acuta come dopo un intervento chirurgico e sono bassi invece nella sindrome nefrosica e nel neonato.

Metabolismo ed escrezione

Gli anestetici di tipo estereo vengono metabolizzati dalle **pseudocolinesterasi** ematiche e quindi hanno una emivita più breve, mentre le amino-amidi vengono metabolizzati dal **citocromo p-450 epatico** e quindi hanno una emivita più lunga.

Ad eccezione della prilocaina (metabolizzata anche dal rene), per gli altri la clearance epatica può essere approssimata a quella corporea totale, ed è pari al prodotto del flusso distrettuale per il coefficiente di estrazione (ER). Se l'ER è vicino all'unità il fattore limitante è il flusso distrettuale, mentre se l'ER è basso il metabolismo è principalmente condizionato dalla capacità enzimatica e dal binding proteico.

Alterazione dei parametri farmacocinetici

Sono coinvolti età, funzionalità epatica e cardiovascolare, equilibrio acido-base. La funzionalità renale invece è ininfluente perché i metaboliti escreti sono già inattivi.

- **Età:** incide nella curva β : l'emivita nelle età estreme è 2 volte quella dell'adulto (nel neonato: \downarrow della clearance, nell'anziano per \uparrow del Vd)
- **Funzione cardiovascolare:** una \downarrow della gittata fanno \downarrow il Vd degli anestetici e \downarrow la clearance delle amino-amidi ad alto ER; in queste condizioni quindi va \downarrow la dose
- **Funzione epatica:** un'epatopatia senza variazione apprezzabile del flusso distrettuale influisce solo sulla clearance degli anestetici a basso ER (bupivacaina, mepivacaina); se concomita un \uparrow dell' $\alpha 1$ -glicoproteina ciò protegge dai rischi di tossicità, perché \downarrow il pool diffusibile
- **PH:** l'acidosi potenzia la tossicità a causa della \downarrow della quota di binding proteico; l'ipocapnia invece \downarrow il flusso distrettuale epatico
- **Interazioni farmacologiche:** farmaci che \uparrow il flusso distrettuale (Ca-antagonisti, isoproterenolo, fenobarbital) \uparrow la clearance delle amino-amidi ad alto ER; induttori delle ossidasi microsomiali a funzione mista (etanolo, barbiturici) \uparrow la clearance delle amidi a basso ER

Tossicità sistemica

L'entità del picco ematico raggiunto dipende da uptake vascolare, binding proteico e uptake polmonare.

Tossicità cerebrale

La BBB non costituisce un ostacolo valido al passaggio dell'anestetico (la cui $[\]$ nel liquor è pari al 60-65% di quella arteriosa), probabilmente perché è discontinua in più punti (plessi corioidei, epifisi, ipofisi ecc...).

Oltre che per via ematica il SNC può essere raggiunto per via liquorale, in caso non vengano usate soluzioni iperbariche con paziente in decubito corretto.

Applicato sperimentalmente sulla superficie encefalica, l'anestetico induce silenzio elettrico, mentre istillato nel sistema ventricolare provoca iperventilazione, astenia, e forte attivazione parasimpatica (componente neurogena centrale dell'effetto miocardiotoxic).

A basse dosi tutti gli anestetici sono anticonvulsivanti: il passaggio all'azione convulsivante è segnalato da alcuni sintomi soggettivi come xerostomia (il + precoce, seguito da intorpidimento e pizzicore della lingua e delle labbra), acufemi, tinnito, ansia, cefalea, diplopia, difficoltà nell'accomodazione, senso di caldo e

formicolii agli arti. Obiettivamente si riscontra eloquio impacciato (farfugliamento), euforia (amino-esteri) o sedazione (amino-amidi), fascicolazioni, movimenti coreici.

→Complessivamente gli anestetici hanno effetti neurologici fasici (depressione-eccitazione-depressione-convulsioni), frutto di un'inibizione prevalentemente delle vie inibitorie.

L'EEG è normale se si eccettua la presenza di onde δ - τ quando il paziente avverte xerostomia, poiché il focolaio epilettogeno che è a livello dell'amigdala e si attiva quando iniziano le alterazioni comportamentali.

Le convulsioni (generalmente si tratta di crisi tonico-cloniche generalizzate) rappresentano la complicanza + pericolosa: la soglia convulsivante è legata alla rapidità di ascesa della c.p.: sul piano tossicologico quindi la velocità di somministrazione è più importante della dose, infatti i valori soglia sono puramente indicativi.

I dati epidemiologici attestano che le convulsioni sono più frequenti di quanto si pensi e può insorgere in ogni circostanza (è stato segnalato un caso anche in corso di istillazione congiuntivale), anche se è più frequente nell'uso EV (lidocaina come antiaritmico), e nei blocchi plessici, per l'alta dose utilizzata. Di per sé la crisi epilettica non è letale e non lascia reliquati neurologici. L'uso negli epilettici non è controindicato, anzi, questi pazienti sono protetti per la terapia antiepilettica che fanno.

Il generatore epilettogeno focale delle crisi è l'amigdala e secondariamente le strutture del sistema limbico (tutte strutture subcorticali, infatti l'EEG è muto...); stimoli olfattori che afferiscono all'amigdala contribuiscono a scatenare le crisi.

Fattori che influenzano le convulsioni:

- **equilibrio acido-base:** la c.p. soglia convulsivante è in relazione inversa con la PaCO₂, sia perché la CO₂ ↑ l'eccitabilità neuronale, sia perché ↑ il flusso cerebrale e quindi la distribuzione al cervello del farmaco. Per questo l'iperventilazione rappresenta un valido presidio profilattico-terapeutico, insieme alle insostituibili benzodiazepine.
- **Temperatura corporea e ambientale:** relazione inversa, comprovata per la cocaina
- **Sedativi, ansiolitici, anestetici volatili:** ↑ la dose soglia
- **Opiacei:** ↓ dose soglia

Profilassi e prevenzione delle convulsioni

Individualizzazione della dose (limitata al minimo indispensabile)

Premedicazione: diazepam 5-10 mg xos, midazolam 5 mg EV

Dose test

Misure atte a evitare vie di somministrazione accidentali (aspirazione prima dell'inoculo e dopo i cambi di posizione dell'ago)

Iniezione lenta (non+ di 10 ml/min)

Monitoraggio cardiovascolare

Contatto verbale continuo (interrompere al primo accenno di sintomi-segni)

Se in ogni caso le convulsioni si verificano, generalmente sono di breve durata perché il picco ematico è fugace.

Il protocollo di trattamento scaturisce da quello classico della RCP; qualora risulti impossibile mantenere un'adeguata pervietà delle vie aeree si procede alla curarizzazione e all'intubazione tracheale.

Farmaci in grado di interrompere la crisi sono il tiopentone (50-100 mg), il diazepam/midazolam (0,1-0,2 mg/Kg) EV, efficaci entro 1'. Necessario anche correggere l'acidosi (x il release muscolare di acido lattico), poiché essa ↑ la neuro- e la cardiotoxicità.

Tossicità cardiovascolare

Alcuni anestetici (bupivacaina ed etidocaina) possono scatenare aritmie fatali ancor prima delle convulsioni, ma in ogni caso TUTTI gli anestetici causano in varia misura ↓ della contrattilità, eccitabilità, automatismo e conduzione e del tono vasale. Questi effetti sono accentuati da una componente di origine centrale (blocco del simpatico).

La miocardidepressione dovuta a un effetto diretto sui canali del Na, è dose-dipendente (scarsissima a dosi antiaritmiche) e correlata con la potenza dell'anestetico.

Le cellule pacemaker e soprattutto quelle del fascio di His sono più sensibili all'azione del farmaco rispetto al miocardio da lavoro: a livello del nodio AV essi ↓ la velocità di conduzione, ↑ il periodo refrattario e predispone alle aritmie da rientro.

Il meccanismo d'azione non è diverso da quello neuronale, se si eccettua che la dipendenza d'uso è meno importante e che l'affinità per particolari stati del canale del Na (oltre che per quello a riposo, comune a tutti gli anestetici), condiziona l'azione anti- o pro-aritmogena.

La **bupivacaina** è il > anestetico cardiodepressore: agisce anche da Ca-antagonista, probabilmente per una compressione ab estrinseco del canale e ciò ↑ l'effetto inotropo negativo. L'attività aritmogena è inoltre < per enantiomeri (es. levogiro della ropivacaina) della molecola. La bupivacaina ha anche un importante effetto centrale (perdita dell'inibizione tonica GABAergica, effetto antagonizzabile con le benzodiazepine), nel determinismo degli effetti cardiaci. Ipossia, acidosi, iperkaliemia, aggiunta di una vasocostrittore, trattamento cronico con digitale, gravidanza accentuano la pericolosità della bupivacaina. Inoltre a causa della lenta cinetica di displacement, l'arresto cardiaco da bupivacaina è refrattario inizialmente alle manovre di RCP e occorre insistere x almeno 1 h prima di dichiarare il decesso.

A livello vasale, gli anestetici bloccano l'accoppiamento eccitazione-contrazione, per blocco dei canali del Ca V-dipendenti. L'effetto + potente è ancora quello della bupivacaina, in virtù della rapida cinetica di legame e lenta di rimpiazzamento.

Considerazioni conclusive

L'infiltrazione cutanea con pochi mg di lidocaina non necessita altro che del contatto verbale continuo, mentre un blocco plessico, anestesia peridurale o blocco del simpatico necessita di alcuni accorgimenti come la medicazione preventiva, la dose test (10% del totale), l'iniezione lenta e intermittente, monitoraggio cardiovascolare e ossimetrico e incannulamento venoso.

La scelta dell'anestetico è fatta in base a:

1. durata d'azione

- breve durata: procaina e cloroprocaina
- intermedia durata: lidocaina, mepivacaina, perilocaina
- lunga durata: tetracaina, bupivacaina, etidocaina, ropivacaina

2. forma di anestesia

- topica o di superficie: viene usata la benzocaina, in virtù della bassissima pKa, + basso del pH cutaneo, cosa che rende la % della forma neutra idrofobica sempre prossima al 100%
- SC
- Blocco di un nervo o un plesso
- Epidurale
- Spinale o subaracnoidea: necessita di soluzioni rese iperbariche con glucosio (al 5-7%), per prevenirne la diffusione all'encefalo; se la procedura chirurgica richiede la posizione a testa in giù invece si usano soluzioni ipobariche ovviamente

Alcuni anestetici di largo impiego

Lidocaina

È la più utilizzata come pomata.

Ha latenza breve di 3-5 minuti e durata di azione di 60 minuti (180 minuti in associazione con l'adrenalina).

Procaina

Ha una latenza di 10 minuti.

Cloroprocaina

Per via della sua elevata velocità di idrolisi il trasferimento materno-fetale è basso e quindi è largamente impiegata in anestesia

Mepivacaina

Durata di azione di 90 minuti (180 in associazione con adrenalina).

Ropivacaina

Latenza 8-10 minuti, durata di azione 480 minuti (non è necessaria la somministrazione di un vasocostrittore).

TERAPIA ANTALGICA

→Dolore: quando e come trattarlo?

Il dolore è una sensazione spiacevole e un'esperienza emozionale spia di un danno tissutale attuale o potenziale, o descritta in termini di tale danno (definizione data dalla **IASP** – International Association for Study of Pain).

Tra lo stimolo e l'espressione soggettiva di dolore intervengono componenti cognitive (esperienza passata, attenzione, reattività generale), affettive, motivazionali, socio-culturali che possono amplificare o inibire il dolore.

Essendo il dolore un sintomo di allarme a carattere protettivo, è profondamente erroneo sopprimerlo senza averne accertato prima le cause; anche quando se ne conoscono le cause, es. una patologia osteo-articolare cronica, la sedazione algica può favorire il carico dell'articolazione malata e l'aggravamento della patologia. Esistono poi casi in cui il dolore perde il connotato di sintomo e acquista quello di malattia (es. dolore da ferite o neoplastico).

Algognosia

Percezione corticale che permette la discriminazione tra i vari tipi di sensazione dolorosa, sede, natura, intensità, che produce risposte motorie volontarie adatte. Si realizza a livello talamo-corticale ed è obiettiva e critica.

La percezione del dolore è essenziale per la sopravvivenza dell'individuo.

Algotimia

Risonanza affettiva del dolore fisico che fa di questo una sofferenza; elemento squisitamente soggettivo che amplifica in genere le reazioni al dolore. Ha sede nella regione prefrontale interessa la paleocorteccia e il sistema limbico.

Ad es. il dolore da parto arriva alla paleocorteccia, e solo per il 10% alla neocorteccia, che è quello che poi si ricorda (meccanismo finalistico per perpetuare la riproduzione).

La sofferenza affettiva è la componente che rende la percezione più o meno intensa: la sua variabilità dipende dai fattori prima elencati. Ad es. bambini che hanno subito molte manovre mediche dolorose, anche semplici iniezioni, reagiscono in maniera simile a quelli degli adulti.

D'altra parte pazienti neoplastici possono improvvisamente diventare intolleranti a dolori oggettivamente di piccola entità.

Misurazione del dolore

È un'operazione molto ardua, data l'incommensurabilità della componente affettiva.

Valutazioni quantitative:

metodi verbali:

- scala descrittiva semplice (S.D.S.); in questa maniera è abbastanza imprecisa e occorre attribuire un valore numerico

metodi visivi:

- scala intervallare numeriche (NRS) da 0 a 10: permettono di fare medie e raffronti tra due gruppi su base matematica
- analogo visivo (VAS): si invita il paziente a tracciare su una linea o un regolo colorato (scala: da nessun dolore a dolore + forte mai sperimentato) a tracciare una linea che corrisponde al proprio dolore; nelle scale colorate, colori più accessi e scuri suggeriscono istintivamente un dolore + forte
- scale cromatiche

scala di espressioni facciali: misure soggettive attuabili anche nei bambini piccoli

ovviamente i pazienti possono volutamente esagerare l'espressione del proprio dolore, per attirare l'attenzione, ma in questo caso il sanitario deve comportarsi come se il dolore fosse veramente massimo, perché occorre curare anche l'aspetto psicologico che amplifica il dolore e costringe il paziente ad attirare su di sé l'attenzione.

Relazioni descrittive multidimensionali

- Questionario del dolore di McGill (MPQ): 102 aggettivi divisi a seconda della quantità, qualità e insieme del dolore; è somministrabile solo per dolore cronico, in quanto non è plausibile che possa essere fatto su partorienti

Dolore: segnale di allarme come funzione protettiva

Cartesio: primo ad aver individuato le vie del dolore (XVII secolo), ipotizzando che esistessero vie dirette che portassero informazioni dalla periferia al cervello.

Uno stimolo segue queste vie: trasduzione → trasmissione → modulazione → percezione

La trasduzione dello stimolo è attuata dai recettori cutanei, la trasmissione dai nervi periferici la modulazione a livello della sinapsi con il II neurone (corno posteriore del MO).

- **Dolore fisiologico:** stimoli di bassa intensità attivano fibre β a bassa soglia di stimolazione, mentre stimoli dolorosi attivano fibre nocicettive A delta e C e producono la sensazione dolorifica
- **Dolore patologico:** fa sì che anche stimoli a bassa intensità producano dolore, poiché i nocicettori sono sensibilizzati, a volte quelli periferici a volte quelli midollari, ma in ogni caso anche stimoli innocui attivano direttamente i nocicettori: è il caso di stimoli tattili applicati su aree ustionate
- **Dolore acuto:** recente, associato casualmente e temporalmente a un evento ben preciso (es. dolore postoperatorio); mostra fasi di esacerbazione ma tende alla remissione spontanea ma può trasformarsi in cronico; è un sintomo e come tale va trattato riconoscendo preventivamente la causa (→ fare prima diagnosi); si accompagna a risposte riflesse come midriasi, ↑ sudorazione e FC&FR, vasocostrizione splancnica
- **Dolore cronico:** perdura a lungo e non può essere definito con chiarezza relativamente all'eziologia e di solito non è + un sintomo d'allarme (dolore-malattia), persistente con riacutizzazioni tende a essere sempre meno tollerato mostra una ripetitività a crisi; gli effetti provocati sono in questo caso disturbi del sonno, anoressia, ↓ libido, costipazione, cambiamento di personalità

→ obiettivo: impedire la trasformazione di un dolore acuto in uno cronico, meno trattabile

Classificazione fisiopatologica

- **D. nocicettivo:**

somatico superficiale: proveniente per lo più dai tegumenti, è ben localizzato nello spazio e nel tempo; può assumere il carattere di iperalgesia (↑ sensibilità a stimoli nocivi), ipoalgesia, anestesia, parestesia, allodinia (dolore innescato da stimoli cutanei non dolorifici)

somatico profondo: proveniente da muscoli, tendini e articolazioni, con minori caratteristiche di localizzazione

viscerale: originato da distensione, stiramento, flogosi, irritanti chimici e ischemia-necrosi; avvertito in profondità, mal descrivibile e mal localizzabile, accompagnato da fenomeni neurovegetativi di origine riflessa (nausea, vomito, diaforesi)

- **D. neuropatico**

Neurogenico: es. ernia discale con compressione radicolare, neuropatie da varia causa

Da deafferentazione: dovuto a resezione della via di conduzione del dolore; sindrome dell'arto fantasma; è dovuta alla persistenza della via dolorifica a monte della resezione, con irritazione del moncone nervoso e/o formazione di un neurinoma

Centrale: danno a carico del III neurone, in corso ad es. di ictus talamo-corticale

- **D. idiopatico**

Il danno organico tissutale, da qualunque causa lede l'integrità cellulare.

Il dolore acuto crea risposte riflesse a livello periferico, segmentario, sovrasegmentario e corticale (quelle motorie sono conosciute anche con il folcloristico termine di "stolzo").

Le risposte riflesse sono di natura motoria ma anche neurovegetativa e ormonale e concorrono ad attuare la risposta di "attacco&fuga".

Caratteristiche del dolore

- Localizzazione

- Evoluzione temporale
- Intensità (scale di misurazione del dolore)
- Caratteristiche (tra gli oltre 100 aggettivi riportati i più importanti sono: pulsante, gravativo, lanciaante, urente, a scossa elettrica; la descrizione è fatta anche in base alla cultura e al lessico del paziente)
- Interferenza con le attività e le funzioni fisiologiche

Rispostaperiferica

Iperalgesia:

- primaria
- secondaria

le zone di iperalgesia secondaria possono essere anche distanti dalla sede effettiva di danno

danno tissutale → liberazione di mediatori chimici nocicettivi → sensibilizzazione nocicettori e assoni collaterali → impulsi antidromici → liberazione di sostanza P → vasodilatazione, edema, ↑ permeabilità capillare, liberazione di BK → di nuovo sensibilizzazione dei nocicettori → **IPERALGESIA PRIMARIA**

nocicettori → liberazione sostanza P → liberazione di serotonina da parte di mastociti e piastrine → **IPERALGESIA SECONDARIA**

Risposteseqmentarie

reclutamento ed eccitabilità neuronale → d. da deafferentazione; trasmissione alle corna anteriori del MO e alla colonna intermedio-laterale → risposta riflessa motoria (solitamente spasmo e contrattura) e risposta simpatica (vd cutanea, vc cutaneo-muscolare) che provoca la potente carica motivazionale che spinge l'individuo all'azione.

Rispostesovrasegmentarie

centrate a livello ipotalamico, conducono alla reazione metabolica da stress

- ↑ produzione ormoni catabolizzanti (↓ di quelli anabolizzanti): ↑ glicemia, ↑ lattacidemia, consumo di O₂, bilancio azotato negativo, ↑ chetonemia, ↑ acidi grassi liberi
- ↑ liberazione ADH

- tachipnea e polipnea, oppure ipoventilazione per ↓ i movimenti che causano dolore
- tachicardia, bradicardia, aritmie e anche arresto temporaneo per dolori molto forti
- vasocostrizione diffusa e ipertensione
- contrazione della muscolatura striata

- ↓ della diuresi (da vasocostrizione e ↑ del riassorbimento tubulare)

potente carica motivazionale che spinge il soggetto ad agire per trovare sollievo

→l'attenuazione progressiva di tutte le risposte neuroendocrine è tipica del dolore cronico

→NB: questa risposta avviene anche durante l'anestesia, cioè analgesia profonda con totale assenza di qualsiasi percezione al dolore. Per questo pazienti diabetici vanno attentamente monitorati perché la loro glicemia ↑. Per questo oggi si cerca di bloccare le vie nervose periferiche, anche in anestesia generale, perché è da essere che parte questo tipo di risposta centrata a livello ipotalamico.

Rispostecentralicorticali

Sono alla base della

Coscienza del danno (variabile da paziente a paziente in virtù della pregressa esperienza personale e del tipo di personalità)

Reazioni affettivo-emozionali (stati ansioso-depressivi; hanno un effetto sinergico con il dolore, rafforzandosi entrambi)

Reazioni motorio-vegetative

Esiste anche una **sensibilizzazione centrale** che consiste nell'↑ del campo recettoriale, ampiezza e durata della risposta allo stimolo, ↓ soglia di stimolazione.

Il substrato anatomico-fisiologico è la **plasticità del SNC**, che reagisce con la formazione di nuove sinapsi (sprouting) soprattutto a livello delle fibre lese e denervate, LTP (Long Term Potenziazione), Wind-up (↑ attività neuronale in risposta a stimoli ripetuti; una specie di fenomeno di risonanza elettrica) e attivazione modulazione nocicettiva centrale a livello del corno posteriore del MO, a cui afferiscono anche fibre del sistema inibitorio discendente midollare (meccanismo del cancello: contribuisce a innalzare la soglia di sensibilità del II neurone di moto).

A livello del corno posteriore inoltre avviene anche un altro grado di elaborazione dello stimolo dolorifico, in base all'integrazione delle afferenze con i sistemi di controllo discendenti

Vie afferenti del dolore

- **Recettori:** vi sono meccanocettori con soglia di eccitabilità elevata, nocicettori polimodali, attivati da stimoli di varia natura e nocicettori viscerali, che verosimilmente sono coinvolti anche nella regolazione riflessa delle funzioni del viscere stesso; i mediatori algogeni sono moltissimi (istamina, chinina, K, ioni H, radicali dell'O₂, sostanza P e secondo l'osservazione dell'effetto analgesico dei FANS, le PG); il raggiungimento della soglia di scarica del recettore è legato oltre che all'entità dello stimolo a fenomeni di sommazione temporale
- **Vie afferenti periferiche:** le fibre che conducono impulsi nocicettivi sono di tipo A δ (mieliniche di grosso calibro – sensibilità termodorifica), e C (amieliniche di piccolo calibro, prevalenti nei nervi viscerali – sensibilità dolorifica indiscriminata); in ogni campo recettivo viscerale sono presenti ramificazioni delle fibre A δ e C, con ampia sovrapposizione a livello delle radici dorsali corrispondenti, che è alla base tra l'altro dell'esistenza del dolore riferito
- **Nervi:** sono formati dall'unione delle fibre nervose periferiche e sono rivestiti da guaine scarsamente penetrabili da parte degli anestetici locali; possiedono anche una propria vascolarizzazione e innervazione, importanti nella genesi del dolore da patologia nervosa localizzata
- **Ingresso spinale:** le fibre nervose raggiungono il ganglio e da qui le radici spinali posteriori, secondo una distribuzione metamERICA che è molto meglio definita per la sensibilità cutanea che per quella viscerale (in ogni caso il blocco farmacologico di una sola radice non provoca un'analgesia cutanea corrispondente al metamero per la sovrapposizione parziale dei campi viscerali; la radice spinale posteriore è sede di fenomeni complessi come il controllo delle afferenze, l'attività dei polipeptidi oppioidi, la distribuzione degli impulsi nelle vie ascendenti e la memorizzazione del dolore intesa come plasticità neuronale.
- **Via spino-talamica:** le fibre del II neurone sensitivo decussano e salgono portandosi nel cordone antero-laterale-controlaterale del MS, mantenendo una somatotopia e terminando nel nucleo ventroposterolaterale del talamo; questa è detta via lemniscale e conduce il dolore discriminato; esiste poi una via extralemniscale, multisinaptica, che fa scalo con i centri reticolari e limbici ed è responsabile del dolore indiscriminato e degli aspetti emotivi e dei riflessi suscitati da esso. Il talamo rappresenta un centro di integrazione importante e una sua lesione produce un dolore di tipo iperpatico, molto violento e difficile da trattare
- **Corteccia somestesica:** situata nella circonvoluzione postrolandica, attribuisce agli stimoli la coscienza, il tono affettivo e la localizzazione, in cooperazione con il sistema limbico; la soppressione della coscienza del dolore lascia integri il dolore stesso e tutti i riflessi cui dà origine e l'influenza farmacologica (e non) sui meccanismi interpretativi corticali e sottocorticali è fondamentale per il successo della terapia del dolore.

Vie discendenti e sistemi di controllo

Possono essere considerati come un meccanismo di autodifesa dell'organismo nei confronti dei danni arrecati dal dolore.

Le vie discendenti partono dalla corteccia, da grigio periacqueduttale (attorno all'acquedotto di Silvio), nucleo del rafe magno e giungono alle corna posteriori del MS e al nucleo del trigemino. I neurotrasmettitori

implicati sono la serotonina e l'adrenalina (infatti gli antidepressivi triciclici, che ne ↑ la disponibilità potenziano l'effetto degli analgesici e lo sono in parte loro stessi), oltre ai neuropeptidi oppioidi, i più importanti mediatori endogeni dell'analgesia.

Quest'ultimi derivano per idrolisi enzimatica dall'ACTH e sono le dinorfine, le endorfine e le enkefaline. Dopo aver legato i recettori vengono rapidamente idrolizzati. Oltre al dolore regolano l'umore e altre funzioni psichiche e viscerali (motilità intestinale, vescicale e gastrica, respirazioni). Gli effetti collaterali degli analgesici oppiacei corrispondono all'attivazione di tutti i gruppi di recettori e delle funzioni da loro correlate.

Il meccanismo d'azione consiste nell'inibizione del rilascio di SP e degli altri trasmettitori algogeni.

Il sistema di controllo sull'ingresso delle afferenze è costituito dagli interneuroni inibitori che formano la sostanza gelatinosa di Rolando.

L'ingresso degli stimoli algogeni è ostacolato oltre che dal sistema discendente di controllo da:

- stimolazione delle fibre motorie viciniori (+ vicini, detto alla latina ☺)
- stimolazione algogena dei metameri vicini

mentre è facilitato da:

- influenze corticali-sottocorticali legate all'esperienza emozionale del dolore
- focolai di flogosi e dolore cronico

L'elevato numero di trasmettitori coinvolti fa ipotizzare che non esistano neuroni specifici, bensì recettori specifici per ognuno di loro; inoltre alcuni neurotrasmettitori diffondono probabilmente per via interstiziale anziché attraversare la sinapsi.

Nel corno posteriore si localizzano anche i processi di amplificazione responsabili del prolungamento nel tempo del dolore acuto ("memoria del dolore acuto"), alla base di cui c'è il forte ingresso di calcio nel citosol del neurone innescato dall'attivazione dei recettori attivati in massa da uno stimolo doloroso violento. Vengono espressi proto-oncogeni a lunga emivita, così che il dolore si estende nello spazio e nel tempo.

TRATTAMENTO DEL DOLORE

Dolore postoperatorio

È il tipico dolore-malattia.

Dall'inizio del secolo i progressi sono stati pochi: il trattamento più diffuso continua ad essere l'iniezione di un oppiaceo o di un FANS da parte dell'infermiere quando il paziente è stufo di sentire dolore.

Le ragioni di questa inadeguatezza sono:

- resistenze da parte dei curanti
- carenze di personale e/o organizzazione
- preoccupazione verso gli effetti indesiderati dei farmaci (ileo adinamico, depressione respiratoria, paura di indurre tossicodipendenza)

“il dolore è il miglior amico della chirurgia (o del chirurgo? ☺)”

→ l'analgesia postoperatoria si propone di alleviare l'unico dolore acuto prevedibile come tempi, e sede di insorgenza.

Entità e sede del danno tissutale determinano l'entità e la durata della risposta endocrino-metabolica da stress. La nocicezione attiva riflessi locali (iperalgia primaria), segmentali, soprasegmentali, corticali, così che il dolore assume caratteristiche di proiezione, iperpatia e allodinia. Da queste osservazioni è nato il concetto di analgesia preventiva, in modo da prevenire le modificazioni neuronali che rendono il dolore anomalo e meno sopportabile.

Effetti di impatto negativo del dolore postoperatorio

Apparato cardiovascolare: iperattività del SNA simpatico, con vasocostrizione (→↓ precarico e ↑ postcarico), ↑ della FC e del ritmo e del consumo di O₂; se non c'è adeguato trattamento e soprattutto nei pazienti anziani il dolore può compromettere la stabilità emodinamica e ↑ la richiesta di O₂ in misura superiore all'apporto massimo possibile, con pericolo di IMA

Apparato respiratorio: risposte riflesse segmentarie con alterazione del rapporto flusso volume, stimolazione centro respiratorio bulbare, respiro superficiale in pazienti sottoposti a chirurgia toracica, con modificazioni sia del ritmo che della frequenza respiratoria

Sistema endocrino: reazione etabolica da stress, alterazioni idroelettrolitiche (\uparrow ritenzione idrosalina, \uparrow escrezione di K, \downarrow liquido extracellulare)

Sistema immunitario ed emostatico: \downarrow chemiotassi granulocitaria, \downarrow fagocitosi, \downarrow numero di monociti, linfociti B, T, iperviscosità e ipercoagulabilità, \uparrow aggregazione piastrinica, \uparrow fibrinolisi; tutto questo si traduce in $>$ suscettibilità alle infezioni e \uparrow rischio di TVP e CID

SNC: modificazioni motorie e psicodinamiche con agitazione, ansia, depressione, disforia, insonnia, paura di aggravare il dolore; si attivano inoltre riflessi cutaneo-somatosomatici responsabili dello spasmo muscolare che aggrava il dolore e riflessi cutaneo-somato-visceroviscerali che producono spasmo bronchiale (\rightarrow atelettasie), \uparrow motilità GE (distensione, costipazione, vomito) e ritenzione urinaria

Terapia

Va impostata considerando:

- il tipo di paziente (peso ed età, che influenzano l'entità del V di distribuzione e quindi la dose)
- la fisiopatologia e la clinica del dolore postoperatorio
- la sede e il tipo di intervento chirurgico

tenendo presente comunque che non esistono farmaci sempre sicuri ed efficaci.

Le tre classi principali di farmaci agiscono a un livello diverso:

1. anestetici locali: trasmissione dell'impulso e sensibilizzazione centrale
2. FANS: \downarrow notevole della sensibilizzazione periferica e in piccola parte anche centrale
3. oppiacei: \downarrow della sensibilizzazione centrale e in parte dell'integrazione corticale e della risonanza affettiva al dolore

Per quanto riguarda le modalità di prescrizione, il giudizio clinico è sempre fondamentale.

Se si tratta di dolori intollerabili occorre evitare le somministrazioni "al bisogno", cioè su richiesta del paziente, schema che deriva dal desiderio di \downarrow al minimo il consumo di farmaco: in realtà si ottiene l'effetto contrario, poiché per far scomparire un dolore non tollerabile occorre una dose di farmaco $>$, per di più la latenza d'azione è notevole e il paziente è notevolmente a disagio, perché nel tempo che impiega il farmaco ad agire il dolore raggiunge il limite dell'intollerabilità.

È questo il caso di somministrazioni IM eccessivamente diradate nel tempo.

Uno schema che prevede la somministrazione dell'analgescico APPENA il paziente percepisce dolore impedisce ad esso di raggiungere una soglia molto alta, ma ancora più aspicabile è uno schema a intervalli prestabiliti in cui la somministrazione precede la comparsa del dolore.

In questo modo è possibile ottenere una concentrazione plasmatica meno fluttuante più vicino possibile allo steady-state

Con quest'ultimo schema si va incontro a fenomeni di tolleranza e di dipendenza, che non si sviluppano però prima di 10-15 giorni e in ogni caso sono trascurabili se il dolore è incoercibile.

Una modalità di somministrazione molto attuale è quella con pompa programmabile che infonde continuamente una quantità preimpostata di farmaco, con la possibilità da parte del paziente di autosomministrarsi dosi suppletive di farmaco, prestabite per dose o intervallo (**Patient Controlled Analgesia**). Se usata a lungo occorre prestare attenzione agli effetti collaterali a lungo termine dei farmaci utilizzati e a fenomeni di dipendenza-tolleranza.

Dolore neoplastico

Per comprendere la portata umana di questo aspetto si tenga presente che:

- 250000 persone all'anno si ammalano di cancro in Italia
- il cancro è la 2° causa di morte
- quando è presente in un terzo dei casi il dolore supera la soglia della tollerabilità: nella fase iniziale della malattia è presente nel 30-40% dei casi, in quella finale 60-80%.
- Nel 65% dei casi di dolore cronico esso è causato da un cancro

Inoltre l'80+% dei pazienti ha più di un tipo di dolore pertanto la terapia non può essere unica

L'effettiva incidenza del dolore oncologico dipende ovviamente dal tipo di cancro. Mentre per le leucemie è solo del 5%, nel carcinoma gastrico è del 65%, nei tumori di utero, laringe è del 70% e infine si riscontra pressoché nella totalità dei casi di carcinoma pancreatico, per la facile invasione del plesso celiaco.

Il dolore oncologico è un **dolore “globale”**, formato oltre che dalla componente nocicettiva, talvolta assente, dalla carica affettiva negativa implicata nella malattia e nelle conseguenze negative che essa comporta sul piano fisico e sociale, da cui derivano ansia, rabbia e depressione.

In un circolo vizioso dalle conseguenze devastanti poi il dolore esercita un pesante impatto fisico:

- disturbi del sonno: 60-65%, anche con dolore moderato
- astenia
- anoressia: molti pazienti con dolore intenso hanno vomito e devono ricorrere ad antiemetici; anche la chemioterapia ha questo pesante effetto
- reazione emotiva: ansia, depressione, somatizzazione

il dolore non trattato incide negativamente sulla malattia, sulla qualità della vita e perfino sulla sopravvivenza: nei pazienti non trattati ↑ l'incidenza di insufficienza cardiaca e respiratoria, infezioni maggiori, durata del ricovero in terapia intensiva e del periodo di intubazione e il costo totale per la gestione del paziente levita.

La componente fisica riconosce diverse cause:

- **legate alla malattia** (77%): invasione nervosa e delle sierose, occlusione di visceri cavi con dolore tipo colica, occlusione di grossi vasi arteriosi (dolore ischemico) o venosi (edema), metastasi ossee multiple (bacino, colonna, cingolo scapolare-pelvico; queste ultime causano dolore per attivazione dei nocicettori o per compressione di radici nervose o plessi, compressione che può essere continua o innescata da movimenti particolari (“incident pain”, difficilmente controllabile, può richiedere l'immobilizzazione)
- **legate alla terapia** (19%): cicatrice chirurgica, radioterapia, chemioterapia; anche la terapia antalgica può produrre effetti collaterali che causano dolore (es. stipsi da oppiacei): tali effetti vanno trattati per non annullare i benefici della malattia
- **debilitazione**: ulcera da decubito, crampi, infezioni, costipazione, sindromi miofasciali

Classificazione dei tipi di dolore oncologico

1. **Nocicettivo**

- Somatico: correlato all'invasione di ossa e muscoli, descritto come penetrante, trafittivo, pulsante
- Viscerale: costrittivo, penetrante ma con < grado di localizzazione, talvolta è accompagnato da dolore riferito alle zone cutanee; è acuto e penetrante quando interessa visceri solidi, diffuso e crampiforme quando interessa visceri cavi
- Cutaneo: - importante, legato per lo più a conseguenze indirette come le piaghe da decubito

2. **Neuropatico**: tipo di dolore inusuale, lancinante, senza tregua, urente, con inizio parossistico e scarsa risposta agli oppioidi; coinvolge + di 1 meccanismo, sia periferico che centrale

- Neurogenico: deriva da un danno nervoso e ha caratteristiche di disestesia (sensazione di fastidio profondo, + o – intermittente, a volte correlato con la postura assunta) o di causalgia (pesante interessamento del SNA simpatico, con alterazioni ossee, cute lucida, sottile e alopecica e diversità di temperatura
- Da deafferentazione: risultato di esteso interessamento delle vie nervose, con avulsioni radicolari

3. **Idiopatico**: qualsiasi dolore riconosciuto come “eccessivo” sulla base del reale danno tissutale anatomico; indica un'ovvia componente psicogena ma va trattato in base a come lo riferisce il paziente; comprende anche l'anestesia dolorosa

“breakthrough pain”: esacerbazione del dolore in un paziente controllato stabilmente mediante un trattamento cronico con morfina o altro. È severo, talvolta insopportabile, onset e durata variabili da pochi minuti a più ore. Spesso si ha sempre nella stessa sede; può essere somatico, viscerale, neuropatico o misto, da terapia o idiopatico. Insomma di tutti i tipi.

La cause fisiopatologiche sono un dosaggio insufficiente di oppiaceo, intervallo di somministrazione troppo lungo, fattori scatenanti variabili. Talvolta è idiopatico, con una forte componente psicogenetica.

Se occorre in un paziente sottoposto a una posologia fissa si può ricorrere a una dose di salvataggio, variando eventualmente la via di somministrazione e la preparazione farmaceutica per favorire una pronta azione (Es. paziente in trattamento base con morfina orale a lento rilascio, in corrispondenza degli spikes di dolore può ricorrere a morfina a rilascio immediato o a iniezioni IM).

In base alla scala del dolore proposta dall'OMS vi sono i seguenti schemi terapeutici

1. **FANS** (diclofenac, paracetamolo, ibuprofene, naprossene): scelti in base alle caratteristiche farmacocinetiche, agiscono sui sistemi di sensibilizzazione delle terminazioni nocicettive; sono usati a dosaggi notevolmente più alti di quelli normalmente raccomandati, nonostante presentino l'effetto tetto
2. **Narcotici minori** (codeina, tilidina, tramadol, diidrurocodeina)
3. **narcotici maggiori** (morfina, fentanil, buprenorfina)

Gli **oppiacei** costituiscono i farmaci cardine grazie all'azione combinata sulla nocicezione e sul tono dell'umore. Gli effetti collaterali non sono poi molti e non devono essere sopravvalutati costituire un freno alla loro prescrizione; la dipendenza infatti non ha il minimo valore in pazienti con aspettativa di vita limitata e così anche la tolleranza che richiede solo un ↑ dei dosaggi, sperando che la tolleranza all'effetto analgesico evolva parallelamente a quella verso gli effetti collaterali. Nausea e vomito sono i principali problemi e si risolvono con antiemetici, variazioni o associazioni di farmaci o cambiamento della modalità di somministrazione.

La preparazione in compresse a lento rilascio permette di ottenere una c.p. stabile a patto di rispettare le regole di impiego. La via spinale subdurale permette di ottenere gli stessi effetti riducendo le dosi (e gli effetti collaterali), in quanto si determina un'alta concentrazione di oppiaceo direttamente a livello dei recettori del corno posteriore del MS, con blocco delle afferenze algogene (e SOLO di quelle); anche l'effetto dura di più perché solo la quota di farmaco che passa in circolo viene inattivata. Tuttavia la morfina per via spinale non è attiva sul dolore globale ma solo su quello fisico.

La via spinale peridurale trova indicazione nei dolori intensi di molti metameri e su quello da metastasi vertebrali.

Per i blocchi nervosi insieme alla morfina possono essere utilizzati anche gli anestetici locali.

Gli psicofarmaci entrano in quasi tutti i protocolli di trattamento del dolore neoplastico (globale!): comprendono ansiolitici a medio-lunga durata d'azione, sedativo-ipnotici in casi particolari e antidepressivi, dotati essi stessi di proprietà analgesiche.

Altri farmaci a seconda del caso possono essere antiepilettici, corticosteroidi, spasmolitici, antiemetici, antianoressizzanti ecc...

Se il dolore persiste o ↑ anche con la morfina si ricorre a **tecniche neuroablative**, massimamente utilizzate in questo campo, perché la sopravvivenza generalmente breve non dà tempo per a comparsa di sindromi da denervazione.

Accanto a ogni gradino vanno sempre aggiunti farmaci adiuvanti.

Fondamentale nelle associazioni è il **sinergismo d'azione** e la **rotazione**, sia dei farmaci utilizzati che della via di somministrazione (privilegiare le vie incruente perché anche le semplici iniezioni IM sono fastidiose per pazienti sofferenti):

- fase pre-terminale: via SC o IM
- 3-6 mesi: analgesia peridurale o intratecale
- 6 mesi: infusione intratecale continua con pompa elettronica impiantabile

i pazienti vengono selezionati in base a:

- risposta preventiva a test con morfina per via spinale
- basso rischio di sepsi, ipertensione endocranica, infezioni locali, coagulopatie
- aspettativa di vita > 6 mesi
- consenso informato dei pazienti

- buon drenaggio liquorale

Associazioni tra farmaci

Un'associazione oculata di analgesici con tranquillanti, sedativo-ipnotici, anti-infiammatori e anti-edema permette di ottenere lo stesso effetto a dosaggi inferiori; gli psicofarmaci sono sempre ottimi adiuvanti

Ciò che si verifica giornalmente in reparto è l'andamento del dolore a picchi e valli, a causa dell'oscillazione della concentrazione plasmatica del farmaco come si verifica abitualmente con la via IM. E' necessario invece il raggiungimento di uno steady-state costante che permetta un controllo continuo della sintomatologia algica.

FANS

Esplicano la loro azione sui nocicettori periferici attraverso l'inibizione della sintesi di PG, che modulano l'eccitabilità dei nocicettori oltre che essere responsabili degli altri effetti, compresi quelli collaterali.

Una loro proprietà, non peculiare è il cosiddetto effetto "tetto" o "ceiling", per cui oltre un certo limite l'↑ del dosaggio non ↑ l'entità dell'effetto analgesico ma solo la sua durata.

La via di somministrazione è orale ma può essere usata anche quella IM, topica e rettale.

Non tutti i pazienti sono responsivi allo stesso modo alle varie classi di FANS (8 in tutto → cfr: farmacologia) ma non esistono criteri predittivi dell'efficacia, pertanto l'uso è empirico.

Le PG diminuiscono la concentrazione di mediatori nociocettivi (come la bradichinina e la serotonina) necessaria per attivare le terminazioni dolorifiche.

L'attività analgesica dei FANS si spiega quindi con l'inibizione delle PG a livello del midollo spinale, ed è limitata a quei tipi di dolore che possono essere prodotti con la sensibilizzazione delle fibre da parte delle PG stesse. **Ogni tipo di dolore non infiammatorio risulta quindi non alleviato dai FANS**, come ad esempio quello da ischemia o da distensione dei visceri (l'aspirina è inutile nella colica).

Invece sembra che esistano altri meccanismi di analgesia, perché i FANS in associazione con la morfina ne riducono la dose necessaria anche del 60%, e alcuni FANS (indometacina e naproxene) sono efficaci anche nel controllo di dolori non infiammatori.

Effetti indesiderati

Moltissimi sono i casi di reazioni indesiderate di entità variabile associate ai FANS. Questo sia per il loro largo impiego sia per la loro tossicità intrinseca. Spesso essendo usati nella cura delle malattie artritiche croniche, il problema degli effetti collaterali dei FANS è importante.

Gastroenterico

I più comuni fra gli effetti dei FANS, sono principalmente **diarrea, nausea e vomito**. Invece nell'uso cronico dei FANS diventa di gran lunga predominante l'effetto gastrico di essi, che mette a rischio di gravi sanguinamenti. I meccanismi di danno gastrico sono direttamente secondari alla inibizione delle PG:

- Diminuzione dello strato mucoso
- Diminuzione del bicarbonato
- Diminuzione del flusso ematico alla mucosa
- Diminuzione del pH

Il più alto rischio di sanguinamento gastrico si ha con azopropazone o piroxicam, il minimo con ibuprofene. Molto importante è anche il tipo di somministrazione, da preferirsi quelle che non hanno una azione irritante sulla mucosa, come le capsule a lento rilascio gastroresistenti. Questo però offre una protezione marginale perché il massimo del danno è legato alla inibizione della PG. La somministrazione orale antiacidi o inibitori della pompa protonica ↓ l'effetto gastrolesivo.

Sanguinamento

Il blocco dell'endoperossido ciclico porta con sé l'aumento del rischio di sanguinamento anche a basso dosaggio. Questo è dovuto anche all'inibizione dell'attività delle piastrine e della loro aggregazione. Il sanguinamento a livello del GE può essere particolarmente temibile per via della contemporanea irritazione della parete gastrica.

Reazioni cutanee

Sono particolarmente comuni con acido mefenaminico e il sulindac. Rare le manifestazioni pericolose se si esclude l'**edema della glottide**.

Effetti renali

La PGE2 ha la funzione di mantenere una adeguata perfusione renale anche in presenza di una stimolazione adrenergica, attraverso la dilatazione della AA, l'aumento dell'escrezione di sodio e la diminuzione della pressione renale. La ↓ della diuresi è particolarmente pericolosa nei pazienti con insufficienza renale preesistente o nelle condizioni di basso flusso renale.

La perdita di questa vasodilatazione compensatoria per l'inibizione dei FANS provoca a volte insufficienza renale acuta, in genere reversibile, che si manifesta praticamente solo nei pazienti con funzione renale già in parte compromessa. L'uso cronico a dosi alte di paracetamolo può provocare IRC con nefrite e necrosi papillare progressiva.

Effetti meno frequenti

Epatotossicità, alterazioni del midollo osseo (specie nell'intossicazione da paracetamolo)

Pertanto le controindicazioni sono:

ASSOLUTE:

- malattia ulcerosa
- sanguinamento
- ipersensibilità accertata
- terapia con anticoagulanti orali
- alterazioni profilo emocoagulativo
- virosi respiratorie nei bambini (edema della glottide!)
- Malattia di Hodgkin e altri linfomi

RELATIVE

- Gravidanza
- Gotta
- Virosi negli adulti
- Sepsi da G-

ASPIRINA E SALICILATI

Principio attivi: acido salicilico

Profarmaci: acido acetilsalicilico → **aspirina**

- Salicilato di calcio
- Salicilato di sodio
- Metilsalicilato
- Sulfasalazina → sulfonamide + acido salicidico

L'aspirina è relativamente insolubile, i sali invece si sciolgono molto bene. Oltre che come antinfiammatorio, per la sua attività di inibitore piastrinico questo farmaco viene correntemente usato per:

- Prevenzione della trombosi e dell'infarto nel miocardio
- Diminuzione del rischio ischemico nell'età avanzata
- Riduzione del rischi di cancro del colon
- Trattamento della diarrea da radiazioni (radioterapia)

Farmacocinetica

Acido debole, al pH gastrico si presenta in forma decisamente non ionizzata e quindi viene assorbito molto bene. Al di là della barriera gastrica il pH sale e quindi il farmaco si ionizza e non retrodiffonde.

Si lega abbastanza bene alle proteine del plasma, ma la compliance di legame è limitata ed al alte dosi la frazione legata diminuisce molto.

L'escrezione è renale dopo metabolismo epatico, circa il 25% viene escreto intatto delle urine. Essendo un acido debole l'alcalinizzazione del plasma migliora la clearance urinaria (il composto nel lume si trova ionizzato e non viene riassorbito).

L'emivita dipende dalla dose, in quanto il metabolismo epatico è facilmente saturabile. Se la cinetica rimane di prim'ordine, la $t/2$ è di circa 4 ore.

La durata dell'effetto non dipende dalla $t/2$ soltanto in quanto il farmaco è un inibitore irreversibile.

Effetti collaterali

Gli stessi degli altri FANS, ma:

- Il sanguinamento gastrico è aumentato dall'effetto inibitorio sulle piastrine

- Salicilismo, condizione di vertigini, diminuzione dell'udito, nausea e vomito
- Sindrome di Reye (encefalopatia + epatopatia in seguito ad infezione virale acuta, si manifesta nei bambini)
- Effetti più rilevanti su equilibrio acido/base e idroelettrolitico: in particolare disaccoppia la fosforilazione ossidativa, aumentando il consumo di O₂ e quindi la pCO₂. Questo provoca iperventilazione molto intensa, aggravata da un effetto diretto sul centro del respiro. Il meccanismo, comune ad altri salicilati, finisce per portare ad alcalosi respiratoria. A dosi maggiori, invece, prevale l'inibizione del centro del respiro, e l'interferenza con la funzione ossidativa provoca switch del metabolismo verso l'anaerobiosi, con produzione di lattato. I due eventi conducono all'acidosi metabolica.
- Maggiore e più grave alterazione dell'emostasi a dosi tossiche.

Interferenze farmacologiche

Warfarin (effetto sinergico, spiazzamento dalle proteine plasmatiche, che non si ha con il salicilato sodico).
Agenti uricosurici (diminuisce l'escrezione di urato, non si usa nella gotta).

PARACETAMOLO

Anche detto acetaminofene. Analgesico e antipiretico non narcotico e con molto bassa attività antinfiammatoria. E' praticamente un analgesico puro, che viene ben assorbito per via orale e metabolizzato nel fegato. Basso legame alle proteine, emivita 2-4 ore.

Gli effetti indesiderati sono minori degli altri FANS, in genere limitati a modeste reazioni cutanee, ma l'intossicazione produce una seria e fatale epatotossicità, dovuta al fatto che se si saturano i sistemi enzimatici normali, il farmaco viene metabolizzato dalle ossidasi a funzione mista e produce un metabolita tossico. Il danno tossico già in corso si tratta con sostanze che aumentano la glucuronazione (metionina orale) e la formazione del glutatone epatico (acetilcisteina).

ARILACETICI

Comprendono il diclofenac (VOLTAREN), molto utilizzato in iniezioni IM (75 mg/12 h), nonostante la breve durata d'azione e dei consueti effetti collaterali, il ketorolac (TORADOL) somministrato IM o EV alla dose di 30 mg/4-6 h (dose max di 120 mg/die), ha un forte potere analgesico e scarsi effetti collaterali, oltre ad azione prolungata fino a 6 h. C'è però una ↓ del flusso plasamtico renale in pazienti trattati a lungo e predisposti

PROPIONICI

Comprendono il naprossene, l'ibuprofene e il ketoprofene (DRUDIS – IM o EV, 100 mg/12 h), la cui potenza analgesica sarebbe considerata superiore a quella della morfina nel dolore ortopedico e della chirurgia del basso addome, specie se in associazione a blocchi midollari o anestesia locoregionale.

Analgesici oppiacei

Recettori oppioidi e l'interazione con i farmaci

Qualsiasi sostanza che produce effetti morfino simili e che venga bloccata da agonisti specifici come il naloxone è detta oppioide.

Si definiscono invece oppiacei quei composti che sono strutturalmente correlati con la morfina. L'oppio è il succo del *papaverum somniferum*, la pianta da cui è stata ricavata la morfina (identificata nel 1932). Questa sostanza contiene una notevole quantità di alcaloidi correlati alla morfina, oltre alla **papaverina**, un miorilassante della muscolatura liscia che non ha proprietà analgesiche.

I composti analgesici oppioidi in senso lato sono:

- **Analoghi della morfina:**
 - Agonisti: morfina, eroina, codeina
 - Agonisti parziali: nalorfina, levallorfanolo
 - (antagonisti: naloxone)
- **Derivati sintetici:**
 - Fenilpiperidine: petidina e fentanil
 - Metadonici: metadone, destropropossifene

- Benzomorfini: pentazocina e ciclazocina
- Derivati della tebaina: etorfina, buprenorfina

La morfina è un alcaloide con una struttura fenantrenica, costituita da due anelli che giacciono sullo stesso piano e da due anelli alifatici ad essi perpendicolari. I vari sostituenti dell'anello, in 4 posizione, sono diversi nei vari derivati della morfina ad essa analoghi.

La struttura della morfina non è peptidica, ma ha un sito di legame per il recettore con due ossidrili che è estremamente simile a quello delle β endorfine, sostanze analgesiche endogene prodotte attraverso la proteolisi del prodotto del gene POMC. Le endorfine hanno un significato psicologico molto importante in quanto vengono rilasciate dal SNC come mediatori del piacere associato al meccanismo di gratificazione/punizione. L'interferenza delle sostanze da abuso con questi meccanismi, descritti in dettaglio nel capitolo 9, è alla base delle tossicodipendenze.

I derivati sintetici della morfina hanno effetti simili ma caratteristiche farmacocinetiche diverse che li rendono adatti anche per altri scopi.

I recettori oppioidi e la loro funzione

A tutt'oggi sono conosciuti 5 tipi di recettori correlati alla attività algogena. Di questi, 3 sono implicati strettamente nella interazione con la morfina e gli alcaloidi endogeni (κ , μ , δ), uno, σ , ha una parziale interazione con questi recettori ma anche con altri, e il recettore ϵ si lega alle β endorfine con scopo però della traduzione dei segnali endocrini

Tipo di recettore	δ/μ	κ	σ
Analgesia	Sopraspinale / spinale	Spinale	-
Depress. Respiratoria	++	+	-
Pupilla	Costrizione	-	Dilatazione
Motilità GE	Ridotta	-	-
Muscolatura liscia	++	-	-
Comportamento	Euforia ++ Sedazione ++	Disforia + Sedazione +	Disforia ++ Psicotico/mimetico
Dipendenza fisica	++	+	--

Questi recettori giustificano gli effetti dei vari oppioidi (la morfina induce algesia e depressione respiratoria, la **pentazocina** e la **ciclazocina**, che si legano apprezzabilmente ai recettori omega, inducono una apprezzabile serie di effetti psicotici) e sono accoppiati alle proteine G.

Alcuni farmaci importanti con le loro interazioni recettoriali

Tipo di recettore	μ	Δ	κ	σ
β endorfina	+++	+++	+++	
Morfina	+++	+	++	
Codeina	+	+	+	
Etorfina	+++	+++	+++	
Naloxone	---	---	---	
Pentazocina	-	+	(+)	-

La maggior parte dei farmaci morfino simili sono agonisti pieni dei recettori, specie di tipi μ , e tutti mancano di attività sugli omega. **Gli effetti dei farmaci simili alla morfina possono essere praticamente giustificati sull'attività di questi recettori.** Molti di questi, però, sono agonisti più deboli, ed hanno un effetto massimale meno intenso. A questo gruppo appartiene anche il metadone, che non causa dipendenza.

Gli **antagonisti**, invece, somministrati da soli producono effetti molto trascurabili, ma hanno la capacità di bloccare completamente gli effetti dei farmaci simili alla morfina.

I recettori δ sono importanti probabilmente a livello periferico, ma anche essi possono contribuire all'analgesia. Infine i recettori κ contribuiscono all'analgesia a livello spinale ma non provocano dipendenza e sono poco proni a dare effetti collaterali. Esistono alcuni analgesici (**Pentazocina** e **Nalorfina**) relativamente selettivi per questi recettori.

→la pentazocina è una agonista parziale e ad alte dosi si comporta da antagonista pertanto ha un effetto “tetto” ed è usata perché non sussiste il rischio di indurre depressione respiratoria. Non deve essere prescritta a pazienti in trattamento con oppiacei puri perché la componente antagonista ne annulla le proprietà analgesiche.

Meccanismo d'azione

Tutti e tre i recettori su cui agisce la morfina provocano aumento del contenuto cellulare di amp ciclico, promuovono l'apertura dei canali per il potassio, e inibiscono quella dei canali voltaggio dipendenti del calcio.

A livello sinaptico, questo si traduce nella **inibizione dell'eccitabilità** (canali per il potassio) e **della liberazione di trasmettitore** (canali per il calcio), **nelle vie dolorifiche spinali e nelle stazioni di ritrasmissione sopraspinali**. E' ancora dubbio quale sia il principale sito d'azione del composto¹.

Effetti farmacologici

La morfina, avendo effetti simili a quelli dei suoi derivati, verrà considerata come composto di riferimento nel descrivere gli effetti.

- **Analgesia:** estremamente attiva contro dolore acuto e cronico di quasi tutti i tipi, eccetto quello di origine neuropatica, dove tutti gli oppioidi sono meno efficaci. Inoltre rimuove la componente emotiva del dolore (effetto che ne giustifica l'uso come stupefacente). I farmaci k selettivi, che non danno effetti di dipendenza (nalorfina e pentazocina), sono meno efficaci nella rimozione di questa componente emotiva.
- **Euforia:** provoca un marcato senso di euforia e benessere, che deriva anche dalla rimozione della componente emotiva del dolore. L'euforia che si sperimenta cambia notevolmente a seconda del farmaco utilizzato e delle condizioni del paziente: l'eroina e la morfina somministrate EV a pazienti normali provocano una improvvisa e duratura sensazione di piacere paragonabile all'orgasmo, mentre se somministrate a pazienti sofferenti provocano soltanto un netto miglioramento del dolore e dell'umore. Alcuni farmaci anestetici di questa classe non provocano euforia (**codeina, pentazocina**). L'euforia è di solito provocata dai recettori mu.

Effetti indesiderati

- **Depressione respiratoria:** inevitabile, legata alla stimolazione dei recettori mu₂, della stessa classe di quelli che provocano analgesia. La depressione è centrale, come spiega la perdita della sensibilità alla CO₂ ma non alla PO₂, che è uno stimolo periferico. In contrasto con gli anestetici e gli altri depressori centrali, la depressione respiratoria non è accompagnata dalla depressione cardiovascolare. E' comunque l'effetto indesiderato più pericoloso di questi farmaci comunque è dose-dipendente e modesta ai dosaggi terapeutici
- **Depressione del riflesso della tosse:** non è legato all'attività di depressione respiratoria né a quella antalgica, e sembra dipendere dall'azione degli oppioidi su altri recettori. La **codeina** sopprime la tosse a dosi sub-antalgiche e viene usata per questo scopo
- **Nausea e vomito:** chemostimolante centrale della CTZ, la morfina provoca vomito in circa il 40% dei pazienti che la assumono. L'**apomorfina** è un composto derivato che non ha effetto antalgico ma ha un più efficace effetto emetico. Essa non è antagonizzata dal naloxone ma dagli antagonisti dopaminergici.
- **Miosi:** importantissimo effetto dal punto di vista della diagnosi rapida dell'abuso da farmaci simili alla morfina, è legato alla stimolazione dei recettori mu e k nel nucleo oculomotore.
- **Contrazione della muscolatura gastrointestinale:** l'aumento del tono può causare molti effetti collaterali pericolosi.
 - **Costipazione:** può portare all'oclusione intestinale. L'aumento del tempo di svuotamento gastrico impedisce notevolmente l'assorbimento di farmaci orali

¹ Di sicuro è indubbio che a livello spinale inibisce la liberazione di sostanza P dalle terminazioni nocicettive afferenti con un meccanismo di inibizione presinaptica. Si è visto però che una somministrazione sistemica di morfina ha un effetto molto marginale sulla nocitrasmissione periferica, quindi è certo che debbano esserci dei meccanismi centrali

- **Aumento della colestasi:** non si somministra morfina in corso di colica biliare o di pancreatite, nonostante in quest'ultima malattia a volte vi si faccia ricorso in associazione con un rilassante dello sfintere per via dei fortissimi dolori

L'azione della morfina sui plessi mioenterici può venir inibita dall'atropina.

- **Rilascio di istamina dai mastociti:** effetto non collegato ai recettori specifici, può produrre orticaria ed edema nel sito di inoculo o effetti sistemici di broncocostrizione e ipotensione.
- **Immunosoppressione:** a lungo termine, l'abuso di oppioidi provoca una diminuzione delle difese immunitarie che non sembra correlata a tossicità periferica o midollare, ma ad interazioni complesse e non ancora chiarite fra il SNC e la funzione immunitaria
- **Aumento dell'assunzione di cibo** → recettori κ
- **Allucinazioni e disforia** → recettori ω
- **Dipendenza fisica** → recettori μ e δ , Cfr. CAP 9

Farmacocinetica

Gli oppioidi hanno un assorbimento orale variabile. La morfina viene data preferenzialmente per IM o EV, ma esistono anche preparazioni orali a lento rilascio. La codeina invece si assorbe molto bene per os.

Quasi tutti subiscono un notevole **metabolismo di primo passaggio**, e se assunti per EV sono molto più potenti. L'uso dell'oppio assunto per via orale nel 1800 era una cosa molto diversa dalla somministrazione EV, per di più dei suoi derivati purificati, che si è diffusa nel nostro secolo.

Emivita 3-6 ore. La morfina viene glucuronata, ma i derivati di questa reazione sono ancora più attivi come analgesici della morfina stessa.

L'escrezione è renale, e una parte del farmaco escreta con la bile viene riassorbita nell'intestino ed escreta con l'urina. L'**insufficienza renale** è una importante controindicazione. Data la ridotta capacità di coniugazione del neonato, non dovrebbe essere usata di routine come analgesico nel parto perché può provocare depressione respiratoria nel neonato. (Per questo è pericoloso l'abuso di eroina nella gravidanza).

Se somministrata per via intratecale ha un effetto analgesico maggiore con minor effetti respiratori.

Usi clinici

A dispetto dei suoi molti svantaggi e del rischio di sviluppare una dipendenza, la morfina trova efficacemente applicazione in molti usi clinici. In particolare, la tendenza a sviluppare dipendenza nel trattamento del dolore postoperatorio o cronico è molto bassa nei pazienti che fanno uso di morfina per questo, probabilmente perché la somministrazione di morfina durante l'evento doloroso non provoca l'euforia e l'eccitazione della "dose". Questo fa sì che **l'effetto ricercato dal farmaco sia la analgesi e non l'euforia, e non si attiva quindi la dipendenza psichica da morfina (cfr. Cap 9)**

- Dolore grave e continuo associato ad infiammazione
- →Dolore post chirurgico
- Dolore di patologie che possono essere trattate in breve tempo (2-3 somministrazioni)
- Travaglio, associato all'uso di naloxone nel neonato. (meglio la petidina)
- Coliche renali (**non biliari**).
- Edema polmonare acuto (riduce la componente psicologica del soffocamento. Nell'edema lo stimolo respiratorio non viene soppresso in quanto c'è una forte componente ipossica e la respirazione è principalmente volontaria)
- Alcuni casi di diarrea intrattabile
- Pancreatite acuta non associata a calcolosi
- Trattamento di pazienti terminali

Dosaggio

Morfina:

IM 0,15 mg/Kg (tempo di latenza dell'effetto: 40' dalla somministrazione)

EV: usata solo in anestesia operatoria

XOS: preparazioni ritardo di solfato di morfina

Via peridurale: 2-10 mg in 10 ml di soluzione fisiologica

Via subaracnoidea: 0,1-0,5 mg in 0,5 ml di fisiologica

Metadone:

xOS: 5-10 mg

Codeina:

peculiare il suo > effetto quando assunta xOS, a causa del lento metabolismo di 1° passaggio (le altre vie non sono infatti usate)

ALTRI FARMACI NON ANALGESICI

Usati con finalità adiuvanti, comprendono:

- corticosteroidi: ↓ edema perinevrile e conseguente compressione nervosa
- antiflogistici
- antiepilettici (carbamazepina): azione specifica verso le nevralgie
- agonisti GABAergici
- spasmolitici muscolari

Modulazione del dolore

L'intervento sulla componente affettiva e interpretativa del dolore è sempre molto importante e talvolta si avvale oltre che di presidi farmacologici, della psicoterapia.

I farmaci usati sono:

- ipnotici: barbiturici a media e lunga durata d'azione
- derivati della fenotiazina: azione sedativo-ipnotica potente, antipsicotica e bloccante neurovegetativa
- benzodiazepine: utili per ↓ l'ansia e l'aggressività, e per indurre il sonno, ma non senza aver prima eliminato la componente nocicettiva della sofferenza, onde non ↑ il malessere globale
- antidepressivi (imipramina, amitriptilina): oltre al noto effetto positivo sul tono dell'umore esercitano un'azione antalgica vera e propria che permette di potenziare l'azione degli analgesici soprattutto nel controllo di molte sindromi disestesiche (iperpatia, anestesia dolorosa, lombosciatalgia, nevriti); prescrizione va strettamente controllata per i molti effetti collaterali.

L'approccio psicologico è importante: nella pratica clinica quando la causa somatica è assente o giudicata inadeguata all'entità del dolore percepito oppure il tipo di dolore è incongruente per le sue caratteristiche alla causa, si conclude i fattori psicologici sono presenti o predominanti nell'indurre il disturbo. Per questi pazienti è + indicata la psicoterapia. Per la > parte dei pazienti comunque non occorrono specialisti ma solo un buon rapporto di fiducia medico-paziente.

Tecniche per la modulazione del dolore

Elettrostimolazione transcutanea (TENS)

Tecnica + antica e nota, consiste nell'erogazione di correnti quadre, mono- o bifasiche, di frequenza variabile, attraverso elettrodi cutanei ad ampia superficie, per minimizzare l'impedenza da contatto; gli elettrodi sono applicati secondo mappe precise, in modo che il flusso di corrente interessi il sito algogeno. Il paziente avverte solo una vibrazione o un formicolio, ma MAI contrazioni muscolari involontarie. Il meccanismo d'azione ipotizzato è l'attivazione dei sistemi di controllo sull'ingresso spinale, produzione di peptidi oppioidi endogeni, iperpolarizzazione delle fibre periferiche sottili. Le indicazioni sono vaghe e imprecise e contemplano il dolore articolare, chirurgico, traumatico, da parto e le lombalgie. Vantaggi: facilità di esecuzione, nessuna tossicità. → Da evitare nei portatori di pacemaker elettrico.

Stimolazione elettrica dei cordon posteriori (SCSP)

Forma di iperstimolazione con mezzi invasivi, rappresentati da uno speciale catetere conduttore dotato di elettrodo terminale che viene introdotto nello spazio peridurale in corrispondenza del metamero da stimolare e collegato a un sistema totalmente internalizzato di generazione degli impulsi elettrici. L'esperienza è vasta e i risultati molto buoni nella denervazione, nella nevralgia post-herpetica, nelle lesioni midollari e nel dolore ischemico, in cui agisce oltre che come sintomatico sul dolore, anche come terapia causale, ↑ la perfusione tissutale.

Terapia fisica

Massoterapia, laser-terapia, marconiterapia ecc...

Tutte dotate di una certa efficacia, nonostante non si conoscano i meccanismi d'azione.

La crioterapia con ghiaccio è comunemente usata anche in ambito domestico nel dolore miofasciale, nelle distorsioni, nei crampi muscolari e nelle contusioni. Può essere fatta anche con cloruro di etile. Il freddo produce un'iperstimolazione in grado di attivare il sistema di controllo spinale e interrompe il circolo vizioso dolore-spasmo.

La termoterapia ha risultati + limitati, soprattutto alle contratture muscolari, insieme a massaggi e FANS.

Infiltrazioni di punti dolorosi

L'infiltrazione di anestetici locali è utile nei punti mialgici, dolenti alla digitopressione, "trigger", da cui il dolore si irradia a distanza. Si usa per lo più lidocaina al 2% 1,5 cc: se la localizzazione del punto è corretta l'iniezione suscita vivo dolore.

Neuromodulazione

Considerando gli inconvenienti della neurolisi, si è pensato di poter interrompere solo l'input doloroso: in questo modo il campo d'impiego è + vasto, includendo anche dolori con lunga aspettativa di vita.

► **Blocco anestetico del simpatico:** interrompe il circuito vizioso "dolore-ischemia-dolore" nelle sindromi algodistrofiche; si possono bloccare i gangli toracici, lombari e quello stellato

► **modulazione spinale:** si propone di attivare il sistema di controllo endogeno attraverso sostanze a lunga durata d'azione, mentre i peptidi endogeni hanno un'emivita molto breve; l'iniezione sottodurale di 0,5-1 mg di morfina/die assicura la distribuzione a tutto il liquor e ha un certo rischio di depressione respiratoria se una concentrazione troppo elevata raggiunge i centri bulbari; l'iniezione peridurale (morfina + anestetico locale a basse dosi), è fatta sul metamero sede di dolore; + che iniezioni singole si usa posizionare un catetere sottile fisso collegato un sistema di infusione programmabile esterno o impiantato SC (in pazienti con aspettativa di vita > 6 mesi): le pompe hanno una capacità di 16 ml e possono iniettare da 0,5 ml/h a 0,5 ml/die, con possibilità di iniettare boli; la modulazione spinale permette di raggiungere concentrazioni intratecali elevate e sufficienti a saturare i R del corno posteriore

complicanze dell'iniezione intratecale sono di ordine farmacologico, meccanico e infettivo

Neuroablazione

Questo tipo di intervento è da considerare attentamente poiché:

- l'interruzione delle fibre afferenti può non interrompere il dolore (per una sorta di "memoria centrale")
- il dolore può persistere e assumere caratteristiche diverse e + intollerabili di prima (d. da deafferentazione)
- gli esiti sono irreversibili (a parte la criolesione con N2 liquido)
- le lesioni devono essere altamente selettive (estrema perizia tecnica)

per questo è riservata a pazienti con breve aspettativa di vita

La neurolisi chirurgica attualmente si fa per via transcutanea con farmaci neurotossici (alcol o fenolo) o con correnti elettriche a radiofrequenza; è applicabile solo in sedi prive di fibre motorie, visto che la procedura non è selettiva:

- **gangli simpatici paravertebrali**
- **gangli del simpatico viscerale:** neoplasie coliche e pancreatiche, inutile nelle flogosi croniche
- **radici spinali posteriori:** si inietta un neuroolitico e si sfrutta la differenza tra peso specifico di esso rispetto a quello del liquor, facendo decombere il paziente di conseguenza, in modo che il farmaco si stratifichi nella sede dove si vuole ottenere la lesione
- nervi spinali della cauda equina (**blocco di Metha**): per dolori ano-perineali da carcinoma del retto o infiltrazione delle radici distali; si attua una chemiorizotomia con fenolo iperbarico al 15-20% che si fa scolare lungo il sacco durale facendo decombere opportunamente il paziente; esiste il grossissimo rischio di lesionare fibre motorie, con compromissione dello sfintere anale e vescicale

- **via spino-talamica**: può essere sezionata al livello cervicale (C1-C2) mediante un elettrodo a radiofrequenza, con abolizione completa della sensibilità in un'intero emisoma controlaterale (*cordotomia cervicale percutanea*) pertanto deve essere riservata al dolore terminale MONOlaterale; complicanze sono l'insufficienza respiratoria parestesie e disestesie
- **ganglio di Gasser**: l'uso nella neurolisi chimica è riservato ai dolori oncologici facciali, mentre nella nevralgia trigeminale si usa corrente a radiofrequenza, in entrambi i casi con accesso attraverso il forame ovale
- **neuroadenolisi ipofisaria**: effettuata per via trans-nasale con alcool (intervento di Moricca)
- **plesso celiaco**: (carcinomi del pancreas, fegato colecisti e vie biliari) si fa con alcool; il plesso celiaco si estende tra il tronco celiaco e la mesenterica superiore (T12-L1) e produce vasocostrizione epatica, ↑ gluconeogenesi, ↓ colecisti, ↓ secrezione gastrointestinale, ↑ contrazione sfinteri.

Le tecniche possibili sono:

t. di Moore: due aghi inseriti lateralmente ai processi trasversi di L1 e diretti medialmente

t. di Baas: la stessa ma con aghi + verticali

t. di Ischia: approccio transaortico, sfruttando gli stretti rapporti anatomici; + invasivo e difficile da eseguire e – usato

t. mista di Paoletti: transaortica + Moore/Baas

complicanze sono la denervazione simpatica con diarrea, ipotensione ortostatica; irritazione strutture vicine con dolore locale e paralisi frenica e convulsioni

- **plesso ipogastrico**: blocco utile nel dolore oncologico di utero, prostata, colon discendente, sigma, retto, testicoli, funicoli spermatici

INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

Si parla di insufficienza respiratoria quando il livello di PO₂ ↓ al di sotto di 60 mmHg e la PCO₂ ↑ al di sopra di 60 mmHg (anche se si tratta di valori empirici, puramente indicativi).

La gravità dipende non solo dall'entità di questi due valori ma anche dall'acuzie dell'evento: si va da forme acutissime in cui gli scambi sono del tutto compromessi a situazioni intermedie in cui l'ossigenazione del sangue e l'eliminazione della CO₂ sono entrambe (forma globale) o solo una delle due (forma parziale) compromesse ma in maniera meno drammatica e l'organismo può compensare modificando la portata cardiaca, il grado di estrazione dell'O₂, ↑ il riassorbimento dei bicarbonati per compensare l'acidosi respiratoria.

In altri casi il deficit si manifesta solo sotto sforzo (I.R. latente).

Sul piano clinico invece si distinguono 3 gruppi di cause:

- malattie parenchimali (polmoniti, TBC, ascessi, interstiziopatie)
- ostruzioni delle vie aeree (bronchite, asma)
- alterazioni della meccanica respiratoria e conseguente ipoventilazione

le cause extrapolmonari invece comprendono:

- affezioni neuromuscolari
- disfunzioni acute del sistema circolatorio

ovviamente sono possibili forme miste e transizioni da una forma all'altra (ad es. trauma → infezione)

RICHIAMI DI FISIOLOGIA

L'apparato respiratorio è composto da:

un sistema di conduzione dell'aria fino agli alveoli, dove avvengono effettivamente gli scambi dei gas. Servono anche a riscaldare e umidificare l'aria. Il loro volume complessivo ammonta a 150 ml (spazio morto anatomico).

Sistema di scambio dei gas respiratori (superficie di 80 m², in lento declino a partire dai 20 anni in su; contiene 2500-3000 ml di volume)

Sistema di supporto e contenimento che serve ad ancorare i polmoni alla gabbia toracica con cui formano un sistema solidale che a riposo si trova in equilibrio tra la forza espansiva del torace e la tendenza al collassamento dei polmoni

Il ricambio di gas tra l'aria atmosferica e l'ambiente alveolare è discontinuo: avviene con gli atti respiratori che sostituiscono ogni volta con aria fresca il 10-15% di quella contenuta negli alveoli. La ventilazione polmonare si divide in alveolare e dello spazio morto (quota che non viene a contatto con il sangue dei capillari e si ferma nelle vie aeree).

Essendo il volume corrente 500 ml circa, solo 350 di questi finiscono negli alveoli. Considerando che la Frequenza Respiratoria è di circa 15 atti/min, il volume globale di aria e quello di sangue non ossigenato (che corrisponde alla gittata cardiaca) è + o - di pari entità, pertanto il normale rapporto V/P è =1.

La P_p (Pressione Parziale) esercitata da un gas dipende dalla sua concentrazione (Frazione Alveolare, FA) moltiplicata per la differenza tra la pressione barometrica (PB) e 47 mmHg (P_p del vapore acqueo aggiunto con l'umidificazione delle vie aeree).

Il passaggio dei gas avviene per diffusione tra fasi aeriformi o liquido-aeriformi, secondo una direzione determinata dal gradiente di concentrazione. Solo le molecole fisicamente disciolte esercitano un'attività termodinamica specifica che si traduce in P_p e gradiente di concentrazione e pertanto possono diffondere.

Essendo la quantità disciolta trasportabile troppo bassa per le esigenze dell'organismo esistono sistemi chimici in grado di fissare O₂ (Hb) e CO₂ (bicarbonato e gruppi aminici dell'Hb) in quantità molto superiore.

Dinamica della CO₂

In condizioni normali vengono consumati ogni minuto 250 ml di O₂ e prodotti 200 ml di CO₂. il rapporto tra produzione di CO₂ e consumo di O₂ è detto quoziente respiratorio ed è circa 0,8 ma può variare da 0,7 a 1 a seconda dei substrati metabolici utilizzati.

La CO₂ prodotta dai tessuti passa nei capillari e viene trasformata nel globulo rosso dall'anidrasi carbonica in HCO₃⁻ che ritorna nel plasma attraverso uno scambiatore con il Cl oppure, sempre all'interno del GR si lega ai gruppi carbaminici dell'Hb.

Con una portata cardiaca di 5400 ml/min e una produzione di CO₂ di 200 ml/min con 2 calcoli si può stabilire che nel polmone vengono eliminati 3.33 ml di CO₂ ogni secondo, che corrisponde a una differenza veno-arteriosa di CO₂ di 3.65/100 ml e a una differenza in Pp di circa 6 mmHg (40-46). L'eliminazione della CO₂ si arresta in un massimo di 6" se viene annullato il gradiente di diffusione.

Se la ventilazione alveolare ↑ per un certo tempo verrà eliminata una quantità di CO₂ > di quella prodotta, con conseguente ↓ dei bicarbonati e della CO₂ nel sangue venoso misto e arterioso fino al raggiungimento di un equilibrio in cui si ripristina di nuovo il gradiente di diffusione normale e la quantità di CO₂ smaltita ritorna pari a quella prodotta e la concentrazione di CO₂ nell'aria espirata sarà minore.

L'inverso si verifica ovviamente quando la ventilazione alveolare ↓.

Questo comporta che se anche un intero polmone ha una ventilazione ↓ la CO₂ può rimanere normale purché altre zone polmonari iperventilino compensando in proporzione.

In pratica la quantità di CO₂ eliminata (VCO₂) è data dal prodotto tra Ventilazione alveolare e FACO₂ (frazione alveolare di CO₂).

→una ventilazione insufficiente non comporta una < eliminazione di CO₂, altrimenti si andrebbe in breve tempo incontro a carbonarosi e morte; insufficienza ventilatoria significa eliminazione di una quantità normale di CO₂ ad una Frazione Alveolare (e quindi a una PCO₂ ematica) più elevata.

Mentre in un'insufficienza ventilatoria l'ipossia alveolare e l'ipossiemia arteriosa possono essere entrambe corrette mediante l'arricchimento in O₂ dell'aria inspirata, la correzione dell'ipercapnia, dato un certo VCO₂ è possibile solo con l'↑ della ventilazione.

Dinamica dell'O₂

La PO₂ alveolare è circa 100 mmHg, quella del sangue venoso misto 40 mmHg: esiste pertanto un gradiente di 60 mmHg, che ↓ mano mano che l'O₂ diffonde attraverso la barriera emato-aerea. La PO₂ ematica raggiunge livelli quasi come quelli dell'aria alveolare nell'intervallo di tempo in cui viene raggiunto l'estremo terminale del capillare ma a riposo questo si verifica già dopo solo un terzo del tempo di transito capillare (pertanto la capacità di compenso e la riserva dei polmoni sono ampie e in condizioni di sforzo quando ↑ la gittata e ↓ il tempo medio di transito polmonare il sangue può essere ancora efficacemente ossigenato).

Contenuto ematico di O₂ disciolto: 19,7 ml/100 ml

Trasporto totale di O₂ da parte del sangue arterioso: 550 ml/min/m²

Assunzione di O₂ da parte dei tessuti: 110 ml/min/m²

Frazione di estrazione di O₂: 20-30% (soggetti allenati anche 70-80%)

Cascata dell'O₂:

PO₂ atmosferica: 159 mmHg (760 x 21/100)

PO₂ alveolare: FiO₂(Patm-PH₂O)-(PaCO₂/QR) = 100 mmHg

PO₂ arteriosa: 90 mmHg (SaHb: 100%)

PO₂ venosa: 40 mmHg (SaHb: 75%)

Circolo polmonare

È un circolo di capacitanza, con vasi più corti, di calibro più grande e con pareti più sottili e meno ricche di fibre elastiche, contrariamente al circolo sistemico.

Dal punto di vista pratico si distinguono 3 zone (superiore, media, inferiore) in base al flusso ematico:

- zona superiore 1: la pressione dei capillari è inferiore a quella atmosferica pertanto essi sono collassati
- zona media 2: pressioni capillari > o < di quelli delle vie aeree: in base a questo varia l'entità del flusso ematico
- zona inferiore 3: qui le pressioni dei capillari sono costantemente > di quelle delle vie aeree, sia dal versante arterioso che venoso, pertanto il flusso è influenzato solo dal gradiente pressorio arterovenoso e non dalle pressioni vigenti nelle vie aeree

Fossie

Vi sono 3 gruppi di cause che possono causare ipossia di tipo **ventilatorio**:

- *alterazione del normale rapporto V/P*
- *ipoventilazione*
- *alterazione della diffusione*

una quarta causa (\downarrow della $FiO_2 \rightarrow$ ipossia ipossica) è meno importante e si verifica solo in alta quota in soggetti non acclimatati.

Gli altri tipi di ipossia sono quella anemica e quella istotossica (es. nelle intossicazioni da cianuro).

Ipoventilazione

\downarrow della ventilazione alveolare che riconosce diverse cause:

- depressione centrale da farmaci (benzodiazepine, oppioidi, barbiturici, farmaci GABAergici, curarizzanti): quando si somministrano questi farmaci monitorare sempre la FR, perché se \uparrow a + di 20 atti/min diventa patologica
- patologie del tronco encefalo
- patologie midollari (traumi, tumori, malattie degenerative delle corna anteriori del MS)
- malattie muscolari e della placca neuromuscolare
- anomalie della gabbia toracica, obesità (sindrome di Pickwick)
- apnea morfeica centrale e ostruttiva (OSAS)

L'ipoventilazione fa \downarrow la PO_2 alveolare e di conseguenza anche quella arteriosa ma questo è correggibile con l' \uparrow della FiO_2 , somministrando O_2 ad alta concentrazione. In ogni caso la PO_2 arteriosa non scende mai a livelli molto bassi in una forma da ipoventilazione pura. Essendo l'equazione dei gas alveolari:

$$PaO_2 = PiO_2 - (PaCO_2 / QR)$$

Si nota che, assumendo che il QR sia 1, un'ipoventilazione grave che faccia \uparrow la PCO_2 a 80 mmHg, valore molto alto, determinerà una \downarrow della PO_2 da 100 a 60 mmHg, valore a cui si ha ancora una SaHb di 80%, con una cianosi appena evidente.

\rightarrow ne consegue che nell'ipoventilazione l'ipossiemia e la cianosi non sono i fenomeni + importanti.

Il compenso iniziale è l'iperventilazione, che produce anche un'ipocapnia, ma poi subentra ipercapnia e ipossia grave per esaurimento dei muscoli respiratori.

Alterazioni della diffusione

Alcune malattie provocano ispessimento della barriera alveolo-capillare, rallentano la diffusione dell' O_2 (mentre non della CO_2 che è 60 volte + diffusibile). In questo caso il raggiungimento dell'equilibrio tra PO_2 ematica e alveolare, che normalmente avviene dopo 1/3 del tempo totale di contatto, può essere ritardato o incompleto. Le malattie in questione coinvolgono tutte l'interstizio e sono di varia natura (infiammatoria, immunitaria ecc...):

asbestosi e altre pneumoconiosi in genere (NB: alcune però determinano anche deficit misti ostruttivi-restrittivi)

- sarcoidosi
- fibrosi polmonare idiopatica
- polmonite interstiziale
- sclerodermia
- artrite reumatoide
- LES
- Granulomatosi di Wegener
- S. di Goodpasture
- Carcinoma alveolare

Anche queste forme sono correggibili temporaneamente con l' \uparrow della FiO_2 , ma in ogni caso c'è sempre un buon compenso ottenuto con l' \uparrow della FR, che infatti fa \uparrow la PO_2 alveolare, e si ha una modesta ipossiemia relativa e normocapnia.

Alterazione del rapporto V/P

Lo scambio gassoso è assicurato in ogni unità alveolare dal corretto rapporto V/P che è idealmente 1, ma considerando il polmone nel suo insieme è un po' meno (0,8), poiché fisiologicamente, per le ragioni esposte prima le basi del polmone sono meno ventilate + perfuse (shunt fisiologico); il contrario gli apici (spazio morto fisiologico), che però sono di volume complessivo inferiore → di qui il valore medio ponderato di 0,8).

La PO₂ del sangue che esce da unità alveolari a basso rapporto V/P è inferiore alla norma; quindi l'ipossiemia arteriosa può originare da due fattori:

1. presenza di unità alveolari con rapporto V/P compreso tra 0 e il valore ideale
2. perfusione elevata di unità alveolari con V/P anche solo modestamente ↓

si può affermare quindi che la PO₂ arteriosa rappresenta la media ponderata in relazione al flusso delle PO₂ del sangue in uscita dalle singole unità alveolo-capillari.

Patologie che alterano il rapporto V/P:

- alterando la ventilazione:

asma e COPD

atelettasia

edema polmonare

polmonite

- alterando la perfusione

embolia polmonare

↓ perfusione (shock, IMA...)

Tutte le condizioni in cui ↑ il rapporto V/P producono spazio morto patologico (NB: non quello fisiologico degli apici), quelle in cui ↓ sono dette shunt. Generalmente quando c'è una ↓ della ventilazione in un distretto alveolare ↓ la PO₂ alveolare e si ha una vasocostrizione ipossica delle arteriole polmonare (responsabile tra l'altro del cuore polmonare cronico nei bronchitici cronici).

Un tipo di shunt è quello DX→SX cardiaco, in cui una certa quota di sangue bypassa il circolo polmonare ed è quindi identico a quello venoso misto come pH, PO₂ e PCO₂. nel soggetto normale questa quota fisiologica è data dal sangue refluo dalle arterie bronchiali, drenato dalle vene polmonari. Shunt intrapolmonari possono aversi per la presenza di una fistola ma è + raro.

Lo shunt può essere considerato l'estremo limite dell'alterazione del rapporto V/P, con V/P=0; in questi pazienti pur somministrando O₂ al 100% non si riesce a raggiungere una SaHb ideale, perché c'è comunque una quota di sangue venoso che si commistiona a quello refluo dalle polmonari e ne abbassa i valori di PO₂ e SaHb. Con la respirazione di O₂ al 100% si possono mettere in evidenza anche shunt di modesta entità; la PO₂ ↓ inesorabilmente all'aumentare dell'entità dello shunt e se l'entità del sangue shuntato è > del 50% della gittata cardiaca ↑ in maniera marcata anche la PCO₂.

Approccio diagnostico

L'esordio clinico può essere variabile, acutissimo o subdolo e cronico. Sintomi respiratori predominanti sono tachipnea e soprattutto dispnea. Sintomi neurologici e cardiologici possono indirizzare verso la diagnosi.

La cianosi è un segno tipico e dipende dalla quantità di Hb deossigenata nei capillari, tuttavia non è un segno né sensibile né specifico e la sua assenza non deve far escludere un'insufficienza respiratoria. Infatti la cianosi non dipende dall'entità della desaturazione globinica ma solo dall'effettiva quantità di Hb desaturata, pertanto in presenza di una grave anemia la cianosi può essere irrilevante.

Importante è anche la determinazione del rapporto Vd/FR (Vd: volume corrente; FR: frequenza respiratoria), che ha valore prognostico nei confronti della fatica respiratoria.

Emogasanalisi

Di importanza fondamentale per orientarsi nella diagnosi, permette di determinare la PO₂, PCO₂, il pH ematico, i bicarbonati standard e l'eccesso di basi.

I valori di tensione (Pp) di O₂ e CO₂ indicano se siamo di fronte a un'insufficienza di ossigenazione (ipossica) o di ventilazione (ipercapnica).

→il prelievo di sangue deve essere fatto su un'arteria (solitamente l'omero o la femorale).

L'analisi dovrebbe essere condotta durante la ventilazione in aria ambiente e dopo inalazione di O₂ puro per 5-10': se l'ipossiemia viene corretta c'è probabilmente un'alterazione del rapporto V/P, altrimenti c'è una componente rilevante di shunt DX→SX (addensamento o atelettasia prevalente).

La recente introduzione dei saturimetri digitali a infrarossi ha permesso di ↓ il numero di prelievi di sangue arterioso, perché gli altri parametri possono essere monitorati attraverso una semplice gasanalisi su sangue venoso.

Un fondamentale contributo all'indagine causale viene anche dalla diagnostica per immagini.

L'uso della TC ha permesso di capire le alterazioni del polmone in corso di edema non cardiogenico: la presenza di liquidi rende il polmone più pesante e causa aree di atelettasia nelle porzioni più declivi, sottoposte al peso delle zone sovrastanti.

Nell'edema non cardiogenico si possono pertanto riconoscere 3 zone:

1. una zona ventilabile
2. una zona atelettasica reclutabile tramite l'applicazione di una pressione positiva al suo interno
3. una zona polmonare addensata non reclutabile (focolai flogistici)

in casi gravi che richiedano un monitoraggio attento e protratto si effettua un cateterismo venoso centrale (con accesso nella basilica, cefalica, giugulare, succlavia) al fine di monitorare la PVC (indice della performance cardiaca e dello stato di idratazione del paziente) e permettere il prelievo di sangue. Nei casi ancora + severe si esegue il cateterismo di Swan-Ganz per determinare le pressioni in arteria polmonare e a livello dell'atrio SX (pressione di incuneamento) e inoltre una misura reale della SvO₂, visto che quella rilevata nella cava superiore presenta un valore minore.

Trattamento dell'insufficienza respiratoria

Nella fase di acuzie della malattia su mira a correggere le gravi alterazioni dei valori di tensione dei gas e del pH, poi i clinici si preoccupano del trattamento della malattia di base.

Trattamento dell'ipossiemia

Nel caso di ipossiemia alveolare (bassa FiO₂) è di solito sufficiente la somministrazione di O₂. in caso di shunt vero (collasso alveolare con spazio gassoso parzialmente recuperabile o occupazione alveolare da parte di liquido o solido – non recuperabile) la correzione dell'ipossiemia può avvenire con l'↑ della [O₂]-**ossigenoterapia e reclutamento** ove possibile **dello spazio collassato**.

OSSIGENOTERAPIA

L'O₂ a tutti gli effetti deve essere considerato un farmaco a concentrazioni superiori a quelle con cui è presente nell'aria atmosferica, con i suoi effetti collaterali:

- depressione respiratoria
- danno all'epitelio polmonare
- avvelenamento SNC (→convulsioni)
- potente vasocostrittore
- fibroplasia retinolitica (retinopatia del prematuro)

Indicazioni cliniche: PaO₂ ↓ al di sotto di 55 mmHg, condizione in cui si instaura ipertensione polmonare, ipossia tissutale grave, indice cardiaco < 2l/min/m², lattacidemia > 4 mmol/l. Queste indicazioni sono valide anche per eseguire l'intubazione in un paziente chirurgico dopo l'intervento.

→limitare somministrazione di O₂ e FiO₂.

In caso di BPCO l'O₂ terapia è inutile e dannosa, perché è presente un difetto combinato di ventilazione e perfusione, mentre nell'embolia polmonare è utile.

Sistemi di somministrazione:

- **a basso flusso:** cateteri nasali, maschere con o senza reservoir; facili da impiegare, utile nell'O₂ terapia protratta nelle 24 h; non erogano concentrazioni costanti di O₂, per cui la FiO₂, unico parametro importante (non i litri somministrati!!), varia a seconda della ventilazione del paziente. Inoltre i cateteri nasali malposizionati fanno uscire l'O₂ dal naso e provocano sintomi fastidiosi come secchezza delle mucose oronasali

- **ad alto flusso:** mascherina + serbatoio + raccordi colorati, permettono di mantenere costante la FiO₂, scegliendo il tipo di raccordo da collegare col serbatoio, **INDIPENDENTEMENTE** dalla ventilazione del paziente; questo dipende dall'effetto venturi, per cui se il paziente ventila più velocemente un maggior quantitativo di aria atmosferica viene risucchiato nella maschera; non erogano però elevate quantità di O₂ (non permettono di raggiungere il 100%)

l'O₂ erogato attraverso tutti i sistemi illustrati deve essere umidificato con sistemi a lambimento di flusso o gorgogliamento perché quello che proviene dalle bombole è secco e causa sintomi come secchezza e bruciore delle mucose.

Inoltre non bisogna mai eccedere con la somministrazione di O₂, puntando a ripristinare la pO₂ che aveva il paziente prima dell'intervento e non quella fisiologica ideale.

RECLUTAMENTO DEGLI SPAZI AEREI COLLASSATI

→ogniqualevolta l'ipossia si associa a ipercapnia esiste un deficit di ventilazione con shunt patologico e in tali casi l'↑ della FiO₂ non permette di risolvere l'alterazione anatomica e intervenire sull'ipercapnia.

In questo caso occorre invece:

1. definire l'esistenza di uno spazio aereo effettivamente reclutabile: ricavato dalla curva di compliance pressione-volume; nei soggetti normali la relazione tra aria introdotta e pressioni misurate è rettilinea; nei pazienti con zone atelettasiche la relazione è bifasica: all'inizio per piccoli incrementi di volume si hanno grandi incrementi di pressione, poi vengono reclutate le aree non ventilate e la compliance ↑ bruscamente; in base al valore di volume in cui si ha il punto di flesso della funzione si calcola il volume di spazio reclutabile
2. definire il livello di pressione positiva con cui erogare l'aria per il paziente: la P positiva deve essere mantenuta durante tutte le fasi del ciclo respiratorio; possiamo pertanto definire una PEEP (Positive End-Expiratory Pressure) e un picco di pressione raggiunto a fine inspirazione negli alveoli
3. definire la modalità di erogazione: invasive o non; le seconde vanno sempre privilegiate

la ventilazione meccanica e la PEEP sono pericolose negli stati di insufficienza cardiaca, frequentemente causa di insufficienza respiratoria.

Metodiche non invasive

Si parla di CPAP (Continuous Positive Airways Pressure) per intendere il trattamento in PEEP di un paziente che respira spontaneamente. Per essere efficace occorre che durante la fase inspiratoria in cui ↑ il flusso il sistema eroghi una quantità sufficiente di gas altrimenti la pressione positiva ↓ al di sotto del livello impostato e il lavoro respiratorio del paziente ↑. Per ottenere flussi di questa entità è fondamentale disporre di tubi di ampio diametro e un reservoir ad alta compliance per attutire le variazioni istantanee di pressione nel circuito.

I dispositivi di più comune impiego sono il caschetto e la maschera a pressione: con entrambi c'è il rischio di insufflare aria nello stomaco pertanto è opportuno posizionare un SNG in aspirazione continua.

Metodiche invasive

Da attuare solo in casi di particolare gravità e natura, essa permette di:

1. proteggere le vie aeree dall'aspirazione di materiale gastrico
2. rendere più precisa la regolazione degli scambi gassosi
3. avere una via d'accesso per l'esecuzione di broncoaspirazioni a scopo diagnostico&terapeutico

le modalità in uso possibili sono:

- **IMV** (Intermittent Mandatory Volume): consiste in una CPAP a cui vengono sovrainposti un numero variabile da 2 a 20 di respiri meccanici a volume predeterminato erogati dal ventilatore; il vantaggio rispetto alla CPAP è quello di assicurare una > espansione meccanica a intervalli prestabiliti e ↓ la fatica muscolare.
- **PSV** (Pressure Support Volume): permette di assistere ogni inspirazione spontanea con una pressione positiva tale da raggiungere a livello delle vie aeree un livello preimpostato; garantisce una migliore coordinazione con il paziente e consente di bilanciare la resistenza inspiratoria costituita dal tubo endotracheale.

- **CPPV** (Continuous Positive Pressure Ventilation) : in pazienti sedati e curarizzati senza respiro spontaneo; la ventilazione è preimpostata e le pressioni medie dipendono dalla compliance polmonare e dalle resistenze delle vie aeree; presenta numerose complicanze rispetto alle precedenti
- **Assistenza extracorporea**: polmoni artificiali per vicariare a lungo termine la funzione ossigenatoria e mettere a riposo i polmoni; è altamente invasiva e ricca di complicazioni come il sanguinamento

La regolazione della PEEP, quale che sia il criterio adottato, avviene applicando livelli incrementali di PEEP ognuno per 15-20' e misurarne gli effetti sugli scambi respiratori, sull'emodinamica e sulla meccanica respiratoria o usare la curva P/V e analizzarne il valore pressorio cui corrisponde il punto di flesso.

Il corretto apporto di O₂ ai tessuti si valuta monitorando la funzione d'organo e i livelli ematici di acido lattico.

TRATTAMENTO DELL'IPERCAPNIA

Normalmente la $P_{a}CO_2$, la $PACO_2$ (tensione alveolare) e il CO_2 store sono correlate tra loro a volume/min costante. La $PACO_2$ dipende più dalla riserva periferica che dal V_m .

L'ipercapnia da causa polmonare riconosce generalmente un deficit ventilatorio (vedi cause prima elencate): le misure da prendere saranno diverse caso per caso: es. somministrazione di antagonisti come il naloxone in caso di depressione respiratoria centrale, terapia antalgica in caso di alterazioni della meccanica toraco-addominale da contratture antalgiche, toeletta bronchiale in caso di ostruzione delle vie aeree.

Nei pazienti con insufficienza cronica riacutizzata trattati con ossigenoterapia, una somministrazione eccessiva di O₂ può deprimere i centri del respiro e aggravare l'ipercapnia. In questi casi può essere sufficiente la semplice ↓ della F_iO_2 .

→tutte le condizioni in cui la causa non è risolvibile rapidamente vanno gestite mediante ventilazione artificiale

Vi sono poi forme di ipercapnia caratterizzate da ↑ produzione endogena di CO_2 :

- iperpiressia
- sepsi
- tireotossicosi
- iperalimentazione parenterale
- acidosi organica

ricordando l'equazione dei gas alveolari prima riportata si comprende che se la ventilazione non ↑, deve ↑ la PCO_2 per consentire l'eliminazione della stessa quantità di CO_2 prodotta dall'organismo. Ciò avviene quando l'iperventilazione compensatoria è assente o inadeguata.

Nei pazienti con quadri evolutivi a lungo termine si instaura anche un regime di nutrizione parenterale. Sebbene i concentrati lipidici tendano a far ↓ il QR e quindi la produzione di CO_2 , il loro uso è attualmente sotto accusa per la possibilità che si accumulino nel polmone e aggravino l'insufficienza respiratoria.

INSUFFICIENZE RESPIRATORIE ASFITTICHE

Gli agenti asfissianti possono essere divisi 4 categorie:

- agenti fisici (CO_2 , CH_4 , H_2 , N_2)
- irritanti (acido acetico, acroleina, ammoniaca, formaldeide)
- tossici sistemici (CO)
- sensibilizzanti polmonari (amine, isocianato, polveri organiche, metalli)

la gravità del quadro dipenderà dal [] dell'irritante, dal tempo di esposizione e sensibilizzazione individuale per forma con componente allergica

Patogenesi

- danno diretto sulla mucosa respiratoria
- ↓ numero e funzione macrofagi alveolari

- processo infiammatorio reattivo a livello alveolare (utile perché diluisce il tossico, ma se eccessivo provoca EPA e distress respiratorio – ARDS con alterazioni marcate del rapporto V/P, dovuto ad ↑ della permeabilità capillare; questo quadro può complicarsi con polmonite batterica sovrapposta)

Intossicazione da CO

Il monossido di carbonio ha un'affinità per l'Hb 250 volte > di quella dell'O₂: è sufficiente 1 mmHg di CO in alveolo per avere il 40% di HbCO. La % di HbCO è direttamente proporzionale al tempo di esposizione e alla PaCO.

Il CO esplica la sua azione attraverso:

- ↓ del trasporto di O₂ arterioso (delivery O₂)
- cessione ai tessuti periferici (spostamento a sinistra della curva di saturazione Hb/O₂)
- interferenza con la citocromo ossidasi (anemia istotossica)

i fumatori sono più protetti nei confronti dell'intossicazione da CO, perché hanno una maggiore riserva di trasporto di O₂.

Manifestazioni cliniche: dipendono dalla % di HbCO

% COHb	Segni-sintomi
0-10	nessuno
10-40	Cefalea, vasodilatazione, colorito rosso ciliegia delle mucose
40-50	↑ FC e FR, possibile sincope e collasso cardiocircolatorio
50-60	Sincope, convulsioni, respiro periodico di Cheyne-Stokes
60-70	Depressione cardiorespiratoria, coma
70-80	Insufficienza cardiorespiratoria grave, morte

Ci può essere discrepanza tra i valori di HbCO e sintomi: importanti sono infatti fattori aggravanti (gravidanza e broncopneumopatie) e protettivi (fumatori che hanno una maggiore riserva del trasporto di O₂ ma solo se non hanno compromissioni respiratori).

Diagnosi

Il gold standard, unico parametro attendibile è il dosaggio della carbossiHb ma il metodo spettrofotometrico richiede tempo e non è applicabile nei casi che versano in gravi condizioni.

La PaO₂ è normale all'inizio, perché finché non viene compromesso del tutto il trasporto, poiché coesiste un deficit dell'utilizzazione; tuttavia ↑ la differenza arterovenosa di CO₂, indice di ↑ produzione periferica a causa del danno alla catena respiratoria (???)

Il colore del sangue rosso ciliegia non è caratteristico, lo si ritrova infatti anche nelle intossicazioni da cianuro.

Si può anche fare una diagnosi ex-adiuvantibus, vedendo se la sintomatologia migliora con l'allontanamento dal luogo sospetto e con l'inalazione di O₂

Terapia

Ossigenoterapia con vario grado di concentrazione a seconda della gravità del caso: con una FiO₂ del 21%, che è quella dell'aria atmosferica, l'emivita della HbCO è di 5 h. Con O₂ al 100% scende a 1 h; in camera iperbarica ancora meno ma è da riservare a casi particolari perché non è scevra di complicanze.

O₂ in camera iperbarica: casi particolari e molto gravi; in anziani e donne gravide l'elevata ossigenazione induce vasocostrizione e può provocare uno scompenso cardiaco o una ipossia placentare.

Intossicazione da cianuro

È contenuto in insetticidi, detersivi, mandorle (attenzione a mangiare il torciglione per Natale... ☺), sodio nitroprussiato.

Inibisce la respirazione cellulare interferendo con il Fe³ della citocromo ossidasi, ostacolando la cessione dell'O₂ ai tessuti (**ipossia istotossica** pura, con ↓ della differenza arterovenosa di O₂ e ↑ della SaO₂).

Clinica: segni aspecifici di sofferenza neuronale con sangue rosso ciliegia (elevata PvO₂!!), odore di mandorle amare. È fatale quando la c.p. raggiunge 3 microgrammi/l, grave tra 2,5 e 3, lieve tra 0,5 e 2,5.

Terapia: **somministrazione di Nitriti**; ossidano il Fe dell'Hb, producendo MetaHb che compete con la citocromo ossidasi per il legame con il cianuro. E' necessario poi smaltire la ciano-metaHb con Na-tiosolfato che ne ↑ l'escrezione renale.

La diagnosi differenziale con l'intossicazione da CO è impossibile su base clinica, inoltre i parametri emogasanalitici sono nella norma fino alle condizioni molto gravi.

OTI (OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA)

Somministrazione di O₂ a concentrazione superiore a quella atmosferica.

Per la legge di Henry l'↑ della tensione di O₂ si traduce nell'↑ della sua solubilità: in condizioni fisiologiche solo 0,3 ml di O₂/100 ml si trova disciolto nel plasma; con O₂ puro (760 mmHg) sale a 2 ml/100 ml di plasma e ↑ progressivamente di 2 ml per ogni ATM. Essendo il fabbisogno organico di 6 ml/100 ml (quota di O₂ estratta dai tessuti) un individuo posto in camera iperbarica a 3 ATM può sopperire con il solo O₂ disciolto, indipendentemente da quello trasportabile con l'Hb.

Effetti positivi dell'OTI:

- diffusione a tessuti ischemici, purchè ancora vitali
- azione farmacologica su patogeni anaerobi e stimolo delle attività antibatteriche
- variazioni del tono vasale con miglioramento dei flussi ematici distrettuali
- stimolo ai processi riparativi tissutali (azione sui fibroblasti): particolarmente spiccata a livello osseo
- ripristino funzione della citocromo ossidasi: nell'avvelenamento da CO, l'O₂ spiazza il CO

→il **dosaggio dell'O₂** in iperbarismo si esprime di pressione e di durata di esposizione. La **tolleranza** agli effetti dell'O₂ si esprime come il tempo di latenza tra inizio dell'esposizione e insorgenza di manifestazioni cliniche di tossicità. La tolleranza può essere ↑ mediante ↓ intermittente della [O₂] inspirata (30' in iperbarismo – 10-15' in aria ambiente).

Tossicità

A livello del SNC incoordinazione psicomotoria e fenomeni convulsivi (rapidamente reversibili): probabilmente è implicata la ↓ di GABA indotta dall'O₂.

A livello del polmone abbiamo la sindrome da iperossia, dapprima con alterazioni funzionali e reversibili (↓ capacità vitale e inspiratoria, ↓ compliance e frequenza respiratoria), poi diventano irreversibili (danno alveolo-capillare, con edema interstiziale, microemorragie e alterazioni di tipo restrittivo). La ↓ max ammessa della capacità vitale è del 10%, che si ottiene per 1426 UTPD (unit pulmonary toxic dose).

A livello del cuore si ha un'azione miocardio-depressiva (↓ gittata, FE e FC).

Il rischio di embolia gassosa è scongiurato da apposite e precise tabelle di decompressione

I cicli + comuni di OTI consistono in 2 periodi di 30' a 3 ATA (di più in condizioni particolari come embolia gassosa e malattia da decompressione).

Indicazioni:

- **embolia gassosa**: il rationale dell'iperbarismo consiste nella ricompressione e perciò nella ↓ delle dimensioni delle bolle e nell'ossigenazione dei tessuti ipossici a causa della compressione prodotta dalle bolle
- **malattia da decompressione**: stesso meccanismo d'azione precedente, seppure in tutti i siti corporei
- **infezioni dei tessuti molli da flora batterica mista, forme gravi di tetano e botulismo**: migliora l'ossigenazione tissutale e arresta la moltiplicazione dei clostridi
- **intossicazione da CO**: l'O₂ disciolto svolge azione sostitutiva rispetto a quello emoglobinico, spiazza il CO sia dall'Hb che dal citocromo e previene anche i danni della sindrome post-anossica

- **crush sindrome**: migliora la sofferenza ischemica del compartimento schiacciato, ↓ l'edema vasogenico, scongiura il pericolo di un'infezione sovrapposta e si oppone all'instaurarsi di acidosi e necrosi tissutale
- **osteoradionecrosi**: si sfrutta l'azione antibatterica e neoangiogenica dell'O₂ (le radiazioni determinano ↓ della microvascolarizzazione)
- **neoplasie radioresistente** (ossigenosensibilizzazione alla radioterapia)

Per questo gruppo di malattie esiste la raccomandazione precisa all'OTI, talvolta esclusiva, talvolta in associazione alla chirurgia.

→Esiste poi un secondo gruppo di malattie in cui l'OTI è indicata nell'ambito di un quadro terapeutico multidisciplinare: in queste il razionale dell'OTI è ↑ l'ossigenazione tissutale (oppure per demarcare lesioni già necrotiche):

osteomielite cronica, radionecrosi dei tessuti molli, trapianti cutanei (apporto di O₂ finché non si sviluppa un microcircolo sufficiente), fratture a rischio (stimolo alla riparazione fibroblastica), reimpianto di arti o trapianto d'organo, intossicazione da cianuro e sostanze metaemoglobinizzanti (supporto durante la fase ipo-ossica), occlusione dell'arteria centrale della retina, piaghe torpide (prodotte da ischemia dovuta a stasi circolatoria).

Un terzo gruppo di malattie infine vengono trattate sperimentalmente con l'OTI dopo attenta valutazione individuale:

edema cerebrale post-anossico, ascesso cerebrale, traumi midollari, ustioni estese con malattia da ustione, eclampsia, insufficienza feto-placentare, mielite da radiazioni.

da tenere presente però che ogni paziente è una cosa a sé e non esistono protocolli rigidi.

Complicanze:

- fase di **compressione**: otalgie violente, possibile rottura timpanica
- fase di **decompressione**: iperinflazione polmonare, pneumotorace

identificazione rapida dei gas in uso:

bianco → O₂

blu → protossido d'azoto

bianco e **nero** → aria compressa

grigio → CO₂ (utilizzata per fare laparoscopie)

FARMACI ANSIOLITICI E SEDATIVO IPNOTICI

Per il trattamento dell'ansia e per la sedazione vengono fondamentalmente usati lo stesso tipo di farmaci, le **benzodiazepine e i barbiturici**, in quanto i farmaci che alleviano i sintomi dell'ansia hanno sempre un certo grado di induzione della sonnolenza. Soprattutto i barbiturici, fino a 30 anni erano indistinguibili dagli anestetici generali. Ad alte dosi, tutti questi farmaci causano depressione respiratoria fino al coma.

Le benzodiazepine sono una classe di composti di introduzione relativamente recente, attorno al 1970. Rappresentano una evoluzione notevole rispetto ai barbiturici perché:

- Con la dose nelle benzodiazepine è possibile distinguere fra effetto ansiolitico ed effetto ipnotico, cosa che non è possibile fare con i barbiturici.
- I barbiturici ad alto dosaggio sono effettivamente anestetici, fino al coma. Quelli a breve durata d'azione sono utilizzati in clinica per l'anestesia. Le benzodiazepine da sole non sono in grado di dare anestesia.
- Il sovradosaggio da benzodiazepine è molto raramente fatale, invece assieme all'alcool diventano micidiali (come del resto i barbiturici)

Entrambe le due classi principali di ansiolitici potenziano la trasmissione gabaergica nel SNC. Il GABA assieme alla glicina sono i neurotrasmettitori inibitori del SNC, mentre l'aspartato e il glutammato sono quelli eccitatori.

5.1 BENZODIAZEPINE

Il recettore per il GABA e il meccanismo d'azione delle benzodiazepine

La distribuzione delle benzodiazepine nel SNC ricalca grossolanamente quella dei recettori GABA A. Si ritiene che queste differenze dipendano dalla difficoltà di misurare esattamente la distribuzione dei metaboliti del farmaco, che sono in molti casi attivi.

I recettori del GABA nel SNC sono di due tipi:

- **GABA-A:** canale per il cloro, antagonizzato dalla bicucullina, è il **recettore inibitorio del SNC**. Aumentando la conduttanza al cloro provoca una iperpolarizzazione della cellula che si allontana dal potenziale soglia. **Contiene siti di legame per benzodiazepine, barbiturici, etanolo** ed alcuni neurosteroidi.
- **GABA-B:** presente sia in periferia che nel SNC; è accoppiato alla proteina G e riduce la corrente di calcio e aumenta la conduttanza al potassio. Nella retina inibisce la risposta alla luce. Sembra sia implicato nella inibizione presinaptica e nel controllo inibitorio della neurotrasmissione; infatti gli antagonisti del GABA-B possono essere usati come antidepressivi o per potenziare la memoria.

Le benzodiazepine si legano SOLTANTO al recettore GABA-A (ionotropo) e con questo mediano i loro effetti.

Tale recettore è composto da 5 subunità ($\alpha_2\beta_2\gamma$), e il GABA si lega nella subunità β . Molti farmaci influenzano questo recettore. Il sito di legame **BZ** è il sito dove si legano le benzodiazepine, si trova **solo sul GABA-A**, nella subunità α ; la sua interazione con il ligando provoca la modificazione conformazionale della subunità β con aumento della affinità del recettore per il GABA.

Il sito BZ lega anche farmaci di grossa rilevanza come i **ciclopinoloni e le imidazopiridine**.

Questo meccanismo d'azione delle benzodiazepine si traduce in un **potenziamento della risposta al GABA**, che però si manifesta soltanto in presenza di una stimolazione GABAergica. Invece i barbiturici, che si legano allo stesso recettore in un sito diverso, possono attivare il canale anche in assenza del GABA.

*→per questo le benzodiazepine sono considerate farmaci **GABAergici**, mentre i barbiturici sono **GABAmimetici** e la loro azione non è contrastata da un antagonista recettoriale del sito BZ come il flumazenil.*

Ne deriva quindi la differenza di selettività e la differenza di indice terapeutico fra le due classi di composti: l'effetto delle benzodiazepine è selettivo in quanto esse si limitano a potenziare la risposta solo nelle sinapsi già stimulate.

Inoltre, **il legame del GABA al recettore influenza positivamente il legame delle BENZ.**

Esistono molti tipi di ciascuna delle sub del recettore, e questo ne permette importanti differenze di modulazione della risposta. Un tipo di subunità α , la α_6 , è addirittura insensibile alle benzodiazepine.

Altri modulatori del recettore GABA-A

- **Neurosteroidi e steroidi neuroattivi:** i primi sono composti sintetizzati nel SNC, gli altri sono composti sintetizzati altrove, ma che nel SNC hanno un effetto importante. Allopregnelone e Allotetradidrodesosicosterone hanno effetti diretti nel loro apposito sito di legame, situato all'interno del canale. Per questo motivo alcuni steroidi, come già da tempo noto, sono anestetici.
- **Agonisti inversi:** composti che si legano allo stesso recettore dell'agonista, ma che aumentano la possibilità che il recettore entri in una fase non responsiva al ligando (in questo caso il GABA). Composti di questo tipo esistono a livello endogeno, probabilmente con il ruolo di inibire la risposta GABA-ergica, e sono la β carbonina e il DBI (diazepam-binding inhibitor). Essi si legano al BZ e mediano un effetto decisamente opposto, proconvulsivante e ansiogeno.
- **Antagonisti:** unico antagonista (si lega allo stesso sito senza mediare effetti particolari, ma impediscono il legame dell'agonista) competitivo delle benzodiazepine conosciuto è il **flumazenil**, che viene usato come antidoto.
- **Agonisti completi:** composti con attività identica alle benzodiazepine, sono ad esempio i barbiturici. La subunità γ del recettore, pur non essendo fisicamente correlata al sito BZ, è indispensabile per l'attività degli agonisti completi
- **Agonisti parziali:** effetto massimale meno intenso, ma sono meno soggetti a fenomeni di tolleranza e hanno un minor effetto sedativo. **Bretazenil, Inidazenil**

Infine, è importante ricordare che il sito di legame **BZ** è di tre tipi:

- Tipo 1 e tipo 2: posti nel SNC a livello neuronale
- Tipo 3: posto in periferia negli organi parenchimosi e nella Glia. La sua funzione non è nota, probabilmente media la produzione di neurosteroidi inibitori a seconda della concentrazione di GABA nelle vicinanze della glia. Infatti si trova in genere vicino ai mitocondri, dove avviene la sintesi degli steroidi. Sembra in grado di aumentare il trasporto di colesterolo verso il mitocondrio

Classificazione

Struttura ad anello a 7 atomi di carbonio, modificati in modo da avere una struttura aromatica. I sostituenti dell'anello non sono correlati ad una attività farmacologica, per questo esistono migliaia di composti.

I composti principali classificati per durata d'azione sono:

• Tiazolam	emivita 2-4 h	durata < 6 ore	Met. attivo
• Lorazepam	8-12	12-18	
• Oxazepam			
• Temazepam			
• Lormetazepam			
• Alprazolam	6-12	24	Met. Attivo
• Nitrazepam	16-40	24	
• Diazepam	20-40	60	Met. Attivo
• Flurazepam	1	60	Met. Attivo
• Clonazepam	50	50-60	

I loro effetti sono simili, sebbene alcuni farmaci siano selettivi più di altri nel provocare effetti ansiolitici e non effetti sedativo-ipnotici.

Il gruppo di farmaci con azione < 6 ore è stato in parte ritirato dal commercio per via del manifestarsi di effetti collaterali. I farmaci più sicuri di questo gruppo vengono usati come ipnoinducenti serali.

L'effetto farmacologico è indipendente dalle modifiche chimiche, ma le varie classi sono usate diversamente per i vari scopi per ragioni farmacocinetiche. Si distinguono varie classi a seconda dei sostituenti dell'anello eptatomico:

- **1,4 Benzodiazepine**

- **cheto:** Diazepam
- **idrossi:** Lorazepam, Oxazepam
- **idro:** Clonazepam
- **1,5 Benzodiazepine**
- **Triazolo benzodiazepine**

Tutte sono assorbite per via orale, ad eccezione del **Clorazepam** che viene metabolizzato prima a **Nordazepam**.

I composti più efficaci sono il **Diazepam** (valium) e l'**Alprazolam** (Holcian), che è stato ritirato in USA per gli effetti collaterali.

Effetti farmacologici

- Riduzione dell'ansia e dell'aggressività
- Sedazione e induzione del sonno
- Riduzione del tono e della coordinazione muscolare
- Effetto anticonvulsivante
- Effetto sedativo pre-anestetico

⊕ L'effetto di **riduzione dell'ansia** si manifesta a dosi basse. Si hanno evidenze di questi meccanismi negli animali, dove provocano alcuni effetti come la diminuzione dell'esplorazione in un ambiente non familiare, diminuzione dell'aggressività eccetera. Le benzodiazepine non hanno effetti sull'umore, ma possono essere di beneficio nella depressione riducendo lo stato ansioso del paziente. Importante il fatto che le benzodiazepine a brevissima durata d'azione (triazolam) possono provocare paradossalmente accessi di aggressività e irritabilità. Questo è sicuramente dovuto all'instaurarsi di una **crisi d'astinenza**, fenomeno possibile con tutte le benzodiazepine ma particolarmente frequente con i composti a breve durata d'azione. Per questo motivo, questo farmaco è stato ritirato dal commercio.

⊕ L'effetto di **induzione del sonno** si ha con un dosaggio un poco maggiore, e si manifesta con:

- Riduzione del tempo necessario ad addormentarsi (latenza)
- Riducono la durata della fase REM (meno di altri ipnotici: sembra che la fase REM sia importante nel sonno e questo è un punto a favore delle benzodiazepine)
- Riduzione del numero dei risvegli
- Riduzione della fase di sonno ad onde corte

Nel complesso, migliorano la durata totale e la **qualità soggettiva** del sonno. Legata alla tendenza del farmaco di sviluppare tolleranza c'è una serie di effetti rebound:

- Aumento della fase REM dopo la sospensione
- Netto peggioramento della qualità del sonno per alcuni giorni dopo la sospensione
- Tolleranza agli effetti induttivi dopo pochi giorni di trattamento. Quest'ultimo aspetto però risulta meno importante, in quanto essendo l'effetto sul sonno anche soggettivo, il paziente continua a percepire un notevole beneficio dall'uso del farmaco anche se si instaura una tolleranza.

⊕ L'effetto di **riduzione del tono muscolare** è legato agli effetti centrali indipendenti però dall'effetto sedativo. L'ansia nell'uomo è responsabile di un ipertono muscolare che può essere correlato ad alcuni sintomi come la cefalea. Sicuramente l'effetto ansiolitico riduce il tono muscolare nei pazienti ansiosi. I farmaci di questa classe riducono il tono muscolare senza produrre una apprezzabile incoordinazione motoria.

⊕ L'effetto **anticonvulsivante**, infine, si manifesta al dosaggio più elevato. Sono estremamente efficaci nel prevenire le convulsioni indotte da agenti chimici come il **leptazolo**, mentre non lo sono altrettanto nel prevenire quelle indotte elettricamente.

Infatti svariati agenti chimici come la **bicucullina** agiscono sul recettore GABA-A. Il **clonazepam** sembra il più adatto della categoria al trattamento delle convulsioni.

In questa attività sembra importante l'intervento di meccanismi diversi come:

- Aumento della conduttanza al Calcio e al Potassio

- Accumulo di adenosina
- Diminuzione delle scariche neuronali ad alta frequenza

Sono tutti effetti mediati dal GABA.

Farmacocinetica

Assorbimento orale buono, picco plasmatico entro 1 ora. Lorazepam e Oxazepam assorbite lentamente. Si legano alle proteine plasmatiche, e si accumulano molto nei tessuti ($V_d = 11 / \text{Kg}$ di peso corporeo). L'uso EV è limitato al Diazepam nello stato epilettico.

Le varie classi differiscono per la durata d'azione (breve, media, lunga) e questo dipende dalla presenza di metaboliti attivi per alcuni di questi composti.

In ogni caso, tutte le benzodiazepine vengono inattivate per metabolismo epatico ed escrete con le urine come glucuronati.

Molti composti a lunga durata d'azione sono così perché vengono convertiti in **nordiazepam**, un metabolita attiva che si accumula ed ha una emivita di circa 60 ore.

Importante questo tipo di effetto: ad una certa età l'effetto aumenta e possono aversi effetti da accumulo (sonnolenza e confusione mentale, incoordinazione motoria), che difficilmente vengono correlati ad un farmaco di cui si è fatto uso per anni senza alcun effetto collaterale.

Questo è un esempio di **cambiamento di risposta durante la terapia** imputabile alla fisiologica degenerazione delle potenzialità ossidative del metabolismo con l'età: infatti i composti a breve durata d'azione vengono direttamente glucuronati, mentre i metaboliti attivi a lunga durata prima di essere glucuronati devono venir ossidati.

Uso clinico

- Terapia dell'insonnia a breve termine²
- Gravi stati d'ansia. Si usano per lo più composti a lunga emivita come il clonazepam ma in corso di malattia epatica è consigliabile l'uso di composti a breve durata d'azione
- Sedazione pre-operatoria, pre-medicazione per esami invasivi
- Trattamento dell'astinenza acuta da etanolo
- Epilessia (in particolare SME)
- Trattamento dello spasmo muscolare cronico e della spasticità
- Terapia di supporto nella depressione (sfrutta l'effetto ansiolitico)

Effetti collaterali

Si tratta di farmaci molto sicuri, che possono essere usati anche dai cardiopatici e molto raramente danno intossicazioni fatali.

⚠ **Effetti da sovradosaggio**

Sono farmaci che vengono spesso usati nel tentativo di suicidio, e quindi la loro relativa innocuità è un grosso vantaggio. Normalmente danno sonno prolungato (da cui il paziente può essere risvegliato) e una modesta inibizione respiratoria. Se però sono associati ad altri depressori del SNC (come l'alcool) la depressione respiratoria è anche fatale.

A differenza della maggior parte dei depressori del SNC, esiste anche un antagonista specifico, il **flumazenil**, che consente di bloccare gli effetti.

Oltre a questi usi come antidoto, si è visto che il flumazenil ha un effetto importante nella **terapia dell'encefalopatia epatica** e dell'**intossicazione da alcool**.

⚠ **Effetti collaterali durante l'uso terapeutico**

- SNC: sonnolenza, confusione, amnesia anterograda, stordimento ed aumento del tempo di reazione. Diminuzione della coordinazione (sconsigliata la guida). Questi effetti sono enormemente amplificati dall'alcool, e possono essere presenti anche a distanza di diverse ore dall'assunzione di farmaci a lunga durata dal giorno (inibizione del "day after")

² Spesso però vengono usati anche per anni per il trattamento di questa. L'effetto di accumulo prima descritto si manifesta poi con l'età

- Lieve depressione respiratoria
- Ipotensione

Dipendenza e tolleranza alle benzodiazepine

NB: per la definizione di dipendenza fisica, dipendenza psichica e crisi di astinenza si rimanda al capitolo 9 sulle sostanze da abuso.

⊠ **Dipendenza fisica:** fenomeno di necessità di assunzione del farmaco legato però soltanto alla instaurazione di una **tolleranza farmacocinetica**. Questo effetto, normale nell'uso di qualsiasi farmaco, è legato alla capacità omeostatica dell'organismo, che torna alle sue condizioni originali anche se la somministrazione del farmaco continua, per aumento ad esempio degli enzimi che lo metabolizzano, o per la downregulation dei recettori³

Per le benzodiazepine la tolleranza fisica può instaurarsi, soprattutto nell'effetto sul sonno e anticonvulsivante. I chiari segni di dipendenza fisica sono nervosismo, tremore e perdita dell'appetito, e in alcuni casi, convulsioni. In genere questi non sono sufficienti a dare inizio ad una tossicodipendenza.

⊠ **Dipendenza psichica:** fenomeno di dipendenza dal farmaco in cui non si riesce a condurre, per la presenza di effetti avversi derivati dalla non assunzione di esso, una vita normale. Per le benzodiazepine la dipendenza psichica non sembra particolarmente presente, come conferma la scarsa tendenza allo spaccio e all'assunzione di questi prodotti. In genere però pazienti che hanno desiderio di terminare l'assunzione del farmaco possono avere problemi a farlo, anche se molto difficilmente questo sfocia nella tossicodipendenza.

Risulta invece diffuso l'abuso di benzodiazepine in pazienti che già fanno uso di altri farmaci da abuso: infatti le benzodiazepine aiutano a combattere gli effetti delle crisi di astinenza da morfina e da eroina. L'abuso puro di benzodiazepine è molto raro.

⊠ A scatenare la dipendenza fisica e psichica spesso è la **crisi di astinenza**. Questo effetto è caratterizzato da una serie di sintomi **generalmente opposti all'effetto del farmaco**, e che quindi possono essere decisamente spiacevoli, alla sospensione della sua somministrazione.

Nel caso delle benzodiazepine la crisi di astinenza è legata ad effetti opposti come:

- Insonnia
- Agitazione e aggressività
- Convulsioni

A causa della maggior emivita plasmatica di molte benzodiazepine, la sindrome di astinenza legata a questi farmaci risulta minore di altri composti come i **barbiturici**. Invece i composti a breve durata d'azione danno un significativo effetto rebound persino dopo una singola dose.

I sintomi delle crisi di astinenza dipendono da:

- Durata del trattamento
- Dosi
- Caratteristiche farmacocinetiche del composto

ANSIOLITICINON BENZODIAZEPINICI

Alcuni sistemi neuronali hanno un controllo diretto sulle vie GABAergiche e i farmaci che le influenzano possono avere un effetto simile alle benzodiazepine senza modificare il recettore GABA-A. Viceversa, altri sistemi sono controllati dalle vie GABAergiche e sono loro alla fine a determinare delle alterazioni comportamentali.

Fra i composti di quest'ultimo tipo assumono grande importanza i composti **agonisti del recettore 5HT_{1A} come il BUSPIRONE, IPSARINONE E GEPSIRONE**.

³ Spesso se un farmaco possiede più effetti si può avere tolleranza soltanto per alcuni di essi: ad esempio le benzodiazepine hanno una spiccata tolleranza agli effetti anticonvulsivanti, modesta per gli effetti sedativi, e pare quasi nulla per gli effetti ansiolitici. Questo diventa particolarmente importante quando un farmaco ha tolleranza per gli effetti terapeutici ma non per quelli collaterali, e allora l'effetto della tolleranza è la **riduzione della finestra terapeutica**.

Il primo di questa categoria ha una attività di agonista anche nei confronti di recettori dopaminergici e adrenergici, ma non sembra importante per il suo effetto ansiolitico.

In realtà, il loro effetto è quello di **ridurre la trasmissione serotoninergica**, e questo fa pensare che il loro effetto sia una downregulation di essi, oppure che siano attivi su recettori presinaptici inibitori. Infatti le benzodiazepine, aumentando il GABA, agiscono negativamente sui nuclei serotoninergici del rafe.

Comunque sia, questi farmaci sono efficaci nell'ansia generalizzata di modesta entità, e sono privi di effetti sedativi non agendo sul GABA.

Anche gli effetti collaterali tipici delle benzodiazepine e la sindrome da astinenza non si manifestano con questi composti. I loro effetti collaterali specifici sono invece nausea vertigini e cefalea, di gran lunga meno gravi.

Non hanno però nessuna efficacia negli attacchi di panico.

T/2 di circa 2 ore, aumenta notevolmente negli anziani.

Latenza dell'effetto: circa 2 settimane.

ENOINDUCENTI NON BENZODIAZEPINICI

Sono i due composti precedentemente citati che legano il sito BZ: **imidazopiridine e ciclopirrolo**ni. Hanno un netto effetto ipnotico che si manifesta a dosi di gran lunga inferiori a quelle necessarie per avere effetto ansiolitico e lo maschera completamente. Viene somministrato per l'insonnia, e avendo breve durata d'azione e scarso accumulo non da sonnolenza diurna, e nemmeno dipendenza e tolleranza.

Sono ben assorbiti per os e molto ben tollerati.

BARBITURICI

Composti conosciuti già dagli inizi del secolo scorso, sono farmaci che fino agli anni '60 costituivano il gruppo più numeroso e diffuso di ipnotici e sedativi. Inibiscono reversibilmente l'attività dei tessuti eccitabili, con particolare predilezione per il SNC.

A dosi maggiori, compaiono anche effetti periferici.

A differenza delle benzodiazepine, **il loro effetto ipnotico non è distinguibile da quello ansiolitico**. I barbiturici a breve durata d'azione (**pentobarbitale, pentotal**) possono essere usati come ipnotici ansiolitici al posto delle benzodiazepine, ma sono decisamente meno sicuri.

Classificazione

- Lunga durata d'azione (1-2 giorni): **Fenobarbital**
- Media durata d'azione (3-8 ore): **Secobarbital, Pentobarbital**
- Breve durata d'azione (20 minuti): **Tiopentale**

Effetti

- **SNC**: Depressione del SNC, a seconda della dose da una lieve sedazione ad anestesia generalizzata. A **basse dosi** effetto paradossale di iperalgesia (non consigliabili come anestetici quando c'è già dolore, non analgesici)
- **Sonno**: aumentano il tempo totale di sonno come le benzodiazepine, ma hanno un effetto decisamente maggiore di tolleranza più rapida e più intensa.
- **Sistema cardiovascolare**: a basse dosi ipotensione, tachicardia, diminuzione della gittata. A dosi maggiori, necessarie per ottenere l'effetto anestetico, si hanno effetti di inibizione maggiori, e direttamente legate all'interferenza con l'attività elettrica del cuore. Tali effetti proseguono al crescere della dose fino all'arresto cardiaco
- **Sistema respiratorio**: soppressione della risposta agli stimoli neurogeni e ipossici, che però non si hanno a livello anestetico.

Farmacocinetica

Assorbibili per os con un ampio volume di distribuzione (liposolubili). A causa del buon assorbimento e della spiccata lipofilia con tendenza ad entrare nel SNC, subiscono fenomeni importanti di **ridistribuzione**. Questo meccanismo è alla base dell'uso del **tiopentale** in anestesia; infatti questo farmaco ha una attività anestetica che si manifesta rapidamente, entro pochissimi minuti dalla somministrazione, ma che altrettanto rapidamente scompare, e questo è legato alla iniziale penetrazione nel SNC per via dell'elevato flusso di sangue al cervello, e alla successiva redistribuzione.

Il metabolismo dei barbiturici è **epatico**, e segue la strada del p450 e della successiva coniugazione ed escrezione con la bile e con le urine.

Questi farmaci hanno una delle più potenti azioni di **induzione farmacometabolica**, che però si esplica soltanto dopo alcuni giorni e segue una iniziale inibizione competitiva dei sistemi di metabolismo.

Sia nella prima fase del trattamento che nella successiva sono numerose e pericolose le interazioni farmacologiche con molti composti.

Uso clinico

- Tiopentale: uso come anestetico a breve durata d'azione
- **Fenobarbitale**: presenta una specifica attività anticonvulsivante
- Raro uso nell'insonnia in alternativa alle benzodiazepine
- Utilizzo delle proprietà di induzione metabolica nella terapia del kernittero e dell'iperbilirubinemia grave

Effetti indesiderati

Questi composti hanno la capacità di dare una notevole **dipendenza ed una rapida e intensa tolleranza**. Sono quindi importanti gli effetti **postumi** che rappresentano una sindrome da astinenza, come **alterazioni dell'umore, confusione, vertigini e nausea**.

Possono aversi effetti di **eccitazione paradossa**, che è un effetto geriatrico, **iperalgisia** a basse dosi, e reazioni di **ipersensibilità** in soggetti atopici.

Nei pazienti con funzione respiratoria compromessa si possono avere effetti importanti di **insufficienza respiratoria**.

Interazioni farmacologiche

- Effetto additivo con altri depressori del SNC
- Accelerato metabolismo della vitamina D e K
- Disturbi endocrini
- Perdita di efficacia dei contraccettivi orali

IL COMA

Il coma è la condizione per cui esiste una riduzione o abolizione della coscienza e della funzioni somatiche (motilità, sensibilità, espressione verbale, comprensione), talora associate ad alterazioni anche marcate delle funzioni vegetative e vitali (che possono anche essere abolite nella c.d. morte cerebrale). Tale stato non è suscettibile di risveglio.

Diagnosineurologicoelinica

Il coma si definisce in base a 4 parametri semeiologici, che permettono anche di avere delle indicazioni sulla sede di lesione che provoca il coma stesso.

- Stato di coscienza
- Alterazioni del respiro
- Alterazioni delle pupille e della motilità oculare
- Alterazioni della funzione motoria

Alterazioni della coscienza

Viene ampiamente utilizzata la Glasgow Coma Scale (GCS).

Apertura degli occhi		Risposta verbale		Risposta motoria	
Spontanea	4	Orientata	5	Su comando	6
A richiesta	3	Confusa	4	A stimolo doloroso	5
Da stimolo doloroso	2	Parole inappropriate	3	Coordinata al dolore	4
Assente	1	Suoni incomprensibili	2	Flessoria al dolore	3
		Assente	1	Estensoria al dolore	2
				Assente	1

Per i vari punteggi della GCS si definisce:

- **Trauma cranico lieve:** 13-15. Il paziente in genere appare un po' confuso, con gli occhi chiusi, e reagisce agli stimoli. Se viene interrogato risponde, anche se a volte in maniera alterata
- **Trauma cranico moderato:** 9-12. Il paziente appare in uno stato di dormiveglia, la comprensione è incompleta e parziale. Se stimolato apre gli occhi, tenta di obbedire ai comandi, se lasciato a sé stesso chiude gli occhi e appare indifferente a tutto. Reagisce al dolore in maniera coordinata
- **Trauma cranico grave, coma moderato:** 5-8. Il soggetto giace ad occhi chiusi, senza la capacità di rispondere a richiami normali. Se stimolato dolorosamente, tende a compiere risposte motorie di allontanamento. Può emettere suoni o parole in genere inintelligibili.
- **Coma profondo:** 3-5 soggetto inerte, non risponde agli stimoli di nessun tipo, nei casi più gravi nemmeno a quelli dolorosi intensi.

Alterazioni del respiro

- **Respiro di Cheyne-Stokes:** respiro periodico che alterna iperpernea con apnea. La fase di iperventilazione ha andamento graduale in crescendo-decrescendo, e dura più a lungo dell'apnea. E' dovuto anche ad anossia, ma soprattutto a **lesioni diencefaliche**; in questi soggetti l'accumulo di CO₂ è l'unico stimolo alla respirazione e quindi si ha una graduale riduzione di CO₂ durante la fase di iperpernea fino a valori non utili per stimolare la respirazione, mentre nella fase di apnea la CO₂ aumenta di nuovo fino alla ripresa del respiro
- **Iperventilazione centrale neurogena:** iperpernea regolare (40-60/min) non provocata da alterazione dei valori dell'equilibrio acido-base, in genere in pazienti con lesioni **del ponte o del mesencefalo**. Se si hanno inspirazioni ed espirazioni molto profonde, è detto respiro di Kussmaul.
- **Respiro apneustico:** pausa del respiro nella fase inspiratoria. Si riscontra raramente nelle lesioni del terzo rostrale del ponte
- **Respiro a grappolo:** sequenze di atti respiratori irregolari per ampiezza, seguite da pause irregolari. Si verifica per lesioni **bulbari o pontine caudali**.
- **Respiro atassico:** respiro irregolare e imprevedibile. Causata da lesione dei centri respiratori bulbari, nella **regione dorso mediale del bulbo**

Alterazioni delle pupille

Nei soggetti comatosi queste lesioni hanno un importante valore semeiologico. Si possono riscontrare:

- Sindrome di Bernard-Horner per lesione ipotalamica e bulbare
- Pupille miotiche reagenti alla luce per lesioni diencefaliche bilaterali
- Pupille in posizione intermedia con conservazione del riflesso all'accomodazione → lesione del tetto mesencefalico
- Pupille in posizione intermedia con abolizione del riflesso alla luce → lesione mesencefalica
- Pupille puntiforme non reagenti alla luce → lesioni del ponte

Alterazioni della motilità oculare

- Movimenti oculari spontanei, lenti e irregolari, si trovano per lesioni emisferiche diffuse
- Deviazione oculare laterale coniugata. Lesioni del lobo frontale irritative (omolaterale) o deficitarie (controlaterale)
- Deviazione coniugata verso l'alto o il basso: lesione mesencefalica
- Deviazione oculare strabica (in obliquo): lesione pontina del fascicolo longitudinale posteriore
- Movimenti oscillatori verticali: grave compromissione pontina

Alcuni riflessi oculari sono poi importanti:

- Riflesso degli occhi di bambola (gli occhi si muovono in senso opposto alla rotazione del capo). Non è presente in soggetti coscienti, ma se si manifesta indica che le strutture del tronco sono integre.

Alterazione della funzione motoria

- **Riflesso di prensione:** contrazione tonica delle dita se il paziente viene stimolato con un oggetto smusso sul palmo della mano. Indica una lesione frontale controlaterale
- **Paratonia:** aumento del tono muscolare di tipo plastico nel momento in cui si tenta di mobilizzare passivamente un arto. Lesioni emisferiche diffuse con interessamento dei gangli della base
- **Rigidità decorticata:** lesioni emisferiche che interrompono la via cortico-spinale
- **Rigidità decerebrata:** lesioni del tronco encefalico rostrale, compressione del tronco encefalico

Sindromi cliniche

Sindrome di deterioramento rostro-caudale

Accade spesso che in un coma peggiorativo siano compromesse in successione le porzioni più rostrali e via via quelle caudali. Infatti la resistenza delle varie aree del cervello ai danni è sempre maggiore man mano che si scende verso le aree filogeneticamente più antiche.

E' quindi importante conoscere i segni di compromissione delle varie aree per capire a che stadio è la compromissione e se avanza.

SEDE	COSCIENZA	RESPIRO	PUPILLE	OCCHI	MOVIMENTI	ALTRO
Diencefalo	Disturbi lievi e a volte agitazione	Pause occasionali, fino a CS	Miotiche, riflesso alla luce conservato per stimoli intensi	Lenti movimenti coniugati, riflesso degli occhi di bambola presente	Segni piramidali ed extrapiramidali (rigidità generalizzata)	
Mesencefalo	Coma medio o profondo	Iperventilazione centrale neurogena	Ampie e fisse, non reagenti alla luce. Riflesso al dolore può essere assente	Risposte oculari e vestibolari assenti, o evocabili con difficoltà	Risposta al dolore di tipo decerebrato	Segni di mancato controllo vegetativo (iperglicemia, ipertermia, ipotermia)
Ponte e bulbo	Coma profondo	Iperpnea, respiro irregolare fino all'interuzione	Pupille paralitiche in posizione media	Assenti	Flaccidità. Talvolta risposta flessoria	

Questa sindrome si identifica solo nel coma da lesione encefalica, non nel coma metabolico.

Coma da disturbi metabolici

Differenziare un coma metabolico da uno neurologico. Se la coscienza è parzialmente conservata, si hanno dei segni che possono essere molto indicativi di coma neurologico:

- Compromissione motoria degli arti
- Compromissione dei nervi cranici

- Compromissione della sensibilità dolorifica distrettuale

Qualsiasi segno focale infatti non è indice di una patologia metabolica, perché questa interessa indiscriminatamente tutto l'encefalo.

Segni suggestivi di coma metabolico sono:

- Disturbi confusionali che precedono lo stato di coma
- Respiro alterato in risposta ad alterazioni metaboliche (acidosi o alcalosi, respiratoria o metabolica)
- Preservazione dei riflessi pupillari e al dolore, che rimangono inalterati anche dopo la compromissione delle attività motorie
- Assenza di movimenti oculari spontanei
- Presenza di tremori e mioclonie
- Assenza di segni di progressione rostro-caudale.

Lo stato vegetativo permanente (sindrome apallica)

È uno stato diverso dal coma, in cui si ha una compromissione grave della coscienza, ma con mantenimento delle funzioni vegetative e del ciclo sonno-veglia. Il soggetto non risponde e non comunica, ma può rivolgere il capo verso i suoni e le immagini, i riflessi sono conservati, e talvolta fa dei movimenti muscolari spontanei anche se non finalizzati.

Questo stato si chiama persistente se dura da almeno un mese, altrimenti è vegetativo e basta.

Stato vegetativo	Coma
Occhi aperti	Occhi chiusi
Respiro regolare	Alterazioni del respiro
Movimenti tronco e arti	Immobile
Ciclo sonno veglia	Ciclo sonno veglia assente
Risposta agli stimoli	Nessuna risposta agli stimoli

Questa condizione si verifica per:

- Traumi cranici acuti
- Patologia cerebrale acuta (ischemia, anossia, emorragia, infarto, encefaliti, meningiti)
- Disturbi metabolici degenerativi
- Disturbi di sviluppo come l'anossia neonatale

Si ha necrosi corticale laminare, diffusa ed estesa all'ippocampo, e piccoli infarti nei nuclei basali.

Il quadro può essere parzialmente o totalmente reversibile, oppure condurre a morte, e dipende parecchio dall'evoluzione della malattia causale.

Per gli eventi di natura traumatica la prognosi è migliore

Morte cerebrale (coma dépassé)

Si usa questo termine per indicare la condizione in cui le attività del tronco encefalico sono sospese, e il soggetto è mantenuto artificialmente in vita. La legislazione italiana indica la morte cerebrale come l'espressione dell'avvenuta morte clinica di un individuo.

Oggi per valutare la morte cerebrale si segue questo iter:

L'accertamento della morte deve essere effettuato da una **commissione** composta da un medico legale, uno specialista in neurofisiopatologia (esperto in EEG), un anestesista rianimatore. Queste tre persone si presentano in rianimazione e procedono alle seguenti verifiche:

- Verifica dello stato di incoscienza
- Cessazione del respiro spontaneo (**apnea test**)
- Assenza dei riflessi:
 - Pupillare alla luce
 - Corneale
 - Oculocefalico
 - Vestibolo-oculare
- Silenzio elettrico encefalico (assenza di potenziali sopra la teca maggiori di 2 uV)

Questo costituisce il reperto di morte spontanea. Viene ripetuta la verifica dopo 3 ore, in caso di positività dopo altre 3 ore.

A questo punto, dopo 6 ore di morte cerebrale continua è **obbligatoria** la sospensione delle manovre rianimatorie, senza possibilità di appello da parte dei familiari.

Eventualmente si procede all'espianto degli organi, questa volta però **se non c'è opposizione da parte dei familiari**⁴.

In alcune condizioni la procedura sopra descritta deve essere modificata:

→ **Periodo d'osservazione:** subisce variazioni per:

- Bambini da 1 a 5 anni (12 ore)
- Bambini < 1 anno (24 ore)
- In tutti i casi di insulto cerebrale anossico (non si può iniziare la rilevazione prima di 24 ore dal momento dell'insulto anossico)

→ **Accertamenti.**

In alcuni casi è previsto per legge l'obbligo di valutare direttamente l'**assenza di flusso ematico CB**. Esistono almeno tre metodiche, che in ordine di invasività crescente sono l'ecodoppler transcranico (20% FP), il tracciato radioattivo con gamma-camere, e l'arteriografia. Questi sono obbligatori nei confronti di:

- Bambini minori di 1 anno (maggiori capacità di adattamento)
- Presenza di fattori concomitanti come:
 - Fattori depressivi del SNC (possono coprire una minima attività dell'EEG)
 - Ipotermia (valutare il flusso ematico o riscaldare il paziente almeno a 34°C)
 - Alterazioni endocrino-metaboliche
 - Ipotensione < 70 mmHg
- Situazioni che non consentono una diagnosi eziopatologica certa o che impediscono l'esecuzione dei riflessi del tronco o dell'EEG (ad esempio traumi molto gravi)
- Neonati dopo la 38° settimana di gestazione o dopo 1 settimana di vita extrauterina (richiedono l'accertamento anatomopatologico)

GESTIONE DEL PAZIENTE COMATOSO

Le lesioni ischemico-anossiche costituiscono il denominatore comune di tutte le patologie (anche quelle metaboliche) in grado di determinare lo stato di coma.

Il FEC (flusso ematico cerebrale) medio è 50 ml/100g/min: un suo azzeramento produce perdita della coscienza entro 5-10".

Metà dell'O₂ consumato serve al mantenimento delle funzioni sinaptiche (infatti il CMRO₂ ↓ dopo somministrazione di ipnotici), ¼ per il mantenimento dei gradienti ionici e l'altro ¼ non si sa. Il cervello adotta un metabolismo ossidativo, l'unico in grado di assicurare la resa energetica necessaria, utilizzando come substrati glucosio e, nel digiuno prolungato, anche corpi chetonici.

Le riserve di ATP sono sufficienti per soli 20" di ischemia completa.

Con un flusso < di 18 ml/100 g/min si perde l'attività elettrica neuronale, sia spontanea che provocata (soglia funzionale), mentre al di sotto di 10 ml compaiono arresto dell'attività delle pompe ioniche e alterazione della permeabilità di membrana. Per valori di flusso compresi entro queste due soglie il cervello si trova nella fase di penombra ischemica, e i neuroni possono mantenersi vitali per 3-6 h ("finestra terapeutica" per la riperfusione dopo ictus).

Quando il flusso è < della soglia morfologica la cellula rimane vitale per pochi minuti al massimo: si considera irreversibile il danno prodotto da un'ischemia di tale entità di durata >10'.

Gli eventi biochimici neuronali rilevanti sono la ↓ dell'attività delle pompe ioniche, la deplezione delle scorte di ATP e l'↑ del Ca intracellulare, vero mediatore finale del danno, per la capacità di attivare fosfolipasi che idrolizzano i lipidi di membrana e attivano la xantina ossidasi, che produce radicali liberi (responsabili principali del danno da riperfusione).

⁴ Con la vecchia legge, era necessario il consenso esplicito dei familiari, oggi è sufficiente il silenzio assenso.

Il sistema vascolare cerebrale ha la capacità di mantenere un flusso ematico costante e adeguato indipendentemente dal valore della pressione di perfusione cerebrale (“autoregolazione cerebrale”). Il meccanismo, operante in un range pressorio di 50-150 mmHg (anche + nell’iperteso per l’adattamento delle arteriole). La PPC dipende sia dalla PAS (pressione arteriosa sistemica) sia dalla PIC (pressione intracranica).

Il meccanismo si fonda su:

- **Fattori meccanici:** adattamento automatico delle resistenze arteriolari in base alla pressione trasmurale; un ↑ del calibro delle arteriole deve essere accompagnato da ↑ del deflusso venoso per mantenere costante il volume intracranico
- **Fattori metabolici:** pCO₂ è quella più importante, in quanto la BBB è del tutto permeabile a questo gas, che modifica in il pH extracellulare ed evoca così in tempo reale una risposta vasodilatatoria o costrittrice

Molte patologie che inducono il coma compromettono questo meccanismo, così che il FEC diventa dipendente dalla PPC; nelle lesioni ischemiche ad es, le arteriole sono interessate da una “paralisi vasomotoria” e si verificano fenomeni di “furto cerebrale” di sangue in aree sane.

Principi di trattamento d’urgenza

Mancando spesso la possibilità di fare una diagnosi eziologica, anche se ci si può orientare tra comi metabolici e lesioni occupanti spazio, i principi sono alquanto generali e consistono in:

- **Assicurare una corretta ventilazione:** in modo da mantenere un PaO₂>100 mmHg e una pCO₂ tra 30 e 35 mmHg (fare emogasanalisi arteriose); ventilazione assistita con maschera collegata a pallone di Ambu o intubazione endotracheale
- **Mantenere una condizione emodinamica stabile:** monitorare la PAS, infondere liquidi e sostanze vasoattive secondo necessità, controllare la frequenza ed eventuali aritmie; nell’ictus ischemico e nell’ESA è consigliato indurre una modica ipertensione
- **Somministrare glucosio:** l’ipoglicemia può aggravare le lesioni ischemiche; alcuni Autori consigliano anche tiamina e la somministrazione in cieco di flunazemil e naloxone
- **Controllo delle crisi epilettiche:** ↑ il consumo di O₂ e la PIC; diazepam ev, eventualmente clonazepam e fenobarbital
- **Controllo equilibrio acido base**
- **Equilibrio idroelettrolitico:** in particolare rigido controllo del Ca e K, per il loro ruolo sull’eccitabilità cardiaca, e del Na (l’iponatremia è causa della ↓ del gradiente osmotico tra sangue e cervello, con ↑ della PIC)