

Presidente: Paolo Castaldi

Vice Presidenti: Antonio Farci, Cesare Iesu, Demetrio Vidili

Comitato Scientifico: Giovanni Maria Pisanu, Salvatore Murru, Anna Pedemonte

Segreteria Organizzativa

P. Castaldi, F. Addis, G. Casalloni, A. Cherchi, R. De Fazio, A. Farci, P. Girau, C. Iesu, V. Olianas, P. Pireddu, P. Pisano, T. Serci, L. Serra, L. Simula, A. Sassarellu, G.M. Solinas, M. Ulargiu, M. Zucca

Segreteria Scientifica

G.M. Pisanu, S. Allena, A. Desogus, R. Foddanu, S. Mancosu, L. Patrignani, A. Pedemonte, T. Sollai, D. Vidili

Segreteria tecnica

S. De Gioannis, Aservice group

Curatori:

Giovanni Maria Pisanu, Anna Pedemonte, Stefano Mancosu, Luca Patrignani

Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione totale o parziale dei testi e delle illustrazioni, con qualsiasi mezzo.

È obbligatoria la citazione della fonte.

Si ringraziano del prezioso contributo prestato per la formulazione di questa pubblicazione:



INTRODUZIONE AGLI ATTI

Nonostante le soverchie difficoltà per i numerosi impegni sindacali dell'AAROI, che hanno condotto al rinnovo per il triennio 2002-2004 degli organi rappresentativi locali, regionali e nazionali, anche quest'anno siamo riusciti a dare concretezza al nostro Congresso Regionale, giunto alla sua III edizione. La riconferma del vecchio direttivo ha reso peraltro obbligatorio questo impegno, che nel calendario congressuale ormai è diventata una tappa fondamentale di aggiornamento, ma, soprattutto, di incontro, volto a rinsaldare la solidarietà professionale di cui, ora più che mai, visti i tanti cambiamenti che il mondo politico tenta di apportare a quello sanitario, ognuno di noi indistintamente sente grande bisogno. Ad una prima disamina del programma, può apparire sorprendente e magari azzardata la sede prescelta: Iglesias, ed in particolare il centro minerario di Monteponi, non sono certo annoverati tra i poli congressuali privilegiati e rinomati; eppure rivestono una parte notevole nella storia dell'anestesia e rianimazione isolana, in settori molto importanti quali la traumatologia, la pneumologia, la fisiologia e la pediatria, tanto da meritare un deferente rispetto per il grande contributo dato allo sviluppo clinico e scientifico della nostra specialità. Non a caso l'immagine prescelta per il Congresso sprigiona, con grande forza evocativa, l'immane sofferenza che in questi luoghi aspri, ora dismessi e abbandonati, ha suscitato un indiscusso senso di partecipe solidarietà, di altruistica e volontaria propensione all'assistenza e di forte e consapevole impegno sociale. Con analogo spirito il gruppo anestesilogico locale si è proposto autorevolmente nell'organizzazione del Congresso, sostenendo la spinta ideale del Comitato Regionale AAROI di portare di volta in volta il Congresso nelle singole realtà periferiche, a compenso dell'impegno e dell'imprescindibile contributo che ciascun anestesista dà alla crescita della nostra associazione ed alla credibilità della nostra professione. Gli argomenti proposti sono estremamente diversificati, ma tutti uniti dall'interesse verso l'approfondimento delle varie tematiche e l'esigenza di sviscerare gli aspetti più controversi della pratica anestesilogica e rianimatoria, avvalendoci a tal fine delle menti più lucide ed illuminate del brain-trust nazionale, nel tentativo di dirimere i contrasti più forti ed avere, possibilmente, le più ovvie ed immediate indicazioni applicative. Abbiamo voluto accrescere il valore del Congresso con l'accreditamento di tutte le sessioni proposte, allargandolo anche a tre corsi accreditati per gli infermieri, accollandoci indubitabilmente uno sforzo economico notevole, nel convincimento che l'AAROI deve far sì che la maturazione dei crediti individuali deve essere consentita a tutti i suoi iscritti direttamente nella propria Regione, ai costi più bassi possibili, senza il pellegrinaggio creditizio esoso e degradante che qualcuno vorrebbe imporci. Sperando che dagli incontri culturali proposti possano scaturire idee e contatti per elevare ulteriormente il valore delle prestazioni professionali che tutti noi forniamo, e nell'animo grati a chi, in piccolo o in grande, ha dato il suo apporto alla riuscita del Congresso e di questa opera, auguriamo a tutti un sereno e proficuo lavoro.

Paolo Castaldi - Giovanni Maria Pisanu

RELAZIONI

VENTILAZIONE NON INVASIVA: L'IMPORTANZA DELLA INTERFACCIA E DEL VENTILATORE

Cesare Gregoretti

Dipartimento di Emergenza, Anestesia e Rianimazione Azienda Ospedaliera CTO-CRF- M. Adelaide, Torino

I possibili criteri di scelta del tipo di ventilatore e dell'interfaccia ventilatore-paziente sono elencati nelle Tabelle 1 e 2. Un protocollo di misure da attuare in caso di cattiva risposta alla ventilazione per eccessive perdite aeree è illustrato nella Tab.3.

Tab.1 – Scelta del ventilatore secondo il tipo di Insufficienza Respiratoria Acuta (IRA)

	IRA ipossiémico-normo/ipocapnica grave (NON BPCO)	IRA BPCO ipossiémico-ipercapnica moderata (7.30 >pH< 7.35)	IRA BPCO ipossiémico-ipercapnica grave (pH< 7.30)
Tipo di ventilatore	Ventilatore alimentato a gas compressi (O ₂ e aria compressa) o ventilatore a turbina con possibilità di controllo della FiO ₂	Ventilatore a turbina con opzione di apnea ventilata (es. S/T = spontaneous/timed)	Ventilatore alimentato a gas compressi (O ₂ e aria compressa) o ventilatore a turbina con possibilità di controllo della FiO ₂

Tab. 2 – Ottimizzazione delle interfacce

- Considerare la gravità dell'insufficienza respiratoria e tipo di respirazione (oro-nasale vs. nasale), tipo e modalità di ventilazione (per es. supporto parziale vs. supporto totale), anatomia del viso e del naso;
- Scegliere la maschera più adatta in base alla conformazione della faccia ed al gradimento del paziente (una maschera più piccola è generalmente meglio tollerata di una troppo larga);
- Utilizzare se necessario diversi modelli di maschere secondo il gradimento del paziente;
- Usare spaziatori naso-frontali ;
- Garantire asepsi e pulizia della cute e delle maschere;
- Preferire sistemi di fissaggio delle maschere in tessuto;
- Usare raccordi per il corretto inserimento di eventuale sondino naso-gastrico;
- Evitare una eccessiva tensione del sistema di fissaggio delle maschere (che deve permettere il passaggio di due dita orizzontalmente sotto le cinghie di fissaggio);
- Accettare una minima perdita aerea purché si eviti: disturbo per il paziente (es. flusso aereo negli occhi) o dissincronia paziente-ventilatore;
- Monitorare regolarmente l'integrità della cute e la presenza di eventuali reazioni di ipersensibilità a livello delle zone cutanee comprese dalla maschera.

Tab. 3 – Cosa fare in caso di perdite importanti durante NIMV (mod.da 6)

- Controllare se il V_T espirato è troppo piccolo
- Riposizionare la maschera e il sistema di fissaggio
- Sostituire il tipo di interfaccia
- Applicare uno spessore morbido (idrocolloide) per sigillare eventuali perdite dalla maschera non altrimenti rimediabili
- Ridurre, quando possibile, il livello di Pressione inspiratoria/PEEP/CPAP al livello meglio tollerato
- Se i punti precedenti non hanno avuto successo e compare dissincronia macchina-paziente valutare l'uso della pressione controllata mantenendo la stessa pressione tollerata ed impostando un tempo inspiratorio vicino alla frequenza spontanea (es. 0.8-1.2 sec.) Vedi anche la Tabella " problemi e soluzioni"

Tab. 4 – Problemi e Soluzioni

PROBLEMI	POSSIBILI RIMEDI
<i>MAGGIORI</i>	
Mancato miglioramento degli scambi gassosi	Controllare il corretto posizionamento della maschera (perdite aeree), verificare la sincronia macchina-paziente, riconsiderare l'impostazione del ventilatore. Considerare l'uso di ventilatori con possibilità di impostazione della FiO ₂
Peggioramento degli scambi gassosi dopo iniziale risposta	Controllare il posizionamento della maschera (perdite aeree), verificare la sincronia macchina-paziente, riconsiderare l'impostazione del ventilatore, valutare il possibile ristagno di secrezioni, valutare il corretto funzionamento del ventilatore. Valutare ventilazione invasiva.
<i>MINORI</i>	
Correlati al ventilatore	
Autoinnesco	Rivalutare la sensibilità del trigger. Controllare le perdite aeree dalle protesi e dalle connessioni. Se le perdite sono la causa scatenante con un trigger a flusso a ZEEP, selezionare un trigger a pressione, se disponibile. Differentemente se in corso uso di PEEP provare a ridurre la sensibilità del trigger a flusso. Altrimenti, se in corso NIMV nasale provare ad eliminare la PEEP, quando clinicamente accettabile. Controllare la presenza di condensa nel circuito.
Dissincronia macchina-paziente	Controllare le perdite aeree dalle protesi e dalle connessioni. Se le perdite sono la causa scatenante durante PSV impostare un tempo inspiratorio massimo quando possibile o scegliere la AC/PCV. Controllare la presenza di elementi resistivi tra paziente e ventilatore. Nei pazienti cronici ostruttivi valutare l'applicazione di bassi valori di PEEP (per es 4 cmH ₂ O). Valutare che il volume corrente espiratorio non sia > 8-9 ml/kg.
Ciclaggio I/E prematuro o ritardato durante PSV	Valutare la possibilità di variare il Trigger Espiratorio. Nel paz. ostruttivo considerare valori % alti (per es. 50%) e % bassi nel paz. Restrittivo (per es. 5%). In alternativa variare la rampa di salita del PSV
Correlati all'Interfaccia	
Secchezza nasale	Valutare uso topico di steroidi o di soluzione salina
Congestione nasale	Valutare uso topico di soluzione salina, o vasocostrittori nasali
Eritema cutaneo	Curare l'asepsi della cute, rivalutare i punti di appoggio della protesi; rivalutare la tensione del nucale; controllare il risultato a distanza
Maschera non tollerata	Ridurre la tensione del sistema di fissaggio; considerare la sostituzione del modello della protesi
Ulcerazioni nasali	Ridurre la tensione del sistema di fissaggio, curare l'asepsi della cute, idrocolloidi (tipo Duoderm), valutare l'uso di spaziatori naso-fronte; controllare il risultato a breve distanza. Considerare la sostituzione del modello di interfaccia
Perdite Aeree:	
— dalla interfaccia	Rivalutare la tensione del sistema di fissaggio; considerare la sostituzione del modello della protesi
— dalla bocca	Valutare uso della mentoniera;
Correlati al Flusso Aereo	
Sinusalgia, Otaglia	Modificare transitoriamente la pressione inspiratoria o la PEEP
Irritazione oculare	Riposizionare la maschera
Distensione gastrica	Ridurre la PEEP e pressione inspiratoria < 25cmH ₂ O se possibile. Posizionare sondino nasogastrico con appositi adattatori
Correlati agli scambi gassosi	
Aumento della PaCO ₂ durante l'uso di circuiti singoli (MONO CIRCUITO) senza valvola espiratoria	Controllare che il sistema di dispersione della CO ₂ sia presente e non ostruito. Controllare che il circuito non preveda il sistema di dispersione nella maschera stessa. Usare la <i>Plateau-valve®Respironics</i> per i ventilatori dedicati. Una PEEP di 4-6 cmH ₂ O riduce significativamente il rebreathing. Se il problema non è altrimenti risolvibile, sostituire il ventilatore

Nella maggior parte degli studi clinici è stata impiegata ventilazione di tipo pressometrico, ma risultati positivi sono stati ottenuti anche con la modalità volumetrica A/C . La possibilità di disporre di differenti modalità di ventilazione amplia comunque le possibilità di utilizzare la NIMV nel modo più consono alle esigenze del paziente. Da tenere presente che in modalità di ventilazione a pressione di supporto (PSV) la presenza di perdite può comportare, a volte, un prolungamento del tempo inspiratorio e asincronia paziente-ventilatore in quanto il meccanismo di ciclaggio dalla fase inspiratoria a quella espiratoria (durante PSV impostato per default solitamente a valori di flusso % del picco inspiratorio) è alterato dalla presenza delle perdite. Si può ovviare a tale inconveniente usando una ventilazione ciclata a tempo come la Assisted Pressure Controlled Ventilation (AC/PCV) o intervenendo sulla regolazione della % del picco inspiratorio (trigger espiratorio).

Le maschere nasali presentano notevoli vantaggi in termini di comfort e tollerabilità in quanto riducono il senso di claustrofobia, permettono l'uso della parola, consentono di espettorare e, soprattutto, appoggiando su un'area minore, creano meno decubiti cutanei. La maschera nasale, però, non permette un completo controllo delle perdite aeree durante la ventilazione, soprattutto in pazienti edentuli o durante il sonno per fuoriuscite di aria dalla bocca (può essere utile in tal caso, anche se spesso inutile, iniziare la ventilazione nasale applicando una mentoniera). Le perdite aeree provocano spesso fenomeni di autociclaggio da parte del ventilatore per la caduta di flusso o di pressione dovuta alla perdita.

Le maschere facciali presentano diversi vantaggi in termini di fughe aeree e possono essere utilizzate su pazienti anche solo parzialmente collaboranti. Il comfort è però spesso minore rispetto alle maschere nasali. Possono provocare claustrofobia e devono essere rimosse per permettere di espettorare. Esistono inoltre maggiori problemi di decubito cutaneo e difficoltà di rimozione da parte del paziente in caso di necessità.

Recentemente è stato pubblicato uno studio clinico sull'uso dello **scafandro** in corso di ventilazione meccanica. Vantaggi e svantaggi sono ancora da definirsi. Potenzialmente lo scafandro permette una ventilazione non invasiva con minori rischi di lesioni cutanee.

Il fenomeno della distensione gastrica è raro e sembra si verifichi solo in una minoranza di pazienti cui viene applicata una pressione inspiratoria + PEEP >25 cmH₂O .

L'utilizzo di un sondino naso-gastrico utilizzando appositi raccordi non preclude la ventilazione facciale o nasale.

L'umidificazione attiva delle vie aeree durante NIMV può essere necessaria fino a circa il 40% dei pazienti ventilati per via nasale. Il riscaldamento dell'umidificatore non è sempre necessario in modalità non-invasiva in quanto il passaggio attraverso le vie aeree superiori è sufficiente a riscaldare l'aria. In alternativa agli umidificatori attivi possono essere utilizzati filtri-umidificatori (heat-moisture-exchange o HME) che trattengono calore ed umidità dall'aria espirata per restituirla in parte durante l'inspirazione. Tali dispositivi riducono però fino a 1-2 cmH₂O la pressione erogata realmente al paziente rispetto a quella impostata sul ventilatore, in quanto aumentano le resistenze al flusso e lo spazio morto.

Bibliografia. 1. Meduri GU. *Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. Clin Chest Med 1996; 17: 513-553.* 2. Confalonieri M, Garuti G, Parigi P, Della Porta R, Gregoretti C. *Tecnica della ventilazione non invasiva pressione positiva nell'insufficienza respiratoria acuta. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2000; 15: 247-256.* 3. C. Gregoretti, Marco Confalonieri, M Vacca, S Giachello, F Racca *La ventilazione non invasiva a pressione positiva : dal tipo di interfaccia al setting del ventilatore Minerva Anestesiologica (in stampa)* 4. Hill NS. *Noninvasive mechanical ventilation. In: Albert R, Spiro S, Jett J (eds). Comprehensive Respiratory Medicine. Mosby, London 1999; 3: 12.1-12.10* 5. *No invasive ventilation in acute respiratory failure British Thoracic Society Standards of Care Committee Thorax 2002;57:192-211* 6. **American Thoracic Society International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Non invasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Failure 2001; Am J Respir Crit Care Med 163:283-291** 7. Metha S, Hill N *No invasive Ventilation 2001; Am J Respir Crit Care Med 163: 40-577*, 8. **American Respiratory Care Foundation. Consensus statement: non invasive positive pressure ventilation. Respir Care 1997; 42: 364-9.** 9. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, Rossi A.

Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1069-1076. 10. **Ambrosino N.** *Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. Eur Respir J 1996; 9: 795-807.* 11. **Kacmarek RM.** *NIPPV: patient-ventilator synchrony, the difference between success and failure? Intensive Care Med 1999; 25: 645-7.* 12. **Hillberg RE, Johnson DC.** *Noninvasive ventilation. N Engl J Med 1997; 337: 1746-52.* 13. **Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ.** *Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. Crit Care Med 1994; 22: 1253-61.* 14. **Elliott MW, Steven MH, Philips GD, et al.** *Noninvasive mechanical ventilation for acute respiratory failure. Br Med J 1990; 300: 358-60.* 15. **Girault C, Richard JC, Chevron V et al.** *Comparative physiologic effects of noninvasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure Chest 1997; 111: 1639-48* 16. **Navalesi P, Confalonieri M, Corbetta L, Gorini M, Gregoretti C, Corrado A.** *I ventilatori nell'Unità di Terapia Intensiva Pneumologica. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio. 1999; 14: 206-14.* 17. **Urbino R, Antro C, Gregoretti MG, Gai V, Gregoretti C.** *La ventilazione a pressione positiva con ventilatori pressometrici dedicati nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta. Giornale italiano dei medicinad'urgenza e di pronto soccorso 1999; 2:81-93* 18. **Calderini E, Confalonieri M, Puccio G, Francavilla N, Stella L, Gregoretti C.** *Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: the role of expiratory trigger. Intensive Care Med 1999; 25: 662-7.* 19. **Schettino GP, Tucci MR, Sousa R, Barbas CV et al** *Mask mechanics and leaks dynamics during noninvasive pressure support ventilation: a bench study Intensive Care Med 2001; 27:1887-91* 20. **Hotchkiss J, Adams AB, Dries DJ, Marini JJ, Crooke PS** *Dynamic Behavior during Noninvasive Ventilation Chaotic Support? Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 374-78* 21. **Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoretti C, Nava S (2000)** *Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. Crit Care Med 28 (6):1785-1790* 22. **Gregoretti C, Confalonieri M, Navalesi P et al.** *Evaluation of Patient Skin Breakdown and Comfort with a New Face Mask for Non Invasive Ventilation: a Multi-Center Study Intensive Care Med 2002; 28: 278-284* 23. **Brochard L.** *Non -invasive ventilation: practical issue. Intensive Care Med 1993; 19: 431-432* 24 **Antonelli M, Conti, Pelosi P, Gregoretti C et al,** *New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: Noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet—A pilot controlled trial Crit Care Med 2002; 30:602-8* 25. **Richards DN, Cistulli PA, Ungar RG, Berthon-Jones M, Sullivan CE.** *Mouth-leak with nasal continuous positive airway pressure increases nasal airway resistance. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 182-186.* 26. **Manthous CA, Schmidt GA.** *Resistive pressure of a condenser humidifier in mechanically ventilated patients. Crit Care Med 1994; 22: 1792-1795.* 27. **Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez G, Confalonieri M, Pelaia P, Principi T, Gregoretti C et al** *Risk factors for failure of Noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter study Intensive Care Med 2001; 27:1718-28* 28. **Knebel A, Allen M, McNemar A, Peterson A, Feigebaum K.** *A guide to noninvasive intermittent ventilatory support. Heart Lung 1997; 26: 307-316.*

VENTILATORI NELLA NIMV

Paolo Castaldi

Servizio di Anestesia, Rianimazione e Centro Iperbarico, Osp. Marino - Cagliari

Il maggior interesse sviluppatosi recentemente per la ventilazione non invasiva ha evidenziato la necessità di protesi respiratorie specifiche, dedicate a questo tipo di ventilazione. Negli ultimi dieci anni, la richiesta di protesi sempre più sofisticate ha portato ad un'offerta di ventilatori ampia e particolareggiata, frutto di studi di ricerca sia nelle rianimazioni che nelle pneumologie.

L'integrazione della meccanica con l'elettronica ha permesso di adattare sempre più la protesi ventilatoria alle esigenze del paziente. Si tende a fornire un prodotto che supporti l'atto respiratorio, modellandosi perfettamente su di esso, così da ridurre il lavoro respiratorio e migliorare la performance della funzione respiratoria stessa.

Come i ventilatori più complessi, anche questi possono essere classificati, a seconda delle tecniche di ventilazione di cui dispongono, con il metodo di Chatburn (1991), in funzione dei seguenti fattori:

- controllati a pressione, volume o flusso: in base alla variabile direttamente controllata dal ventilatore;
- limitati a flusso o a pressione: in base alla possibilità di limitare una delle due variabili;
- che ciclano secondo un tempo, un flusso o un volume, per passare dalla inspirazione alla espirazione e dalla espirazione alla inspirazione.

La diversa attenzione verso uno o più di questi elementi ha portato alla produzione di protesi diverse che rispondono ad esigenze multiple legate alla patologia, alla clinica, alle caratteristiche del singolo paziente.

D'altra parte la persona, a secondo della patologia, necessita di una protesi che si adatti perfettamente alla sue caratteristiche sia nel tipo di ventilazione che nell'algoritmo, nel circuito che nell'interfaccia, nelle dimensioni che nell'autonomia della macchina.

L'offerta riguarda ventilatori a supporto totale o parziale, a pressione positiva o negativa, con un'attenzione particolare alle tecniche di assistenza pressometriche che meglio si adattano a questo tipo di pazienti e dove trovano maggiori indicazioni. E' possibile quindi erogare diversi modi di ventilazioni come:

-Assistita controllata (A-CV): dove il ventilatore rilascia un atto a volume controllato con una frequenza definita, ma incrementabile dal paziente con uno sforzo inspiratorio.

-Ventilazione Intermittente Sincronizzata (SIMV): il ventilatore garantisce una frequenza di base con un volume corrente prestabilito dove il paziente può inserire degli atti spontanei.

-Ventilazione a supporto di pressione (PSV): il respiratore eroga una pressione definita a domanda del paziente con un tempo inspiratorio variabile, flusso dipendente.

-Ventilazione garantita a pressione: dove il ventilatore eroga una pressione definita, con la possibilità di incrementarla, al fine di garantire un volume o un flusso definito dall'operatore.

-Bilevel (BIPAP): il ventilatore eroga due diversi livelli di pressione, una superiore (IPAP) e una inferiore (EPAP), così che il supporto ventilatorio è dato dal ciclico fluttuare dei due livelli di Peep.

-CPAP: il ventilatore crea una pressione di fine espirazione.

La facilità con cui i respiratori per ventilazione non invasiva si sincronizzano col respiro spontaneo del paziente è dovuta allo studio dei sistemi trigger a flusso, posti sulla linea inspiratoria ed espiratoria, evoluti rispetto ai precedenti trigger a depressione, che operano senza creare uno sforzo aggiuntivo del paziente, anche sfruttando algoritmi specifici. Inoltre si accompagnano ad un tempo di risposta molto breve (50 m sec) ed a picchi di flusso inspiratorio ampi (150 l/min). Il respiratore deve cogliere facilmente il tentativo di respiro del paziente ed accompagnarlo supportandolo, senza creare ritardi fastidiosi. Per questo motivo è importante provare su ogni singolo paziente vari ventilatori al fine di verificare quello che meglio si adatta ed è capace di creare un sistema unico con la funzione respiratoria del paziente stesso.

La ventilazione sotto maschera può generare delle perdite che questi ventilatori devono poter riconoscere e compensare senza alterare i meccanismi che agevolano la sincronizzazione o allertare allarmi non necessari.

Spesso la ventilazione non invasiva trova indicazione nella terapia domiciliare in pazienti affetti da patologia neuromuscolare o BPCO. Le protesi devono potersi adattare a tale esigenza con l'autonomia nella produzione del flusso d'aria, con attenzione alle dimensioni, al peso, al gruppo di continuità, con monitoraggio e allarmi adeguati, con protezione dei comandi con chiave elettronica. Le ditte che commercializzano tali prodotti devono garantire un servizio di assistenza sul territorio 24 ore su 24, festivi compresi, con sostituzione immediata della protesi difettosa. La ventilazione non invasiva diventa sempre più una risposta corretta in alcune patologie dove ha modificato la qualità di vita e l'outcome di pazienti, una volta senza speranza. L'estensione delle conoscenze, oggi limitate solo ad alcuni centri di riferimento, garantirà sempre più questa opportunità ad un numero maggiore di pazienti che potranno vedere graduata la risposta delle terapie intensive alla loro patologia, mantenendo, laddove possibile, una qualità di vita buona, discrete autonomie nella comunicazione e nella vita quotidiana

Bibliografia. 1. Calderoni et al.: *Patient ventilator asynchrony during non invasive ventilation: the role of expiratory trigger. Intensive Care Med.* 25:662 – 667, 1999 2. Carrey Z. et al.: *Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive-pressure ventilation. Chest* 97:150-158, 1990. 3. Clini et al.: *The Italian multicentre study of non invasive nocturnal pressure support ventilation in COPD Am.J Respir. Crit Care Med* 159:A295, 1999 4. Nava S: *Rehabilitation of patients admitted to a Respiratory Int. Care U. Arch. Phys Med. Rehab.* 79:849-854, 1998. 5. Navalesi et al.: *I ventilatori nell'unità di Ter. Int. Pneumologica. Rass.di Pat. dell'app.resp.:14:206-14* 1999. 6. Torri, Calderoni: *Tecniche di Ventilazione Artificiale. Fogliazza editore.* 2000 7. **39th ENMC Workshop Report. Respiratory insufficiency and ventilatory support. Neuromusc disord** 6:431:435, 1996.

USO DEL CASCO NELLA VENTILAZIONE MECCANICA NON INVASIVA

M.A. Pennisi, G.M. de Berardinis, L. Pengue

Introduzione

La ventilazione meccanica con l'utilizzo del tubo endotracheale è senza dubbio una procedura salvavita; tuttavia si pone ad un rischio importante di complicanze (polmoniti nosocomiali, lesioni della mucosa dell'albero tracheobronchiale (1),(2)).

Nel 1989 Meduri ha pubblicato per primo uno studio sull'uso della ventilazione noninvasiva (NIV) a pressione positiva nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta (3). I dati ottenuti hanno contribuito ad aumentare il consenso dell'uso di tale metodica anche grazie allo sviluppo di nuove interfacce ed al miglioramento dei ventilatori. La scelta corretta delle diverse proposte (probe endonasale, maschera nasale, maschera facciale, maschera full face) d'interfaccia tra paziente e ventilatore è cruciale per il successo della metodica NIV. Nonostante siano aumentati e migliorati i modelli di maschere prodotte, il disagio, la claustrofobia, l'eritema facciale, il rash cutaneo acneiforme, l'irritazione oculare, l'ulcerazione a livello della cute nasale (5) sono complicanze frequenti di tale metodica e spesso comportano il fallimento della ventilazione non invasiva. Il 7% dei pazienti trattati per un periodo eccedente le 72 ore può manifestare necrosi a livello del punto di appoggio della maschera facciale sulla radice del naso.

La scelta dell'interfaccia influenza notevolmente le prestazioni della ventilazione non invasiva: a tal proposito è bene sottolineare come la maschera full face offra migliori risultati in termini di ventilazione alveolare, la maschera nasale sia di solito ben tollerata dal paziente al contrario dei nasal plugs. Tuttavia, molti fattori limitano l'utilizzo della maschera nasale nei pazienti scarsamente collaboranti. Le perdite d'aria attraverso la bocca, infatti, diminuiscono la ventilazione alveolare riducendo l'efficacia della ventilazione assistita e del lavoro respiratorio (7). In aggiunta a ciò l'elevato flusso di gas che attraversa le vie nasali incrementa le resistenze e riduce l'efficacia della ventilazione. Il tentativo di incrementare le prestazioni dell'interfaccia ventilatoria ha indotto Criner et Al. ad utilizzare una maschera facciale che copre totalmente il volto (simile ad una maschera da hockey) (8). Tale maschera utilizza una cuffia morbida che circonda il viso evitando pressioni dirette sulle strutture facciali. Gli autori hanno rilevato, con l'utilizzo di questa, un incremento del confort del paziente, una diminuzione delle perdite d'aria e un miglioramento della ventilazione. Le specifiche ottimali dei ventilatori e delle interfacce per la NIV non sono ancora state determinate (9). Nel tentativo, quindi, di migliorare la tollerabilità da parte del paziente sottoposto a NIV è stato proposto l'utilizzo di un casco trasparente che presenta alcuni vantaggi se comparato alla maschera facciale riassumibili nei seguenti punti:

1. buona tollerabilità con notevole miglioramento nelle possibilità di interazione tra paziente e ambiente circostante.
2. un sistema di tenuta che annulla il rischio di lesioni cutanee a livello del volto.
3. possibilità d'impiego in soggetti con diversa conformazione del volto.

Caratteristiche tecniche del casco

Esistono in commercio due differenti modelli di casco: il CaStar (Starmed Italia) e le serie 300 e 500 Visor Hood (Sealong Medical System USA). Il casco CaStar è stato realizzato per essere utilizzato in modalità CPAP e nell'ossigeno terapia senza necessità di maschere o tubi endotracheali. E' realizzato in PVC trasparente latex free nella porzione anteriore, mentre le parti superiore ed inferiore sono opache. La trasparenza offerta da questo presidio consente al paziente di vedere, leggere e soprattutto di interagire con l'ambiente. E' un dispositivo monopaziente. Un anello rigido collocato nella porzione inferiore mantiene la struttura cilindrica del casco. Il fissaggio avviene attraverso due cinghie che si ancorano, incrociandosi e passando sotto le braccia, a due ganci fissi sull'anello rigido che costituisce la base del collare morbido. Tale collare aderisce al collo e consente una connessione a tenuta. La pressione aumenta durante la ventilazione rendendo il collare morbido aderente al collo e alle spalle evitando così la fuoriuscita di aria. Questo modello di casco esiste in tre misure differenti a seconda della circonferenza del collo. Vi sono, inoltre, due connettori situati ai lati del casco che garantiscono la comunicazione con le prese di immissione ed emissione di aria del ventilatore. Il dispositivo è equipaggiato con due sistemi di diffusione situati in prossimità dei connettori al fine di

ridurre il rumore generato dal flusso d'aria all'interno del casco. Il volume del CaStar è approssimativamente di 18 litri di capienza che diventano 10 litri durante l'utilizzo. La compliance del casco si aggira intorno ai 65 ml/cm H₂O tra i 10 e i 30 cm H₂O. Sull'anello rigido è presente, inoltre, un connettore a tenuta che consente il passaggio di un sondino naso-gastrico. Ciò è reso possibile grazie alla presenza di un sistema a tenuta che consente il passaggio di tubi da 3,5 a 6,5. Questo sistema consente, quindi, al paziente anche di bere o alimentarsi.

Il sistema Sea-long, invece, è stato sviluppato per la somministrazione di ossigeno durante la terapia iperbarica. Tale sistema è composto da due parti: un collare a tenuta latex free, che può essere tagliato e quindi adattato alle differenti misure del collo, e una parte in plastica trasparente. Un anello garantisce la perfetta tenuta tra le due parti: questo tipo di casco può essere utilizzato nella modalità di ventilazione CPAP: non abbiamo, tuttavia, maturato esperienza con questo tipo di dispositivo per la ventilazione non invasiva.

Utilizzo del casco per la ventilazione non invasiva

Prima di iniziare la NIV con l'uso del casco è utile porre il paziente in posizione seduta a 30°, spiegarli la procedura e predisporre l'occorrente per una adeguata monitorizzazione (saturimetro, elettrocardiografo e sfigmomanometro). La scelta della corretta misura del casco è fondamentale soprattutto per ridurre al minimo le perdite d'aria e i problemi correlati alla metodica. Il casco viene connesso al ventilatore con tubi convenzionali attraverso due uscite poste ai due lati. I gas medicali non necessitano di riscaldamento o umidificazione. Il casco lascia il paziente con le vie respiratorie aperte così che non è necessario avere un umidificatore attivo anche se vengono respirati gas medicali secchi. Inoltre, non dobbiamo umidificare il flusso inspiratorio perché l'alta umidità e la temperatura all'interno del casco possono determinare claustrofobia con conseguente disagio e senso di soffocamento. E' raccomandato l'uso di dispositivi (filtri) antibatterici, che oltre a ridurre il rischio di contaminazione del circuito respiratorio diminuiscono il rumore. Prima che il paziente sia connesso è consigliabile utilizzare per un breve periodo una piccola quota di supporto pressorio. Le due cinghie ricoperte di cotone idrofilo vanno posizionate sotto le braccia del paziente in modo tale da assicurare il corretto posizionamento del casco durante la ventilazione. Una volta posizionato il casco la pressione support viene incrementata con aumenti di 2-3 cm H₂O fino a che il paziente non si sente a proprio agio, la frequenza respiratoria diventi inferiore ai 25 atti al minuto e scompaia la attività della muscolatura respiratoria accessoria (facilmente valutabile palpando lo sternocleidomastoideo). La PEEP viene aumentata da 2-3 cm H₂O fino a 10-12 cm H₂O per assicurare una saturazione di ossigeno almeno del 92% con la più bassa FiO₂ possibile. E' contemplato l'uso di trigger sia di flusso che di pressione. Il trigger di flusso è settato a 5l/sec mentre quello di pressione a -1 cm H₂O. Quando la grandezza del casco è stata scelta correttamente l'evenienza di perdite d'aria è rara. In tutti i casi le eventuali perdite possono determinare differenti opzioni:

1. riposizionamento del casco
2. cambio del casco con uno più piccolo
3. riduzione del livello di pressione support o della PEEP
4. si può utilizzare la pressione controllata invece della ventilazione in supporto pressorio

Il casco può funzionare con diversi modelli di ventilatore ma si è verificato lo stesso problema usandolo su quelli dotati di sistema di controllo che arrestano il flusso di gas se il paziente viene deconnesso dal ventilatore. Tale sistema di controllo se presente comporta problemi durante l'inizio della ventilazione con metodica NIV utilizzando il casco.

Esperienze cliniche nell'uso del casco in NIV

L'efficacia del casco nel determinare una pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) senza un ventilatore meccanico è stata testata e lo strumento è stato con successo impiegato per fornirla come un trattamento per i pazienti con edema polmonare al di fuori di una struttura ospedaliera.

Il casco è stato usato a livello extraospedaliero in modalità CPAP per trattare 26 pazienti con edema cardiogeno. Si è registrato un miglioramento nelle saturazione d'ossigeno, frequenza cardiaca, pressione arteriosa media, frequenza respiratoria in tutti i pazienti.

In un recente studio multicentrico randomizzato di Delclaux et Al. è stata valutata la CPAP senza supporto pressorio in 62 pazienti ipossiemici, non ipercapnici con insufficienza respiratoria acuta, paragonati a 61 pazienti trattati con la

sola ossigeno terapia. A dispetto del precoce guadagno fisiologico ottenuto con la maschera in CPAP nessuno ha ridotto la necessità al ricorso dell'intubazione o il miglioramento dell'esito. D'altro canto un numero più alto di eventi avversi sono capitati nei soggetti trattati in CPAP (18 vs 6 p=0.01).

Tre differenti trials randomizzati sono stati condotti su 56 pazienti con insufficienza respiratoria acuta (ARF) dovuta a differenti cause (ARDS, polmonite, edema polmonare), trattati con pressure support associato alla CPAP. In questi pazienti la ventilazione non invasiva tramite maschera facciale riduce la frequenza di intubazione e le complicanze correlate alla ventilazione meccanica.

Recentemente l'uso del casco è stato proposto come interfaccia ventilatoria nella ventilazione meccanica non invasiva in pazienti con insufficienza ventilatoria acuta con l'obiettivo di confrontare la maschera facciale ed il casco per l'erogazione della NIV.

Gli scopi principali dello studio sono stati di identificare nei due gruppi le differenze nella necessità di intubazione endotracheale e nell'incidenza delle complicazioni.

Sono stati arruolati trentatré pazienti senza BPCO e con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica (definita da una severa dispnea, una frequenza respiratoria > 30 atti/min, PaO_2 ; $FiO_2 < 200$, attiva contrazione della muscolatura respiratoria accessoria). Questi pazienti sono stati trattati con ventilazione non invasiva, in pronto soccorso, tramite il casco e confrontati con 66 casi controllo trattati con la sola maschera facciale (per ogni paziente trattato con il casco 2 controlli con maschera). Le caratteristiche principali e le cause di ARF erano simili nei due gruppi.

La NIV ha determinato un miglioramento dell'ossigenazione in entrambi. Per quanto attiene le cause di fallimento, otto pazienti (24%) facenti parte del gruppo del casco e ventuno (32%) nel gruppo della maschera (p=0.3) hanno dovuto ricorrere alla ventilazione invasiva. Nessun paziente nel gruppo del casco, ha avuto l'insuccesso della NIV per mal sopportazione delle tecniche a confronto degli 8 pazienti del gruppo della maschera (p=0.047). Le complicazioni correlate a questa tecnica (necrosi cutanea, distensione gastrica, irritazione oculare) sono state di meno nel gruppo del casco rispetto a quello della maschera (0 vs 14 (21%), p=0.002). Il casco permette l'applicazione continua di NPSV per un periodo più lungo di tempo. La durata della NIV ininterrotta è stata di 36 + 29 ore nel gruppo del casco contro le 26 + 13 ore nel gruppo della maschera (p=0.05).

Non vi sono state differenze nei tempi di degenza nell'unità di terapia intensiva e nella mortalità ospedaliera.

Basandoci sui risultati di questo studio la NIV con casco sembra essere efficace quanto la NIV in maschera nel ridurre il ricorso all'intubazione (IOT) ma sembra essere maggiormente tollerata per periodi di NIV prolungati e consente inoltre l'impiego di livelli di PEEP più alti senza problemi.

Complicazioni della ventilazione noninvasiva con il casco

L'uso del casco durante la NIV riduce le complicanze correlate alla tecnica stessa, quali necrosi facciale, distensione gastrica e irritazione oculare. Tuttavia specifici problemi sono stati descritti come conseguenza di tale procedura. Cavaliere et Al. infatti, hanno descritto un transitorio irrigidimento della membrana timpanica dovuto all'applicazione di una pressione positiva intermittente sulla membrana stessa (18). Altre complicanze correlate vengono segnalate in relazione all'utilizzo delle cinghie di fissaggio: edema degli arti superiori, trombosi della vena ascellare, piaghe a livello ascellare.

Bibliografia. 1. Burns HP, Dayal VS, Scott A, et al: *Laryngotracheal trauma: Observation on its pathogenesis and its prevention following prolonged orotracheal intubation in the adult. Laryngoscope* 1979, 89:1316-1325. 2. Meduri GU: *Noninvasive ventilation in Physiological basis of ventilatory support: a series on lung biology in health and disease. Marini J, Slutsky A (Eds). New York Marcel Dekker, 1998, pp 921-998* 3. Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe PH, Nair S. *Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. Chest* 1989, 95: 865-870 4. Antonelli M, Conti G: *Noninvasive ventilation in intensive care unit patients Curr Opin Crit Care* 2000 6:11-16 5. Gregoretti *Evaluation of patient skin breakdown and comfort with a new face mask for non-invasive ventilation: a multicenter study Intensive Care Medicine* 6. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoretti C, Nava S. *Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure Crit Care Med* 2000; 28: 1785-1790 7. Carrey Z, Gottfried SB, Levy RD: *Ventilatory muscle support in respiratory failure with*

nasal positive pressure ventilation *Chest* 1990; 97:150-158. 8. Criner GJ, Travaline JM, Brennam KJ et al: *Efficacy of a new full face for noninvasive positive pressure ventilation.* *Chest* 1994; 106: 1109-1115. 9. Meyer TJ, Hill NS *Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure.* *Ann. Intern. Med* 1994; 120: 760-770 10. Scandroglio M., Piccolo U., Mazzone E. et al: *Use and nursing of the helmet in delivering non invasive ventilation.* *Minerva Anestesiol.* 2002; 68:475-80 11. Foti G., Cazzaniga M., Villa F. et al: *Out of hospital treatment of acute pulmonary edema (PE) by non-invasive continuous positive airway pressure (CPAP). Feasibility and efficacy.* *Intensive Care Med.* 1999; S112:A. 12. Delclaux C., L'Her E., Alberti C. et al: *Treatment of acute hypoxemic, nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial.* *JAMA* 2000; 284: 2352-2360. 13. Antonelli M., Conti G., Rocco M. et al: *A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure.* *N.Engl.J.Med.* 1998; 339; 7:429-435. 14. Antonelli M., Conti G., Bufi M. et al: *Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation.* *JAMA* 2000; 283: 235-241. 15. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP et al : *A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure.* *Am.J.Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 807-813 16. Antonelli M, Conti G, Pelosi P, Gregoretti C, Pennisi MA, et al.: *New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: Noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet-A pilot controlled trial* *Crit Care Med* 2002; 30,3 602-608 17. Antonelli M, Conti G, Pennisi MA, et al.: *Successfull and prolonged application of noninvasive pressure support ventilation by Helmet in patients with ARDS abstracts of 15th ESICM Congress Intensive Care Medicine supplement Sept 2002 abstr. 78* 18. Cavaliere F, Suppa E Polidori L, et al.: *Effects of noninvasive ventilation with helmet or facial mask on middle ear function of volunteers abstracts of 15th ESICM Congress Intensive Care Medicine supplement Sept 2002 abstr. 266* 19. Romagnoli S, Rocco M, Ricci Z, Porzi P, Bruno A, Pietropaoli P: *Noninvasive positive pressure ventilation delivered via helmet in patients with acute hypoxemic respiratory failure Abstract Smart*

VENTILAZIONE NON INVASIVA NELLA RIACUTIZZAZIONE DELLA MALATTIA COPD

A. Murgia, R. Demurtas

Unità di Terapia Semi-Intensiva - 3^a Divisione di Pneumologia - P.O. Binaghi - ASL 8. Cagliari

Sono passati 21 anni da quell'introduzione della maschera nasale (inizialmente ideata per il trattamento della sleep apnea¹⁹) che si rivelò un formidabile impulso per lo sviluppo della ventilazione meccanica non invasiva (NIMV), sia in termini tecnologici (maschere sempre più sofisticate e ventilatori concepiti espressamente per la NIMV) che in termini di studi clinici.

Tra questi, numerosi hanno riguardato la COPD, che da sola costituisce circa l'80% delle cause di Insufficienza Respiratoria Cronica (IRC); mentre i risultati nel trattamento della malattia in fase stabile sono finora stati inferiori alle attese (probabilmente anche per una selezione poco mirata dei pazienti arruolati), l'efficacia nelle fasi di scompenso acuto è stata dimostrata negli ultimi 10 anni da numerosi lavori sia come terapia d'esordio^{2-6,11,13,17,18}, che nello svezzamento dalla ventilazione invasiva^{10,16} o nell'estubazione non programmata.

La NIMV può essere effettuata in vari modi (v. Tab.1)

<i>Per via interna</i>	<i>Per via esterna</i>	<i>Altri metodi</i>
IPPS	polmone d'acciaio	rocking bed
PSV	poncho	pneumobelt
CPAP	corazza	padding
(PAV)		

Il metodo di gran lunga più utilizzato è quello per via interna, con il quale la miscela aria ossigeno viene inviata, tramite un'apposita interfaccia (maschera facciale o nasale, casco, boccaglio), direttamente nelle vie aeree del pz. La maschera nasale ha, rispetto a quella facciale, il vantaggio di un minore spazio morto, di provocare meno claustrofobia e di favorire una più facile espettorazione. Con la maschera facciale sono minori le perdite d'aria ed è possibile ventilare anche soggetti con importante riduzione della pervietà nasale; inoltre la metodica è utilizzabile anche nei soggetti più intensamente dispnoici, i quali tendono a tenere la bocca aperta.

I ventilatori per via esterna godono di minore fortuna, pur avendo, anche in Italia, esperti ed entusiasti cultori^{7,8}. Gli altri metodi, infine, sono da riservare a pochi, ben selezionati, casi.

Premesso che la conoscenza della metodica è fondamentale per la buona riuscita del trattamento, in questa sede tratteremo la ventilazione a pressione positiva (o per via interna), che è quella da noi praticata da oltre 10 anni e sulla quale esiste la maggiore convergenza di opinioni degli intensivisti respiratori.

Innanzitutto i pazienti vanno accuratamente selezionati (v. tab. 2)

<i>A) Condizioni necessarie</i>	<i>B) Controindicazioni</i>
pz. vigile e cooperante	epistassi importante
stabilità emodinamica	emorragie app. g-e alto
deglutizione soddisfacente	corazza
buon adattamento dell'interfaccia	ipossiemia refrattaria
buona funzione vie aeree sup.	addome acuto
broncorrea non elevata	recente chirurgia addominale o toracica
	traumi massiccio fac. o base cranica
	angina instabile
	(obesità elevata)

Per quanto riguarda la collaborazione, nella COPD uno stato soporoso da CO₂ nelle fasi iniziali non controindica il trattamento, purché tenda a regredire rapidamente¹³.

Perché il trattamento sia efficace, nell'insufficienza respiratoria acuta (IRA) (o acuta su cronica) è importante la metodologia: la testa del letto deve essere sollevata almeno di 45° e la maschera va tenuta manualmente fino ad ottenere un buon comfort del pz. e la sincronizzazione con la macchina. Inizialmente si deve somministrare una bassa pressione inspiratoria (PI) (10-14 cm H₂O) senza PEEP, con una FiO₂ per mantenere una SaO₂ >90%, per poi salire gradualmente fino ad ottenere un V_T ≥ 7 ml/kg ed una RR < 25 atti/m'. Generalmente non è necessario somministrare una PI > 25-30 cm H₂O; ove fosse necessario sarà opportuno posizionare un sondino N-G onde evitare la distensione gastrica. Dovranno essere previste frequenti interruzioni (soprattutto all'inizio) della durata da qualche m' fino a 15 m' onde consentire al pz. di espettorare, bere, comunicare. I tempi di somministrazione variano a seconda della gravità del caso; spesso nelle prime 24-48 ore è necessaria una ventilazione subcontinua. Il trattamento deve essere mantenuto fino a risoluzione dell'IRA.

Rispetto alla ventilazione invasiva (InMV) la NIMV ha vantaggi e svantaggi (V. tab. 3)

Tab. 3. NIMV vs InMV	
Vantaggi della NIMV	Svantaggi della NIMV
non atrofia della muscolatura resp.	↑ correzione gas ematici
non complicanze da tubo ET	↓ impegno del personale
evita il WOB causato dal tubo ET	distensione gastrica
applicazione e sospensione più facili	non aspiraz. immediata delle secrezioni
intervento più precoce e durata più breve ⁵	inalazione di alimenti o succo gastrico
applicazione intermittente	perdite d'aria
maggiore tollerabilità	caduta della PaO ₂ per rimoz. accidentale
sedazione non necessaria (quasi sempre)	lesioni da decubito
parola e deglutizione conservate	congiuntiviti
efficienza della tosse conservata	
ridotta necessità di sondino n-g	
minore complicanze ¹³	

Trattandosi di pazienti critici, gli stessi devono essere sottoposti a monitoraggio stretto, con la differenza, rispetto alla InMV, che saranno importanti anche la risposta soggettiva (dispnea, comfort) ed obiettiva clinica (uso dei muscoli respiratori accessori, contrazione del m. trasverso dell'addome, stato mentale, RR). Dovrà inoltre essere monitorizzata l'eventuale insorgenza di complicanze: distensione gastrica, ritenzione di secrezioni, eventuale comparsa di nausea o vomito.

Non sempre la NIMV sortisce gli effetti previsti: le cause del suo fallimento con conseguente passaggio alla InMV sono rappresentate da intolleranza alla maschera (oggi molto meno frequente rispetto a 5-10 anni fa grazie alle nuove maschere), necessità di intubazione per eliminare secrezioni particolarmente abbondanti o per proteggere le vie aeree, comparsa di instabilità emodinamica, mancato miglioramento dello stato mentale dopo 30-60 m' in pazienti con stato soporoso da ipercapnia o agitazione da ipossiemia.

Al fine anche di migliorare la selezione dei pazienti, diversi studi hanno cercato di individuare eventuali indicatori prognostici. I dati non sono univoci, ma l'esito sembra correlato più che alla gravità della malattia, alla correttezza della applicazione della metodica^{14,15}. La riduzione della PaCO₂ e l'aumento del pH entro 1-2 ore dall'inizio del trattamento sono associati a prognosi favorevole^{1,14}; sono invece maggiori gli insuccessi quando, associata alla COPD, c'è una broncopolmonite o uno scompenso cardiaco^{1,14}.

Bibliografia. 1. N Ambrosino, K Foglio, F Rubini, E Clini, S Nava, and M Vitacea. *Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. Thorax 1995 50: 755-757*

2. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. *A comparison of non-invasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 1998;339:429-35.*
3. Appendini I, Patessio A, Zanaboni S, et al. *Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1069-76.*
4. Bott J et al: *Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airway disease. Lancet 1993; 341: 1555-1558.*
5. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G., Rauss A., Simonneau G., Benito S., Gasparetto A., Lemaire F, Isabey D., Harf A. *Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1995; 28; 333 (13): 817-822*
6. Carlucci A, Richard JC, Wisocki M, Lepage E, Brochard L and the SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. *Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:874-80.*
7. Corrado A, Bruscoli G, Messori A, Ghedina L, Nutini S, De Paola E, Baccini A. *Iron lung treatment of subjects with COPD in acute respiratory failure. Evaluation of short- and long-term prognosis. Chest 1992; 101:692-96*
8. Corrado A, Gorini M, Vilella G, De Paola E. *Negative pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure: an old non-invasive technique reconsidered. Eur Respir J 1996; 9:1531-44.*
9. Girault C, Daudenthun I, Chevron V, Tamion F, Leroy J, Bonmarchand G. *Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic respiratory failure: a prospective, randomized controlled study. Am J Respir Crit Care Med 1999 Jul;160(1):86-92.*
10. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. *Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. Eur Respir J 1998; 11: 1349-53.*
11. Kramer N et al: *Randomized prospective trial of non invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1799-1806.*
12. Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, et al. *Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. Chest 1989;95:865-70.*
13. Meduri GU: *Non invasive positive-pressure ventilation in patients with acute respiratory failure. Clin Chest Med 1996; 17: 513-553*
14. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, and Tolley E. *Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. Chest 1996 109: 179-193*
15. Meecham-Jones DJ, Paul EA, Graham-Clark C, Wedzicha JA. *Nasal ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: effect on arterial blood gas tensions. Thorax 1994;49:1222-4.*
16. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacea M, Brigada P, Fracchia C, Rubini F. *Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1998;128:721-8.*
17. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. *Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2000 June; 355: 1931-35*
18. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. *Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. Thorax 2001 Sep;56(9):708-12*
19. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. *Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1981 Apr 18;1(8225):862-5.*
20. Vitacca M, Rubini F, Foglio K, Scalvini S, Nava S, Ambrosino N. *Non-invasive modalities of positive pressure ventilation improve the outcome of acute exacerbations in COPD patients. Intensive Care Med 1993;19:450-5.*

ANESTESIA LOCO-REGIONALE E TERAPIA DEL DOLORE IN ETÀ PEDIATRICA

Giuseppe A. Marraro

S.C. Anestesia e Rianimazione, Terapia Intensiva Pediatrica - Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli ed Oftalmico, Milano

Generalità dell'anestesia loco-regionale

L'anestesia loco-regionale è una tecnica di notevole valore che può essere impiegata da sola, nel bambino sveglio, o in combinata con l'anestesia generale. I vantaggi che da essa derivano richiedono alcune precauzioni che rendono la tecnica oltremodo sicura ed efficace.

E' stato rilevato come i blocchi regionali, associati all'anestesia generale, possono esporre il bambino al rischio derivante dall'impiego contemporaneo delle due tecniche. L'anestesia generale e i blocchi centrali e periferici, invece, si integrano completamente potenziando le specifiche positive peculiarità, e favoriscono una maggiore sicurezza per il bambino, la riduzione dello stress chirurgico e la prevenzione del dolore postoperatorio.

Esistono notevoli differenze anatomiche importanti tra il bambino piccolo e l'adulto che devono essere conosciute se si vogliono ottenere buoni risultati ed evitare le complicanze. In età pediatrica, gli spazi che si devono raggiungere sono molto piccoli e le fasce da attraversare sono molto sottili per questo risultano difficili da riconoscere.

Tutte le tecniche che si possono impiegare richiedono esperienza ed ampia manualità, da acquisire prima di accingersi all'applicazione dei blocchi nel bambino. E' preferibile iniziare con la pratica dei blocchi più semplici e solamente dopo aver acquisito un'adeguata manualità, passare ai blocchi più complessi. E' molto importante acquisire la sensibilità nel riconoscere i vari strati che si stanno attraversando con l'ago, quali la cute, i muscoli, i ligamenti e le aponevrosi, e gli ostacoli cartilaginei ed ossei che si incontrano. In modo particolare si deve fare esperienza sulle sensazioni che si provano quando vengono superate alcune resistenze e si entra negli spazi idonei alla somministrazione dei farmaci.

Prima di effettuare l'anestesia locoregionale è necessario prefissare la strategia (tecnica, materiale, farmaci, dose) che si vuole attuare ed accertarsi di poter disporre, mentre si effettua il blocco, di un assistente che possa praticare, se necessario, un'anestesia generale. Un'adeguata preparazione evita pericolose improvvisazioni, confusione attorno ad un bambino spaventato e ritardi nell'operatività delle sale operatorie.

Dosaggio degli anestetici locali

Grande attenzione deve essere posta nella quantità di anestetico locale da utilizzare, tenendo conto di quanto impiegato per uso topico e per realizzare il blocco.

Il dosaggio dell'anestetico locale va calcolato non solo in rapporto al peso e alla zona di applicazione ma anche in rapporto all'età del bambino in quanto questa influenza sensibilmente l'assorbimento e la concentrazione plasmatica del farmaco. La somministrazione per via tracheale, ad esempio, nel bambino con meno di tre anni di una dose uguale rispetto al peso, provoca un aumento della concentrazione plasmatica maggiore rispetto al bambino più grande e all'adulto. La captazione proteica e l'attività enzimatica che intervengono nel metabolismo dell'anestetico e favoriscono la sua eliminazione sono differenti rispetto all'adulto.

La scelta del farmaco deve essere adeguata, oltre che al peso e all'età, anche al tipo di intervento che deve essere fatto, alla sua durata e allo sviluppo mentale del bambino. Alcuni farmaci a lunga durata di azione sono da preferire negli interventi chirurgici maggiori e di lunga durata o qualora si preveda dopo l'intervento la persistenza di dolore importante per molte ore. I farmaci a breve durata di azione trovano migliore indicazione nelle procedure brevi e che non causano eccessivo dolore postoperatorio.

Nel lattante e nel bambino più piccolo, i blocchi periferici possono essere ottenuti impiegando dosaggi farmacologici sensibilmente più bassi rispetto alle altre fasce di età. A questi dosaggi, la somministrazione di dosi supplementari difficilmente fa raggiungere al farmaco la soglia di tossicità.

Se si vuole ottenere soltanto l'analgesia, l'impiego di alte concentrazioni di anestetico locale che siano in grado di provocare un blocco motorio non devono essere usate. La paralisi motoria delle gambe, a seguito di un blocco caudale effettuato con alti dosaggi di anestetico locale, può rendere il bambino ansioso, irrequieto e lasciare esiti psicologici di varia durata. L'eventuale comparsa di parestesie sembra essere meglio accettata e tollerata dal bambino se questo è stato

preventivamente informato sulla loro possibile comparsa e sulla spontanea risoluzione temporale.

Se è necessario ottenere un blocco motorio, non è necessario fare uso di elevati dosaggi di anestetici locali ma lo si può ottenere aggiungendovi l'adrenalina o impiegando una sostanza più potente farmacologicamente.

Il posizionamento di un catetere per effettuare l'anestesia locoregionale si è diffusa largamente anche in ambito pediatrico con l'arrivo di nuovi materiali altamente biocompatibili. Al grande vantaggio che deriva dal posizionamento di un catetere per la somministrazione locale di dosi ridotte di anestetico e per il prolungamento dell'analgesia si contrappone il rischio dell'infezione qualora il catetere non sia stato posizionato con tecnica asettica.

Monitorizzazione

Un adeguato e continuo controllo dei parametri vitali, così come indicato per l'anestesia generale, è necessario anche nell'anestesia periferica. Le condizioni cliniche del bambino, in particolare nel prematuro e nel neonato, possono variare rapidamente in rapporto all'anestetico somministrato.

Il monitoraggio deve prevedere, in primo luogo, l'attento esame clinico del paziente. Alcuni segni premonitori possono essere messi in evidenza con la semplice visione del paziente. Il colore della cute, ad esempio, può fornire importanti informazioni sullo stato di ossigenazione, sulla perfusione periferica e sul volume ematico circolante, evidenziando la presenza di ipossia o di ipovolemia.

Il monitoraggio della frequenza e del ritmo cardiaco è necessario durante l'iniezione del farmaco (passaggio accidentale del farmaco nella circolazione sistemica) e l'instaurarsi del blocco. La misurazione della pressione arteriosa è indispensabile. Le alterazioni della frequenza e del ritmo cardiaco possono mettere in evidenza un non corretto posizionamento del catetere in presenza di un test di aspirazione venosa negativo.

Alterazioni della frequenza cardiaca e degli atti respiratori si osservano frequentemente quali risposte allo stimolo doloroso.

Il neonato ed il lattante perdono rapidamente calore durante l'anestesia generale per cui la vasodilatazione indotta dai blocchi centrali può accelerare il processo di raffreddamento. In caso di intervento di lunga durata, il monitoraggio della temperatura può essere effettuato mediante il posizionamento di una sonda in esofago o nel retto.

Vantaggi

L'effettuazione dei blocchi favorisce la riduzione della quantità di farmaci dell'anestesia generale in quanto è necessaria un'anestesia molto leggera. L'impiego di una ridotta quantità di farmaci permette di ridurre le complicanze postoperatorie quali il vomito e l'acidosi. Inoltre, non richiede l'uso di oppioidi con conseguente riduzione dei loro effetti secondari. Il risveglio avviene in modo rapido, la ripresa della somministrazione orale di liquidi è rapida, il bambino non sente dolore, per cui è possibile ridurre sensibilmente la durata del ricovero.

In caso di interventi sul perineo e sulla cute, l'anestesia locoregionale permette di ottenere la riduzione dei riflessi neurovegetativi che possono provocare laringospasmo ed aritmie cardiache, la cui prevenzione richiede un livello anestesiológico profondo.

Il rilasciamento muscolare avviene facendo uso di una dose adeguata di anestetico locale senza dover ricorrere ai curari e ai farmaci loro antagonisti. Evita la necessità di prolungare la ventilazione artificiale qualora non si ottenga la rapida decurarizzazione e il ritorno al respiro spontaneo. Ciò è molto importante nel neonato, specialmente se prematuro, in cui la giunzione neuromuscolare è immatura.

L'ipotensione e la ritenzione urinaria si osservano raramente nel bambino al quale è stato praticato un blocco. In presenza di un blocco la perfusione renale dipende dalla pressione ematica periferica per cui i bambini con malattie renali sono ottimi candidati a questo tipo di blocchi.

Esistono alcuni vantaggi relativi di cui è bene tenere conto.

L'ernia incarcerata può risolversi spontaneamente sotto blocco caudale. Questo evita il bisogno immediato per un intervento urgente con conseguente pericolo di vomito ed inalazione nel caso in cui il bambino sia a stomaco pieno, lasciando spazio per effettuare l'intervento in condizioni ottimali.

L'immobilizzazione di un arto risulta più semplice se il bambino non sente dolore e se c'è un modesto blocco motorio e la riduzione dell'edema nell'area dove è stato fatto l'intervento chirurgico avviene con maggiore facilità in quanto è

migliorato il drenaggio venoso.

Nel caso di storia clinica di familiarità all'ipertensione maligna, i blocchi regionali possono rappresentare una tecnica anestesiológica elettiva. I farmaci dell'anestesia locale sembrano completamente esenti da questa rara ma grave complicanza.

Il prematuro e gli ex prematuri che hanno sviluppato una broncodisplasia tollerano male l'anestesia generale e frequentemente presentano nel postoperatorio complicanze respiratorie, episodi di apnea. In questi piccoli è possibile ottenere una perfetta analgesia e il rilasciamento muscolare con un blocco centrale o con l'anestesia caudale, senza dover far ricorso all'anestesia generale e alla curarizzazione.

Ed infine, la modificazione della risposta allo stress, il rapido risveglio, l'assenza di complicanze e l'ottimo controllo del dolore postoperatorio, rendono più facile e sicura la dimissione, riducendo i tempi di ricovero.

Controindicazioni

Sono poche e possono essere limitate all'infezione della cute nell'area di inserzione dell'ago o del catetere e alle turbe della coagulazione non controllate.

Nei pazienti con tumori maligni, in trattamento chemioterapico, può porsi una parziale controindicazione. I chemioterapici predispongono ad un'elevata fragilità vascolare per cui, qualora un ago o un catetere venga introdotto nello spazio epidurale o subaracnoideo, possono favorire il sanguinamento.

ANESTESIA LOCO-REGIONALE NEL BAMBINO

Nicola Zadra

Istituto di Anestesiologia e Rianimazione Università di Padova.

Introduzione

Negli ultimi 15 anni si è assistito ad una sempre più estesa applicazione dell'anestesia loco-regionale (a.l.r.) in chirurgia pediatrica, sia per l'esecuzione di interventi chirurgici sia per il controllo del dolore postoperatorio. Fino a qualche anno fa le tecniche anestesiologiche loco-regionali erano applicate al bambino solo in centri specialistici e da anestesisti pediatrici esperti, ma i brillanti risultati riportati in questi centri hanno convinto un numero sempre maggiore di anestesisti a cimentarsi con queste tecniche anche negli ospedali zonali. E' particolarmente importante quindi che chiunque intende operare in questo settore conosca perfettamente la morbilità dell'anestesia loco-regionale pediatrica sia dal punto di vista epidemiologico che clinico.

Epidemiologia

Due studi multicentrici dell'A.D.A.R.P.E.F. (Association de Anesthésistes-Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Francaise) hanno analizzato retrospettivamente oltre 48000 anestesi loco-regionali (a.l.r.) pediatriche eseguite in due diversi periodi: 1982-1991 (Flandin-Bléty et al.) e 1993-1994 (Giaufre et al.), in ospedali francesi (1,2).

Nel primo studio (24.005 pazienti) le complicanze risoltesi senza sequele sono state 108, pari allo 0.45% delle a.l.r. totali, mentre 5 incidenti gravi (0.02%) hanno prodotto danni neurologici irreversibili e/o morte dei pazienti (1). Nel secondo studio (24.409 pazienti) vengono riportate solo 23 complicanze (0.09% di tutte le a.l.r.), tutte senza sequele permanenti (2). E' interessante notare che tutte le complicanze riportate sono legate all'esecuzione di blocchi centrali, mentre i blocchi periferici hanno prodotto una morbilità pari a zero. Sulla base di questa considerazione la percentuale di complicanze legata ai soli blocchi centrali va corretta allo 0.15% (2). Dallo studio di Giaufre e coll. si può desumere inoltre che: circa metà delle complicanze è associata all'uso di materiale improprio; i blocchi centrali che hanno la maggior percentuale di complicanze sono la peridurale lombare e persacrale (0.46 e 0.68% rispettivamente); le peridurali toraciche non hanno prodotto complicanze (probabilmente perché sono eseguite dagli anestesisti più esperti) (2).

Vale la pena di ricordare anche uno studio retrospettivo di J. Gunter, che ha analizzato 150.000 anestesi caudali eseguite in 119 ospedali statunitensi e che ha rilevato un'incidenza globale di complicanze pari a 1:10.000 senza osservare alcun caso di lesione neurologica permanente, ematoma epidurale, infezione o morte (3).

Nel bambino la maggioranza delle a.l.r. è associata ad un'anestesia generale leggera, che serve da un lato ad eseguire il blocco in un soggetto scarsamente collaborante, dall'altro a mantenere incosciente il bambino in un ambiente ostile come quello della sala operatoria. L'esecuzione di un blocco loco-regionale in un bambino anestetizzato o sedato, pur offrendo dei vantaggi indiscutibili (vedi tab. 1), priva l'anestesista di tutti quei segni clinici che possono far sospettare un errore di tecnica o una complicanza. L'anestesista si trova ad operare su un paziente "muto" e deve supplire a questo handicap con una tecnica rigorosissima, una perfetta conoscenza della materia ed un attento esame dei pochi segni clinici che possono anticipare l'esordio di una grave complicanza.

Tab.1 – Vantaggi dell'associazione a.l.r.-anestesia generale

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. esecuzione del blocco con paziente immobile2. completo controllo delle funzioni vitali3. protezione del s.n.c. dalla tossicità da anestetici locali4. incoscienza del bambino durante manovre invasive |
|--|

Tab.2 – Svantaggi dell'associazione a.l.r.-anestesia generale.

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. mancano segni se la tecnica è scorretta2. mancano i prodromi della tossicità da anestetici locali |
|---|

Le complicanze dell'a.l.r. possono essere dovute a tossicità sistemica degli anestetici locali o ad errori di tecnica.

Tossicità sistemica degli anestetici locali.

Gli effetti tossici degli anestetici locali possono manifestarsi o per un eccessivo assorbimento sistemico del farmaco (dose eccessiva in rapporto al peso del paziente e al sito di iniezione) o per un'iniezione intravascolare accidentale.

Nel primo caso la prevenzione migliore si effettua usando le minime quantità efficaci di anestetico locale e conoscendo le dosi massime di sicurezza per ciascun farmaco (vedi tab.3). A tale riguardo è importante ricordare che nel bambino non è necessario impiegare soluzioni anestetiche molto concentrate. Nel neonato un'anestesia peridurale si ottiene con lidocaina o mepivacaina 0.5%-1% e con bupivacaina 0.125%. Nel bambino (fino a 7-8 anni) per lo stesso scopo sono sufficienti lidocaina o mepivacaina 1% e bupivacaina 0.25%. Per il controllo del dolore postoperatorio con peridurale continua è sufficiente utilizzare bupivacaina allo 0.08% nel neonato e allo 0.125% nel bambino più grande.

Tab. 3 – Anestetici locali, dosi massime raccomandate nel bambino (4).

• lidocaina epidurale:	7 mg/Kg
• lidocaina plesso brachiale:	4 mg/Kg
• bupivacaina epidurale:	3 mg/Kg
• bupivacaina epidurale continua:	0.2 mg/Kg/h nel neonato, 0.4 mg/Kg/h nel bambino
• bupivacaina plesso brachiale:	2.5 mg/Kg
• bupivacaina blocco intercostale:	2 mg/Kg

Le dosi massime raccomandate vanno sempre considerate indicative, poiché molti altri fattori entrano in gioco nella fisiopatologia dell'intossicazione da anestetici locali.

Il legame proteico come si sa determina la quota libera di farmaco responsabile degli effetti tossici; un paziente ipoproteinemico o un neonato, che ha una quantità inferiore di alfa1glicoproteina acida circolante, saranno quindi più esposti agli effetti tossici degli anestetici locali. Alcune sostanze possono spiazzare l'anestetico locale dal legame con le proteine e la bilirubina è una delle più importanti in questo senso (5). Il diazepam riduce il metabolismo epatico della bupivacaina, ne aumenta la concentrazione plasmatica totale e può aggravare la tossicità cardiaca degli anestetici locali (4), per cui una sedazione con diazepam in bambini sottoposti ad a.l.r. può essere controproducente. Anche una diminuzione del pH produce significativi aumenti della quota libera degli anestetici locali e l'acidosi è una condizione non proprio rara nel neonato chirurgico (6).

Le cardiopatie cianogene, con shunt dx-sx, consentono agli anestetici locali di by-passare il circolo polmonare che ha una importante funzione di captazione di queste molecole, per cui i bambini affetti da queste patologie sono ad alto rischio se si impiegano anestetici locali in quantità elevate (4).

Tutte le epatopatie o le situazioni che producono una riduzione del flusso ematico epatico interferiscono con il metabolismo degli anestetici amidici, ne favoriscono l'accumulo e di conseguenza gli effetti tossici ad esso legati (4).

Sulla base di queste considerazioni anche le concentrazioni plasmatiche comunemente ritenute tossiche nel bambino vanno prese con beneficio di inventario, visto anche che dati precisi in merito sono scarsi. Si ritiene che 7 mcg/ml di lidocaina e 2.6-4 mcg/ml di bupivacaina siano le concentrazioni soglia per la tossicità sistemica di questi farmaci (4), ma si è visto che al di là delle singole concentrazioni plasmatiche il fattore più importante è la velocità con cui si raggiungono queste concentrazioni (5). Esistono in effetti alcuni case reports in cui concentrazioni plasmatiche di bupivacaina ben superiori a 4 mcg/ml, raggiunte gradualmente mediante infusione continua intrapleurica, non hanno portato a tossicità sistemica (7,8) mentre un bolo epidurale di lidocaina associato ad una infusione continua di bupivacaina ha provocato convulsioni in un lattante che aveva un tasso plasmatico di bupivacaina di 2.1 mcg/ml (9). L'iniezione intravascolare accidentale è un evento sempre possibile in anestesia, anche se ci si attiene alle regole di sicurezza prima di iniettare un anestetico locale.

L'uso di una dose test con soluzioni contenenti adrenalina è piuttosto controverso. Un vecchio lavoro di Desparmet e coll. concludeva che nel bambino in anestesia generale, una dose test di anestetico locale + adrenalina non produceva significative alterazioni della frequenza cardiaca tali da renderla predittiva di un'iniezione intravascolare (10). Anche

l'uso dell'isoproterenolo in luogo dell'adrenalina non ha dato risultati soddisfacenti poiché gli incrementi della frequenza cardiaca erano poco prevedibili (11).

Più recentemente Freid e coll. hanno invece dimostrato che una dose test di bupivacaina + adrenalina (5 mcg/ml) produce alterazioni patognomiche precoci dell'onda T (aumento di ampiezza significativo $\geq 25\%$) e del tratto ST, seguite da bradicardia transitoria, mentre altri autori sostengono che anche la miscela bupivacaina + lidocaina, senza l'aggiunta di adrenalina può portare alle stesse alterazioni elettrocardiografiche, per cui la stretta osservazione del tracciato e.c.g. durante l'iniezione lenta e frazionata dell'anestetico locale può svelare precocemente l'intossicazione acuta da anestetici locali anche nel bambino in anestesia (12,13).

In ogni caso l'intossicazione da anestetici locali nel bambino spesso viene riconosciuta in ritardo, sia perché l'anestesia generale ne maschera la fase prodromica e i segni neurologici, sia perché nel bambino piccolo i segni prodromici sono assenti o aspecifici (irritabilità) e il quadro clinico può esordire da subito con rigidità muscolare, convulsioni, apnea, ipotensione, aritmie (ipo o ipercinetiche), midriasi.

La terapia di queste complicanze prevede la somministrazione di O₂ e l'assistenza respiratoria, se occorre, il trattamento delle convulsioni (pentothal), il sostegno del circolo con atropina e/o adrenalina ed eventualmente massaggio cardiaco. La prevenzione dell'ipossia e dell'acidosi è fondamentale per un efficace trattamento dell'intossicazione da anestetici locali. Il trattamento della tachicardia e della fibrillazione ventricolare può essere fatto con defibrillatore (3-6 joule/Kg), con bretilio (5 mg/Kg), clonidina (10 mcg/Kg in bolo + 5 mcg/Kg/h), fenitoina (5 mg/Kg ev lenta) o amrinone (14). Anche la metaemoglobinemia può essere una complicanza del sovradosaggio di alcuni anestetici locali: prilocaina, benzocaina e più raramente lidocaina. Quando la metaemoglobina supera il 20-30% dell'emoglobina totale compare cianosi; valori superiori al 70% sono incompatibili con la vita. Il farmaco di scelta in questi casi è il blu di metilene (1-5 mg/Kg).

Errori di tecnica.

Alcune complicanze come le lesioni di organi, le lesioni nervose, le infezioni possono essere causate da un'esecuzione scorretta di un blocco loco-regionale sia nell'adulto che nel bambino e non presentano caratteristiche peculiari in questi ultimi. Tratteremo quindi solo quelle complicanze che nel bambino hanno un significato particolare, sia per il modo in cui si presentano sia per le cause che le determinano.

Anestesia spinale totale.

Può essere conseguente ad un'anestesia spinale in caso di somministrazione di una quantità eccessiva di anestetico locale, oppure può verificarsi durante l'esecuzione di un blocco peridurale (single shot o continuo) se l'anestetico locale è iniettato accidentalmente nello spazio subaracnoideo.

Nel neonato e nel lattante anche l'esecuzione di un blocco caudale può portare a questa complicanza, perché il sacco durale può prolungarsi fino a S3-S4 e può quindi essere perforato inavvertitamente da un ago o da un catetere introdotti a livello dello iato sacrale. Va ricordato poi che il sacro presenta anomalie anatomiche nel 10% della popolazione e una malposizione del sacco durale è sempre possibile.

Il quadro clinico della spinale totale si manifesta dopo 1-2 minuti dall'iniezione dell'anestetico locale ed esordisce in genere con alterazioni dei diametri pupillari (anisocoria, anisociglia) a cui fanno rapidamente seguito apnea, coma, ipotensione, bradicardia, midriasi. La depressione cardiocircolatoria è meno grave che nell'adulto e a volte si risolve con la sola somministrazione di atropina (15). E' importante invece riconoscere precocemente la complicanza e prepararsi ad intubare e ventilare in ossigeno puro il paziente; può essere utile la somministrazione di inotropi e cristalloidi per il sostegno del circolo. Generalmente dopo 1-2 ore l'attività respiratoria si ristabilisce e così anche il tono simpatico, il paziente può essere estubato e l'incidente si risolve in modo benigno. Secondo alcuni autori non vi è motivo di sospendere l'intervento chirurgico visto che l'anestesia spinale totale garantisce incoscienza, analgesia e rilasciamento muscolare completo.

Anestesia sottodurale.

E' una complicanza molto rara dei blocchi centrali e si verifica quando l'anestetico locale è inavvertitamente iniettato nello spazio virtuale tra dura madre e aracnoide. Non c'è nessuna possibilità di prevenirla, ma fortunatamente non è

un incidente grave. Si ha un blocco molto esteso e quasi esclusivamente sensitivo, che si instaura molto lentamente (20 minuti) e scompare rapidamente (1 ora). Il tono muscolare e simpatico sono di solito conservati ma il blocco sensitivo può raggiungere i nervi cranici (16). L'incidenza di questa complicanza è forse in aumento e a volte può essere associata all'uso di aghi di Sprotte e Whitacre (14).

Embolia gassosa durante identificazione dello spazio epidurale.

Nel bambino la ricerca dello spazio epidurale mediante la tecnica della perdita di resistenza (l.o.r.t.) è più precisa utilizzando l'aria anziché la soluzione fisiologica (17) e pertanto l'aria è il mezzo più utilizzato dagli anestesisti pediatrici per questo scopo. La soluzione fisiologica oltre ad offrire una minore sensibilità, può diluire in modo imprecisato l'anestetico locale impiegato per il blocco, dato che nel bambino piccolo si lavora con volumi minimi; può rendere più difficile il riconoscimento di una puntura durale accidentale e può rendere più facile lo scambio di siringhe e quindi l'iniezione del farmaco sbagliato (18).

Alcuni case reports hanno posto il sospetto che l'aria iniettata nello spazio epidurale possa essere responsabile di embolie gassose. Nei casi descritti, durante l'esecuzione di un blocco peridurale si è assistito ad un rapido deterioramento delle funzioni cardio-respiratorie dei bambini, simultaneo all'iniezione forzata dell'aria nello spazio epidurale (19,20). Fortunatamente dopo alcune manovre rianimative gli episodi si sono risolti senza sequele, ma in bambini cardiopatici con shunt dx-sx questa complicanza può essere particolarmente grave. Va ricordato in merito che il forame ovale è pervio nel 50% dei bambini sotto i 5 anni di età e può aprirsi in modo intermittente, durante il pianto, nel 50% dei neonati, consentendo una comunicazione tra i due atri con ovvie implicazioni cliniche in corso di embolia gassosa.

La pressione subatmosferica dello spazio epidurale, l'uso di aghi troppo grossi e soprattutto l'iniezione di eccessive quantità di aria ad alta pressione possono essere fattori predisponenti l'embolia gassosa, che resta in ogni caso un evento estremamente raro (21). Nei casi riportati in effetti sono state iniettate eccessive quantità di aria (0.2-0.4 ml/Kg) ad alta velocità.

Nonostante queste complicanze descritte molti autori continuano ad utilizzare l'aria per la ricerca dello spazio peridurale, con l'avvertenza di iniettarne la minima quantità possibile (meno di 1 ml), cercando anche di ri-aspirarla appena individuato lo spazio epidurale (22). Altri anestesisti preferiscono utilizzare la soluzione fisiologica o un misto aria-soluzione fisiologica (quest'ultima interposta tra aria e ago) (21), oppure la CO₂, che grazie alla sua altissima solubilità non entra in gioco nei fenomeni embolici (17).

Lesioni neurologiche.

Danni neurologici possono verificarsi per cause chimiche, fisiche, ischemiche, da sole o in combinazione tra loro. Come accennato precedentemente lesioni radicolari con esiti transitori o permanenti sono descritte sia nell'adulto che nel bambino, ma nella letteratura pediatrica sono estremamente rare (23).

La cefalea da puntura durale è una complicanza che si riscontra anche in età pediatrica; nonostante non se ne conosca la reale incidenza, questa è generalmente ritenuta più bassa che nell'adulto (14).

Con un lavoro già citato e apparso nel 1995 su *Paediatric Anaesthesia*, Flandin-Bléty e Barrier hanno gettato lo scompiglio tra gli anestesisti pediatrici di tutto il mondo (1). Revisionando una casistica di 24.005 a.l.r., gli autori descrivono 5 incidenti gravi che hanno provocato la morte (3 casi) o deficit neurologici permanenti (tetraplegia o paraplegia). Gli incidenti descritti hanno delle caratteristiche comuni: tutti i bambini hanno meno di 11 settimane, 4 su 5 sono di colore, tutti sono sottoposti ad anestesia peridurale lombare (in un caso anche ad anestesia caudale), in 3 casi si descrivono tentativi traumatici e ripetuti, i segni clinici compaiono entro 48h e si riferiscono tutti a lesioni del sistema nervoso centrale (del midollo spinale in 4 casi, dell'encefalo in un caso) probabilmente su base ischemica (immagini iperdense alla R.M.N. tra la 6^a e la 12^a giornata).

Le ipotesi fisiopatologiche proposte dagli autori sono diverse e forse più di una è chiamata in causa nei singoli casi. L'embolia gassosa midollare e cerebrale (in 4 casi lo spazio peridurale è stato ricercato con la tecnica del *mandrino aereo*); l'ischemia spinale provocata dall'adrenalina contenuta nelle soluzioni anestetiche (in 3 casi si sono usati anestetici locali addizionati di adrenalina 1:200.000); la neurotossicità intrinseca di alcuni anestetici locali, da sole o in

associazione con una tecnica traumatica, sono le spiegazioni più plausibili, anche se una risposta certa manca nelle conclusioni degli autori. Non bisogna dimenticare che queste complicanze possono essere legate anche all'anestesia generale e all'instabilità emodinamica che questa può comportare, soprattutto quando si usano anestetici alogenati ad alte dosi.

Incidenti legati all'uso di cateteri

Anche in questo caso le complicanze che possono presentarsi nel bambino sono sovrapponibili a quelle dell'adulto e sono tanto più frequenti quanto più sottile è il catetere e quanto più a lungo è lasciato in sede (16). Nel trattamento del dolore postoperatorio si ritiene che il rapporto rischi-benefici di un catetere peridurale diventi sfavorevole dopo 48-72 ore (16).

Nel bambino gli incidenti associati all'uso di cateteri peridurali e riportati in letteratura sono: malfunzionamento della pompa da infusione con somministrazione di dosi eccessive di anestetico locale, scambio di siringhe con iniezione del farmaco sbagliato (2), convulsioni, bradicardia e ipotensione da sovradosaggio di anestetici locali (8,24,25).

Incidenti legati agli oppiacei intratecali.

Nausea, vomito, ritenzione urinaria, prurito e depressione respiratoria sono le classiche complicanze legate all'uso dei narcotici per via spinale o peridurale.

La comparsa della depressione respiratoria dopo iniezione epidurale di morfina ha andamento bifasico: una prima fase è legata al riassorbimento sistemico del farmaco e generalmente è di scarsa rilevanza clinica, una seconda fase è dovuta alla diffusione liquorale craniale del narcotico e si esplica al massimo livello tra la 3° e la 6° ora, persistendo però fino alla 22° ora (26).

Sonnolenza, prurito, bradipnea sono segni clinici premonitori dell'insufficienza respiratoria che si instaura sempre in modo graduale. I lattanti ed i neonati sono particolarmente a rischio per questa complicanza e questo implica che debbano essere monitorizzati in terapia intensiva dopo aver ricevuto morfina per via spinale o peridurale (4).

Il rischio di depressione respiratoria è aumentato dalla concomitante somministrazione di oppiacei per via sistemica; mentre è minore con i narcotici più liposolubili come il fentanyl, il sufentanyl, la dietilmorfina (eroina), che hanno minore tendenza a migrare rostralmente dopo la loro somministrazione nello spazio peridurale (4).

L'evoluzione lenta e progressiva della depressione respiratoria da narcotici epidurali, nel bambino più grande consente di adottare solo un monitoraggio clinico periodico di frequenza respiratoria e stato di coscienza (anche SaO₂, se possibile). Questo atteggiamento va però attuato in reparti collaudati, con personale paramedico addestrato alla gestione di questi pazienti e pronto alla somministrazione di naloxone (0.01 mg/Kg, già prescritto dall'anestesista).

Come limitare gli incidenti in a.l.r.

Gli incidenti provocati dall'a.l.r. nei bambini sono piuttosto rari ma possono gravare pesantemente sui pazienti e sugli anestesisti che vi sono stati coinvolti. Come per l'adulto è importante quindi un'attenta selezione dei pazienti e della tecnica anestesiológica, così da ottimizzare sempre il rapporto rischi/benefici delle scelte adottate.

Poiché parte degli incidenti descritti in letteratura è legata all'uso di materiale improprio, è opportuno che chiunque si cimenti con l'a.l.r. nel bambino sia dotato, oltre che delle conoscenze specifiche della materia, anche di materiale adeguato (2).

Una tecnica traumatica e soprattutto tentativi ripetuti sono altre importanti cause di complicanze in a.l.r., per cui tutte le manovre anestesiológicas vanno eseguite con massima cura, desistendo e cambiando tecnica anestesiológica dopo 2-3 tentativi falliti (27).

Qualsiasi procedura che faccia sospettare di aver provocato un danno neurologico va immediatamente abbandonata e il paziente va sorvegliato e indagato precocemente allo scopo di intraprendere quanto prima misure terapeutiche adeguate (27).

Il rispetto delle dosi di anestetico locale tollerabili dal paziente deve essere rigoroso e a tale scopo si ricorda che il bambino non necessita di anestetici locali ad alte concentrazioni (4).

L'iniezione degli anestetici locali non deve prescindere dalle regole di sicurezza (aspirazione prima e durante l'iniezione, controllo dei parametri vitali e del tracciato e.c.g., tempi lunghi di iniezione, assenza di qualsiasi resistenza all'iniezione).

L'uso di cateteri può aumentare l'incidenza di complicanze (2,8,16,24,25) per cui questa scelta terapeutica va valutata attentamente considerando anche che l'aggiunta di altri farmaci (morfinici, clonidina, ketamina) alle soluzioni anestetico-locali può prolungare di parecchie ore l'analgia postoperatoria senza ricorrere al posizionamento di un catetere (4). I pazienti ai quali sono stati somministrati narcotici per via peridurale devono essere monitorizzati per 24 ore in T.I. (neonati e lattanti), o controllati clinicamente in reparto per lo stesso tempo (bambini), in quanto sono esposti al rischio (molto basso) di depressione respiratoria tardiva. A questi stessi pazienti è opportuno non somministrare contemporaneamente narcotici per via sistemica (4).

L'impiego dell'aria per la ricerca dello spazio peridurale con la tecnica della perdita di resistenza deve essere prudente e deve limitarsi a minime quantità (< 1ml), soprattutto nei neonati (22).

I blocchi periferici portano ad un minor numero di complicanze rispetto ai blocchi centrali, per cui andrebbero sempre preferiti qualora ce ne fosse l'indicazione (2).

Bibliografia 1. Flandin-Bléty C., Barrier G. *Accidents following extradural analgesia in children. The results of a retrospective study.* *Paed Anaesth* 1995, 5: 41-46. 2. Giaufre E., Dalens B., Gombert A. *Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the french-language society of pediatric anesthesiologists.* *Anesth Analg* 1996, 83: 904-912. 3. Gunter J. *Caudal anesthesia in children: a survey.* *Anesthesiology* 1991, 75: A936. 4. Murat I. *Farmacologia. Anestetici locali.* In: Dalens B. *Anestesia loco-regionale dalla nascita all'età adulta.* 1995 pag.69-107. Fogliazza ed. 5. Mazoit J.X., Denson D.D., Samii K. *Pharmacokinetics of bupivacaine following caudal anesthesia in infants.* *Anesthesiology* 1988, 68: 387-391. 6. Burney R.G., Di Fazio C.A., Foster J.A. *Effects of pH on protein binding of lidocaine.* *Anesth Analg* 1978, 57: 478-480. 7. Scott D.B. *Evaluation of clinical tolerance of local anesthetic agents.* *Br J Anaesth* 1975, 47: 328-333. 8. Mc Ilvaine W.B., Knox R.F., Fennessey P.V., Goldstein N. *Continuous infusion of bupivacaine via intrapleural catheter for analgesia after thoracotomy in children.* *Anesthesiology* 1988, 69: 261-264. 9. Larsson B.A., Olsson G.L., Lonnqvist P.A. *Plasma concentrations of bupivacaine in young infants after continuous epidural infusion.* *Paed Anaesth* 1994, 4:159-162. 10. Desparmet J., Mateo J., Ecoffey C., Mazoit X. *Efficacy of an epidural test dose in children anesthetized with halothane.* *Anesthesiology* 1990, 72: 249-251. 11. Perillo M., Sethna N.F., Berde C.B. *Intravenous isoproterenol as a marker for epidural test dosing in children.* *Anesth Analg* 1993, 76:178-181. 12. Freid E.B., Bailey A.G., Valley R.D. *Electrocardiographic and hemodynamic changes associated with unintentional intravascular injection of bupivacaine with epinephrine in infants.* *Anesthesiology* 1993, 79:394-398. 13. Tanaka M., Nitta R., Nishikawa T. *Increase T-wave amplitude after accidental intravascular injection of lidocaine plus bupivacaine without epinephrine in sevoflurane anesthetized child.* *Anesth Analg* 2001; 92:915-917. 14. Dalens B. *Pediatric regional anesthesia: complications and their management.* *Techniques in regional anesthesia and pain management* 1999, 3 (3):138-145. 15. Desparmet J.F. *Total spinal anesthesia after caudal anesthesia in an infant.* *Anesth Analg* 1990, 70: 665-667. 16. Dalens B. *Anestesia epidurale lombare.* In: Dalens B. *Anestesia loco-regionale dalla nascita all'età adulta.* 1995 p. 239-284. Fogliazza ed. 17. Dalens B., Chrysostome Y. *Intervertebral epidural anaesthesia in pediatric surgery: success rate and adverse effects in 650 consecutive procedures.* *Paed Anaesth* 1991, 1: 107-117. 18. Cay D.L. *Accidental epidural thiopentone.* *Anaesth Intens Care* 1984, 12: 61-63. 19. Schwartz N., Eisenkraft J.B. *Probable venous air embolism during epidural placement in an infant.* *Anesth Analg* 1993, 76: 1136-1138. 20. Guinard J.P., Borboen M. *Probable venous air embolism during caudal anesthesia in a child.* *Anesth Analg* 1993, 76: 1134-1135. 21. Sethna N.F., Berde C.B. *Venous air embolism during identification of the epidural space in children.* *Anesth Analg* 1993, 76: 925-927. 22. Busoni P., Messeri A. *Loss of resistance technique to air for identifying the epidural space in infants and children. Use an appropriate technique!* *Paed Anaesth* 1995, 5: 396-399 (letter). 23. Ecoffey C., Samii K. *Complication neurologique après anesthésie péridurale chez un garçon de 15 ans.* *Ann Franc Anesth Rian* 1990, 9: 398-400. 24. Berde C. *Bupivacaine toxicity secondary to continuous caudal epidural infusion in children.* *Anesth Analg* 1993, 77: 1305-1306. 25. Agarwal R., Gutlove D.P., Lockhart C.H. *Seizures occurring in patients receiving continuous infusion of bupivacaine.* *Anesth Analg* 1992, 75: 284-286. 26. Attia J., Ecoffey C., Sandouk P., Gross J.B., Samii K. *Epidural morphine in children: pharmacokinetics and CO2 sensitivity.* *Anesthesiology* 1986, 65: 590-594. 27. Goldman L.J. *Complications in regional anaesthesia.* *Paed Anaesth* 1995 ; 5 :3-9.

METODOLOGIE DI TRATTAMENTO DEL DOLORE ACUTO E CRONICO NON ONCOLOGICO

M. Astuto**, N. Zadra#, A. Messeri*.

**Istituto di Anestesia e Rianimazione, Università di Catania - #Istituto di Anestesia e Rianimazione, Università di Padova

*Servizio di terapia del Dolore, Ospedale Meyer di Firenze

Premessa

Il dolore rappresenta il più temuto sintomo di malattia e, pur essendo l'esperienza più traumatizzante vissuta dal bambino durante il ricovero ospedaliero, la sua valutazione ed il suo trattamento è stato a lungo ignorato ed anche negato. Solo recentemente il trattamento antalgico in pediatria e la sua prevenzione è diventata parte integrante della gestione standard dell'assistenza del piccolo malato.

Basti pensare che nel 1968 Swafford ed Allen dichiaravano che *"I pazienti pediatrici raramente hanno bisogno di farmaci per il sollievo del dolore, poiché essi tollerano bene le situazioni di disagio. Il bambino, infatti, è in grado di dire che non si sente bene o che sta scomodo o che vuole i genitori, ma non è capace di avvertire e manifestare le esperienze dolorose."* [1] Successivamente, nel 1987 [2], è stato dimostrato che la densità dei recettori del dolore nei bambini è simile a quella degli adulti. La connessione di questi recettori al sistema nervoso centrale è completa già intorno alla 30ª settimana di gestazione e lo stimolo doloroso può viaggiare sia in fibre nervose non mielinizzate, che in fibre sottili mielinizzate. I neurotrasmettitori implicati nella trasmissione del dolore sono presenti durante la vita fetale. In conclusione le vie della trasmissione del dolore sono presenti alla nascita, ma alcune componenti di queste vie continuano a svilupparsi dopo la nascita [2].

La più approfondita conoscenza della neurofisiologia del dolore e le conseguenze di un inadeguato trattamento, quali il ritardo della guarigione e variazioni comportamentali che possono insorgere anche a distanza di anni hanno indotto a ricercare nuove tecniche di analgesia.

Contemporaneamente si è sentita la necessità di costituire "pain services" pediatriche e sviluppare nuovi protocolli di trattamento e monitoraggio[3].

Dolore postoperatorio

E' ormai largamente accettato anche in ambito pediatrico un approccio multimodale utilizzando tecniche di anestesia locoregionale in associazione agli oppioidi, agli antinfiammatori non steroidei o al paracetamolo.

Anestesia locoregionale

L'aumentata diffusione delle tecniche di anestesia locoregionale in ambito pediatrico la si deve alla migliorata conoscenza dell'anatomia, degli anestetici locali ed alla nuova sicurezza nel loro uso. In particolare c'è un aumentato interesse intorno ai blocchi periferici usando tecniche sia a "single shot" sia ad infusione continua.

Dolore da procedure

Le malattie croniche implicano un percorso terapeutico a lungo termine con procedure di indagine diagnostica e di trattamento spesso dolorose ed invasive. Mettere il bambino in condizioni tali da limitare gli effetti traumatici di queste procedure costituisce una componente fondamentale del piano terapeutico che intende prendersi cura del bambino in modo sempre più olistico. E' documentato come le procedure invasive siano vissute dai bambini come eventi assolutamente traumatici e dolorosi. Sebbene il dolore legato alle procedure rappresenti esperienza di breve durata, a questo si accompagna un intenso grado di paura e di ansietà. Ad esempio, alcuni ricercatori si sono resi conto che le aspirazioni di midollo osseo, biopsie e punture lombari sono percepite come estremamente dolorose dai bambini malati di cancro.

Per il trattamento del dolore da procedure in pediatria è opportuno seguire alcuni principi di base schematizzati di seguito:

1. Preparare il bambino e i genitori con interventi specifici.
2. Assicurare il massimo trattamento del dolore e dell'ansia da prima procedura in modo da ridurre l'insorgere dei sintomi da ansia anticipatoria.
3. Assicurare un'adeguata conoscenza del comportamento e dei trattamenti farmacologici del dolore acuto e dell'ansia da parte del personale sanitario addetto alle procedure.
4. Utilizzare un appropriato monitoraggio e l'attrezzatura di rianimazione nella stanza dove si esegue la procedura, quando viene eseguita la sedazione.
5. Assicurarsi che vi sia una buona abilità manuale in coloro che eseguono le procedure pediatriche.
6. Effettuare una valutazione dei comportamenti del bambino per stimare l'efficacia del trattamento del dolore e dell'ansia.
7. Ricreare un ambiente più piacevole possibile nel luogo addetto ai trattamenti.

Le tecniche usate per il controllo del dolore da procedura sono principalmente di tipo farmacologico e non farmacologico. Per ogni bambino è necessario personalizzare il trattamento, trovare cioè la tecnica migliore per il controllo del dolore, a seconda dei suoi bisogni e delle caratteristiche personali.

Parte essenziale del trattamento del dolore è la misurazione del dolore stesso, attraverso specifici strumenti adeguati a seconda dell'età del bambino. Accanto alla misura del dolore è opportuno anche effettuare la misura della sedazione per verificare l'efficacia del metodo usato per il controllo del dolore e monitorare i possibili effetti collaterali.

Conclusioni

Nuovi e numerosi metodi sono in possesso degli anestesisti per il trattamento del dolore in età pediatrica. E' ormai largamente accettato da tutti gli anestesisti pediatri un approccio multimodale per il trattamento del dolore: associando tecniche di anestesia locale con l'uso di oppioidi, farmaci antinfiammatori non steroidei e paracetamolo. L'anestesia locale è comunemente usata nel trattamento del dolore intraoperatorio e nell'immediato postoperatorio in associazione alla somministrazione di farmaci sistemici somministrati nei giusti dosaggi e con opportuni sistemi di somministrazione. Particolare importanza rivestono ormai le tecniche non farmacologiche sia per il trattamento del dolore da procedure che per quello postoperatorio.

Bibliografia. 1. Swafford IL, Allen D. (1968) *Pain relief in the pediatric patient. Med Clin North Am* 52, 131-136. 2. Anand KJ, Phil D, Mickey PR. (1987) *Pain and its effects in neonate and fetus. N. Engl J. Med* 317, 1321-1329. 3. De Lima J, Lloyd-Thomas AR, Howard RE, et al. *Anesthetists perception of and prescribing for infant and neonatal pain. British Medical Journal* 1996; 313: 787. 4. Gruppo di studio S.A.R.N.ePI. *Suggerimenti per il controllo del dolore postoperatorio 1ª edizione 2000*

LE CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPIES (CRRT) NELLA IRA

Salvatore Pintus

Unità per Trattamento Acuti S.C. di Nefrologia e Dialisi – Sassari

Lo sviluppo tecnologico che ha interessato la medicina negli ultimi decenni ha coinvolto in modo particolare la nefrologia nell'ambito della terapia dialitica con rene artificiale.

Appena trent'anni fa esistevano prototipi di rene artificiale e i filtri venivano assemblati dagli stessi medici al momento della dialisi.

Oggi ci sono reni artificiali molto sofisticati e dializzatori (comunemente denominati filtri) disponibile, a diversa conformazione, di varia superficie dializzante, con diverse membrane cellulose o sintetiche, di diverso spessore e permeabilità idraulica, nonché di diversa compatibilità con il sangue con cui vengono a contatto.

Il ricorso alla terapia dialitica sostitutiva coincide con il fallimento della terapia conservativa nel caso dei pazienti con IR cronica, nel caso della Insufficienza Renale Acuta avviene quando le comuni terapie mediche (infusionali, diuretiche farmacologiche) non portano alla risoluzione della oligoanuria improvvisa.

Negli ultimi tempi è aumentato l'interesse verso tre aspetti fondamentali del trattamento dialitico:

Durata - Adeguatezza - Biocompatibilità

L'aspetto della adeguatezza è da sempre controverso e spesso viene considerato dal punto di vista soggettivo, al di fuori di una semplice dichiarazione di intenti non esistono parametri misurabili e riproducibili universalmente accettati per definire con sicurezza quali debbano essere le caratteristiche di un trattamento adeguato.

La prima CRRT risale a Scribner (1960) ed era indirizzata soprattutto come SCUF. Nel 1977 si iniziò con la CAVH. Dal 1979 compariva la CVVH per passare negli anni successivi alla CVVHD e alla CVVHDF. Le modalità operative utilizzate possono essere: A) Diffusione: in un sistema a due compartimenti (sangue / sol. dialitica) separati da una membrana semipermeabile, se il soluto presente è diffusibile, è possibile il passaggio attraverso la membrana, da concentrazione maggiore a concentrazione minore, in un senso o nell'altro (sangue → liquido di dialisi oppure liquido di dialisi → sangue). B) Convezione: rappresenta la migliore imitazione della funzione glomerulare renale, l'allontanamento dei soluti avviene fino al cut-off della membrana, esattamente come avviene in fisiologia. La funzione tubulare viene mimata in parte attraverso la reinfusione, che compensa qualitativamente e quantitativamente la sottrazione di acqua plasmatica. Il liquido di sostituzione è costituito da una soluzione contenente Na-K-Cl, ioni bivalenti e tamponi in concentrazioni variabili, comunque vicine a quelle fisiologiche e aggiustate in relazione alla situazione del paziente.

Nella IRA vengono privilegiate la CVVH e la CVVHDF.

La CVVH sfrutta al massimo la modalità convettiva di depurazione del sangue, quando l'UF rende conto di tutta la depurazione dei soluti. Accompagnano la procedura la pre e la post diluizione con liquidi sterili a composizione controllata. Rappresenta la migliore imitazione della funzione glomerulare renale. Rivestono grande importanza la quantità e la composizione del liquido infuso. La metodica presenta una grande tolleranza cardiovascolare la cui spiegazione rimane ancora oggi poco chiara. Sarebbero in gioco 1) La stabilità osmolare 2) L'aumento delle resistenze periferiche 3) La riduzione della attività vasodilatatrice della PGE₁ e prostaciclina.

La CVVHDF è la tecnica mista dove convivono i due principi, quello convettivo e quello diffusivo insieme. Questo significa che l'efficienza del trasferimento convettivo di un soluto diffusivo è tanto più bassa quanto più alta è quella del trasferimento contemporaneo dello stesso soluto per diffusione. Con tale tecnica la rimozione dei soluti a diverso peso molecolare può essere modulata selettivamente, privilegiando la diffusione (attraverso l'incremento del Q_b) o la convezione (attraverso l'incremento del Q_{uf}).

La SCUF (continua e lenta ultrafiltrazione) non viene presa in considerazione nella IRA per la scarsa capacità depurativa della tecnica.

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO EMODEPURATIVO CONTINUO IN TERAPIA INTENSIVA/RIANIMAZIONE

Guglielmo Padua

Responsabile Unità Operativa di Cardioanestesia e Terapia Intensiva - Ospedale Civile SS. Annunziata -ASL. 1- Sassari

Introduzione

Le CRRT (Continuous Renal Replacement Therapies) sono procedimenti di sostituzione renale con effetto emodepurativo, divenute di grande interesse clinico in questi ultimi vent'anni, supporto fondamentale per il trattamento dell' insufficienza renale acuta (IRA) e di altre patologie concomitanti non renali dei pazienti critici ricoverati in Terapia Intensiva. Tali tecniche depurative dopo l'esperienze di Kramer negli anni '70 hanno sempre più trovato applicazione clinica nei reparti intensivi e per il miglioramento tecnologico e per la semplicità procedurale e per il vantaggio della continuità terapeutica.

Le CRRT comprendono oltre la CAVH e la CVVH (emofiltrazione arterovenosa continua e venovenosa continua), anche la CAVHD e la CVVHD (emodiafiltrazione arterovenosa e venovenosa continue).

Principi e meccanismi fisico-chimici

A differenza dell'emodialisi, il cui principio depurativo è fondato sulla diffusione, l'emofiltrazione basa il suo principio depurativo sulla convezione. Questa genera uno spostamento di soluti da un settore ove la pressione è più elevata verso un altro dove essa è più bassa. Il gradiente di pressione di membrana (TMP) tra compartimento del sangue e quello dell'Ultrafiltrato (uf) determina la filtrazione della quota idrica ematica attraverso la membrana (M) altamente permeabile del filtro. Il trasferimento di questa quota idrica porta con sé piccole e grandi molecole lungo la membrana con effetto emodepurativo. La quantità di filtrato (Q.uf) è in dipendenza di vari fattori: $Q.uf = C(H_2O) \times S \times TMP$, dove $C(H_2O)$ coefficiente di permeabilità all'acqua della M, S superficie della M, TMP (pressione di membrana = risultante tra P. idrostatica e Oncotica ai due lati di M).

Una caratteristica interessante dell'emofiltrazione, che è presupposto basilare per l'utilizzo di tale tecnica nelle sepsi, è la capacità di rimuovere dal compartimento ematico molecole di medie dimensioni (2000 - 30000 Da), altrimenti non dializzabili per una scarsa concentrazione ematica.

Indicazioni delle CRRT

Le caratteristiche fisico-chimiche e le osservazioni emerse dall'esperienza clinica ci suggeriscono varie indicazioni al trattamento depurativo continuo, sottolineando che esse non sono ancora del tutto definite.

Le indicazioni classiche comprendono la Insufficienza renale acuta accompagnata da instabilità emodinamica, severo sovraccarico di liquidi, edema cerebrale, ipercatabolismo.

I pazienti critici con IRA, Sepsis o SIRS di una Terapia Intensiva costantemente instabili dal punto di vista cardiovascolare, sia per causa primaria cardiaca, sia per un'insufficienza cardiaca e vascolare indotta da sepsi o da altre sindromi infiammatorie, che mal sopporterebbero la classica emodialisi intermittente, sono candidati alle tecniche di CRRT. Durante la CRRT, infatti, il volume è ridotto per ultrafiltrazione in maniera lenta, permettendo l'equilibrio fra i compartimenti ed evitando la rapida riduzione di volume che genererebbe ipovolemia, evitando che la rapida rimozione di soluti porti ad una riduzione dell'osmolarità extracellulare in relazione con quella intracellulare. La CRRT attua una lenta ed isotonica rimozione dei fluidi con ottima tolleranza emodinamica in pazienti con ipotensione o sovraccarico idrico (1).

L'IRA con edema cerebrale è un evento per squilibrio dialitico prodotto dall'aumento dell'acqua cerebrale secondario alla caduta dell'osmolarità plasmatica e aumento della osmolarità cerebrale con acidosi. Ronco e Bellomo descrivono un notevole aumento dell'acqua cerebrale per l'emodialisi intermittente che non capita con l'emofiltrazione. L'aumento della pressione intracranica è stato accertato succedere durante l'emodialisi intermittente nei pazienti con danno cerebrale, ischemia, trauma, emorragia o sottoposti a chirurgia specifica. La CRRT produce una modificazione graduale dell'osmolarità, prevenendo lo squilibrio dialitico.

Inoltre, è evidente che la stabilità emodinamica che genera, contribuisce a mantenere la perfusione cerebrale (2).

IRA con ipercatabolismo: lo stato ipercatabolico richiede efficiente rimozione di prodotti nitrogenati. La CRRT permette rimozione continua senza fluttuazione dei soluti. L'aumento della quantità di ultrafiltrato nella terapia convettiva mediante uso di CVVH permette di aumentare la clearance ed eventualmente l'uso di soluzione dialitica (CVVHD) che permette clearance da 20 a 50 ml/m con buon controllo metabolico (3).

Indicazioni non renali: Sepsi e altri stati infiammatori (MODS - ARDS).

La CRRT in assenza di IRA può essere una indicazione ancora discutibile. Gli studi attuali non sono concludenti. La rimozione di mediatori dell'infiammazione come frazioni del complemento attivato, metaboliti dell'acido arachidonico, le chinine, il fattore attivante le piastrine, le citochine, le proteasi ed altre non ancora ben identificate.

Nell'ARDS è stata vista una riduzione più pronunciata dell'acqua extravascolare polmonare negli animali ultrafiltrati rispetto a quelli trattati con furosemide.

Un nesso tra mortalità dei pazienti settici e tasso di citokine circolanti è ormai consolidato, non è invece indubitabile che la rimozione di tali sostanze conduca inevitabilmente ad un calo della percentuale di mortalità.

Non è del tutto improbabile che altre molecole ancora ignote partecipino ad alimentare il corso della sepsi, giustificando così la vasta mortalità di questa sindrome, nonostante i più sofisticati e moderni sostegni tecnologici sostitutivi di tipo ventilatorio, emodinamico e depurativo fino ad oggi attuati (4).

Nel by-pass cardiopolmonare la CRRT è utile per rimuovere l'eccesso di fluidi ed i mediatori dell'infiammazione (5).

Nella sindrome da schiacciamento è utile la rimozione mediante l'emofiltrazione della mioglobina circolante che ha un peso molecolare di 17.000 Da in combinazione con l'alcalinizzazione.

La riduzione dei lattati nell'acidosi lattica sotto CRRT, sembrerebbe più legata al miglioramento dello stato metabolico ed acido-base per aumento del metabolismo dei lattati, che non per azione diretta dell'emofiltrazione (6).

Membrane del filtro. Quelle fundamentalmente impiegate con le metodiche continue sono di tipo sintetico, particolarmente in polisulfone o in poliammide e, insieme a quelle di cellulosa modificata (hemophan), sono ritenute maggiormente biocompatibili, con effetto di maggiore clearance di sostanze ad azione vasoattiva o proinfiammatoria che prolungano l'ischemia e che al contrario le membrane bioincompatibili provochino una mortalità più severa nei pazienti critici o peggiorino il recupero della funzione renale. Quanto detto è ben lungi dall'essere stato dimostrato (7).

Anticoagulazione può invece essere un problema per determinati pazienti. La quantità di eparina/ora dipende da fattori legati al paziente ed alla sua patologia, ma anche dalla necessità di garantire un trattamento prolungato. La velocità dell'eparina va regolata, non al raggiungimento di valori coagulativi rigidi, ma in relazione all'assetto coagulativo del paziente e all'ovvio bisogno di evitare la formazione di coaguli nel circuito extracorporeo. Dosi: bolo di 10-50 UI/Kg, infusione continua 5-20 UI/Kg/h e PTT ogni 3h. Accorgimenti: infondere il liquido di reinfusione in prediluizione.

Esperienze: il nostro gruppo negli ultimi tre anni ha trattato con metodica di CRRT 18 pazienti con diverse patologie: 2 ARDS, 6 IRA postcardiologiche di cui 3 associate a sepsi, 8 durante CEC, 2 edemi polmonari preintervento per sostituzione mitralica.

Bibliografia. 1. Schetz M.: *Classical and alternative indications for continuous renal replacement therapy. Kidney Int., Vol. 53, Suppl. 66(1998), pp. S-129-132.* 2. Ronco C, Bellomo R: *Adequacy of renal replacement therapy, in Acute Renal Failure in the Critically Ill. Update in Intensive Care and Emergency Medicine (vol 20), edited by Bellomo R, Ronco C, Berlin, Springer Verlag, 1995, pp. 364-384.* 3. Clark WR, Mueller BA, Alaka KJ: *A comparison of metabolic control by continuous and intermittent therapies in acute renal failure. J Am Soc Nephrol 4:1413-1420. 1994* 4. Schetz M: *Evidence-based analysis of the use of hemofiltration in sepsis and MODS. Curr Opin Crit Care 3:434-441, 1997* 5. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P: *High volume, zero balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. Anesthesiology 85:965-976, 1996* 6. Levraut J, Ciebiera JP, Jambou P: *Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. Crit Care Med 25:58-62, 1997* 7. Jorres A, Gahl GM, Dobis C: *Haemodialysis membrane biocompatibility and mortality of patients with dialysis dependent acute renal failure: a prospective randomised multicentre trial. Lancet 1999;1337-1341.*

ANTICOAGULANTI PER LE METODICHE DI DEPURAZIONE EXTRARENALE

Enrico Fiaccadori

Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione

Università degli Studi di Parma

L'IRA è evento frequente soprattutto nei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva, nei quali riconosce una patogenesi più spesso multifattoriale (1).

La prognosi del paziente con IRA rimane tutt'oggi estremamente sfavorevole: nonostante gli indubbi progressi terapeutici e l'estrema sofisticazione dei sistemi di monitoraggio emodinamico e respiratorio, la letteratura documenta percentuali di sopravvivenza inferiori al 30% per alcune casistiche di pazienti in terapia intensiva (2). Le casistiche attuali di pazienti con IRA sono infatti caratterizzate da una sempre maggiore gravità clinica rispetto a quelle considerate in passato, e sotto questo punto di vista, è da sottolineare l'effetto delle comorbilità acute e croniche (3).

Tra le comorbilità acute un ruolo di primo è rivestito da condizioni caratterizzate da elevato rischio emorragico, come ad esempio coagulopatie da consumo, postoperatorio di chirurgia vascolare maggiore etc, insufficienza epatica, trapianto di organi, trombocitopenie in corso di chemioterapie antineoplastiche (4). In presenza di IRA il rischio emorragico viene poi ad essere ulteriormente aggravato dalla diatesi emorragica peculiare dell'uremia, e caratterizzata essenzialmente da un deficit qualitativo della funzione piastrinica (5).

Un elemento di notevole complessità nella gestione del paziente critico con IRA è rappresentato dalla necessità di iniziare il trattamento sostitutivo della funzione renale. In tale condizione clinica le indicazioni della letteratura sembrano individuare nei trattamenti sostitutivi in continuo (24 ore al giorno, continuous renal replacement therapy o CRRT) (6) o comunque intermittenti ma prolungati (8-12 ore al giorno, slow-extended dialysis o SLED)(7), le metodiche di scelta rispetto ai trattamenti intermittenti "brevi" (3-4 ore) classici (emodialisi o emofiltrazione intermittenti). Tuttavia, pur essendo la CRRT o la SLED caratterizzate da minori effetti negativi sull'emodinamica, maggiore efficienza depurativa, e minori limitazioni del supporto nutrizionale, tali metodiche comportano in parallelo la necessità di mantenere il paziente costantemente decoagulato, oltre a non essere del tutto prive di effetti negativi sulla funzione piastrinica (8).

La circolazione extracorporea si associa infatti a complessi effetti sull'emostasi primaria e secondaria, con conseguente attivazione di essa, e rischio di coagulazione del circuito. L'utilizzazione degli anticoagulanti (più spesso eparina) allo scopo di evitare la coagulazione del circuito può aggravare ulteriormente il rischio emorragico, già di per se stesso elevato, dei pazienti critici con IRA (9). Per tali motivi, sulla base dell'esperienza accumulata anche nell'emodialisi convenzionale, nel paziente sottoposto a terapia sostitutiva della funzione renale si è cercato di utilizzare schemi alternativi all'eparina, quali l'eparinizzazione regionale con eparina+protamina, il citrato, le eparine a basso peso molecolare, gli inibitori delle serin-proteasi, gli inibitori diretti della trombina, e la prostaciclina (8). La prostaciclina, prodotta fisiologicamente dall'endotelio vascolare, è disponibile per l'utilizzazione clinica sotto forma di analogo di sintesi (epoprostenolo). Il farmaco inibisce l'aggregazione piastrinica indotta dal contatto con le superfici del circuito extracorporeo. I potenziali vantaggi della prostaciclina nella CRRT derivano dalla selettività dell'azione antiemostatica, e dalla rapida e completa reversibilità dell'effetto sulle piastrine. I dati della letteratura suggeriscono come la prostaciclina a basso dosaggio (4 ng/Kg/min) possa rappresentare una strategia antiemostatica di semplice attuazione, sicura, e che consente un equilibrio accettabile tra durata dei circuiti extracorporei e rischio emorragico per il paziente in CRRT (10). Anche nel caso di trattamenti intermittenti prolungati (SLED) dati recenti confermano la sicurezza ed efficacia del farmaco nello stesso tipo di pazienti, con bassa incidenza di complicanze emorragiche ed elevata efficienza depurativa del trattamento (11). Poiché allo stato attuale non esistono dati di confronto diretto con altri agenti antiemostatici, studi adeguatamente disegnati in questo senso potranno fornire utili elementi sull'efficacia ed efficienza della prostaciclina rispetto ad altri antiemostatici.

In conclusione, l'individuazione di metodiche depurative adeguate per il paziente critico con insufficienza renale acuta rappresenta un obiettivo prioritario in terapia intensiva. Tale obiettivo dovrebbe essere raggiunto attraverso la definizione di schemi di trattamento che non siano associati ad aumento del rischio emorragico e che non comportino

interferenza sulla funzione piastrinica, assicurando al tempo stesso efficacia depurativa e stabilità emodinamica.

- Bibliografia**
1. Thadani R, Pascual M, Bonventre JV. *Acute renal failure. New Engl J Med* 1996; 334:1448-60
 2. Mc Carthy JT. *Prognosis of patients with acute renal failure in the intensive care unit: a tale of two eras. Mayo Clin Proc* 1996; 71:117-126
 3. Druml W. *Prognosis of acute renal failure 1975-1995. Nephron* 1996; 73:8-15
 4. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJM, and the French Study Group on acute renal failure. *Acute renal failure in intensive care units - Causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. Crit Care Med* 1996; 24:192-8
 5. Schetz MRC. *Coagulation disorders in acute renal failure. Kidney Int* 1998; 53 (suppl. 66):S96
 6. Vanholder R, Van Biesen W, Lameire N. *What is the renal replacement method of first choice for intensive care patients? J Am Soc Nephrol* 2001;12 (suppl 17):S40-3?
 7. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chatoth DK. *Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. Kidney Int* 2001 Aug;60(2):777-85
 8. Schetz M. *Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. Curr Opinion Anaesth* 2001; 14:143-149
 9. Fiaccadori E, Maggiore U, Clima B, Melfa L, Rotelli C, Borghetti A. *Incidence, risk factors and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure. Kidney Int* 2001; 59:510-519
 10. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Minari M, Melfa L, Cappe G, Cabassi A. *Continuous haemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole anti-haemostatic agent. Intensive Care Med* 2002; 28(5):586-93
 11. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Picetti E, Pacitti A, Fumagalli R, Tagliavini D, Cabassi A. *Sustained-low efficiency dialysis (SLED) with prostacyclin as antihemostatic agent in critically ill patients with acute renal failure.*

INDICAZIONI ALLA TRASFUSIONE DI SANGUE, GRC; TRANSFUSION TRIGGER INTRA E POST OPERATORIO, USO DEL PLASMA

Michele Bajorek

Servizio di Immunoematologia Az. G. Brotzu, Cagliari.

Il sangue ed i suoi componenti rappresentano gli unici mezzi terapeutici salvavita di origine esclusivamente umana. La disponibilità dei componenti del sangue: globuli rossi concentrati (GRC), plasma fresco congelato (PFC) e concentrati di piastrine (PLT) è limitata, il periodo di conservazione è breve (solo il congelamento consente un lungo periodo di stoccaggio) e l'utilizzo clinico – terapia salvavita - non è privo di rischi, anche se minimi. La raccolta, validazione e distribuzione del sangue e dei suoi componenti è costosa ed è a totale carico del SSN. Per ridurre i rischi del paziente, evitare carenze e sprechi è d'obbligo l'utilizzo del sangue solo di fronte a precise indicazioni cliniche, con ricorso all'emocomponente specifico per il difetto che si vuole correggere. Pertanto l'utilizzo del sangue è indicato nelle seguenti condizioni:

1. Sangue intero: solo nella exsanguino – trasfusione della malattia emolitica del neonato; le unità trasfuse devono essere prelevate da non più di sette giorni, leucodeplete e CMV negative.
2. Globuli rossi concentrati: sono indicati per aumentare rapidamente l'apporto di ossigeno ai tessuti. Il valore minimo di emoglobina che il paziente adulto può tollerare per non essere trasfuso è di circa 8 g/dL, fatta eccezione per quelli che presentano una significativa riduzione della ossigenazione tissutale (alterazione della funzione cardiocircolatoria, respiratoria). In questi pazienti la indicazione alla trasfusione è data dai livelli di Hb compresa tra 8 g/dL e 10 g/dL in relazione alle condizioni cliniche. Se il volume di Hb supera i 10 g/dL non esiste indicazione alla trasfusione. Nei pazienti talassemici il valore soglia di emoglobina è di circa 10,5 -11 g/dL. Nei neonati la soglia è di 10 g/dL di Hb e viene elevata a 13 g/dL di Hb nelle prime 25 ore di vita del neonato o in presenza di insufficienza cardiaca o respiratoria.

Indicazioni alla trasfusione di globuli rossi

Valore di Hb	Ricorso alla trasfusione
>10g/dL	Pazienti raramente trasfusi
<7g/dL	Pazienti usualmente trasfusi
>7g/dL e <10g/dL	Zona grigia. Il ricorso alle trasfusioni è subordinato dalle condizioni cliniche del paziente

La trasfusione di GRC non è indicata:

- a) per espandere il volume ematico,
- b) in sostituzione di ematinici,
- c) a scopo ricostituente.

Il corretto utilizzo del sangue deve prevedere - salve le necessità di una valutazione accurata di ogni specifica situazione clinica - l'informazione del paziente sulle alternative alla trasfusione omologa, specialmente in previsione di un intervento chirurgico. La mancata informazione del paziente in relazione alla possibilità di autotrasfusione può comportare responsabilità giuridiche per il medico.

Il corretto utilizzo del sangue in chirurgia è subordinato alla congruità della richiesta trasfusionale in relazione alle perdite intra e post operatorie stimate. Se il valore di emoglobina / ematocrito scende sotto la soglia che quel dato paziente può tollerare (transfusion trigger) si rende necessario un supporto trasfusionale. La richiesta di sangue, in caso di intervento chirurgico programmato, dovrebbe garantire un numero di unità di sangue sufficienti a mantenere i valori di Hb del paziente a livelli accettabili nonostante le perdite legate all'intervento. In condizioni standard operatorie è corretta una richiesta di sangue che rappresenta la richiesta massima consolidata di sangue per tipo di intervento nel 90 % dei pazienti operati da parte di ogni singola équipe chirurgica. (Maximum Surgical Blood Order Schedule, M.S.B.O.S.).

Il confronto tra il numero di unità richieste per ogni intervento con il numero di unità previste dalla scheda M.S.B.O.S. permette di individuare eventuali richieste inappropriate.

Se la probabilità di trasfusione è compresa tra 0 e 30 % esiste l'indicazione di Type & Screen (T&S). La procedura consiste nella determinazione di gruppi AB0, tipo Rh del paziente e nella ricerca di alloanticorpi eritrocitari irregolari. Grazie al T&S nessuna unità di sangue viene inutilmente bloccata, con enorme risparmio di costi e maggiore disponibilità di emazie per altri pazienti.

Bisogna sottolineare che la richiesta di una singola unità di sangue – esclusi i pazienti pediatrici - non è giustificata. E' utile ricordare che in una persona adulta del peso medio di 70 kg, in condizioni stabili, la trasfusione di una unità di GRC aumenta il tasso di Hb di 1 g/dL, un concentrato piastrinico contenente circa 4×10^{11} piastrine aumenta il conteggio piastrinico di 35.000 piastrine/ml ed una unità di PFC aumenta la concentrazione di ogni fattore della coagulazione del 2-3 per cento.

Il comportamento mirato a realizzare l'economia trasfusionale deve prevedere una più adeguata preparazione del paziente all'intervento chirurgico, l'adozione di metodiche alternative alla trasfusione omologa come il predeposito, il recupero intraoperatorio, l'emodiluizione e la scelta di tecniche di anestesia che riducono la perdita ematica intraoperatoria. All'entità del sanguinamento intraoperatorio concorrono i seguenti fattori:

- collegati al paziente: vascolari, ematologici, stato dei tessuti, neurogeni, endocrini metabolici;
- collegati all'intervento: lesioni vasali, postura, shock, reazioni trasfusionali;
- collegati all'anestesia : agenti anestetici, ventilazione controllata, adiuvanti.

Ai fini della valutazione della perdita eritrocitaria possono essere utili le seguenti formule (Mercuriali F):

Perdita ematica perioperatoria : riduzione della massa eritrocitaria circolante (C- RBC mass) dal pre-intervento al quinto giorno post operatorio + volume di RBC trasfusi;

$$C\text{-RBC mass}^{\text{pre intervento}} - C\text{-RBC mass}^{\text{5° giorno post operatorio}} + \text{ml di RBC trasfusi.}$$

dove:

$$C\text{-RBC mass (in L di RBC)} = \text{Volume Ematico Circolante (VEC)} \times \text{Hct};$$

$$\text{VEC - se femmina} = 0,3561 \times \text{altezza (m)} \text{ L } 3 + 0,0338 \times \text{peso (kg)} + 0,1833$$

$$\text{se maschio} = 0,3669 \times \text{altezza (m)} \text{ L } 3 + 0,03219 \times \text{peso (kg)} + 0,6041$$

Perdita ematica tollerata :

Volume di eritrociti che il paziente può perdere prima di raggiungere un valore di ematocrito (Hct) minimo accettabile.

$$(\text{L di RBC}) = (\text{VEC} \times \text{Hct}^{\text{preoperatorio}}) - (\text{VEC} \times \text{Hct}^{\text{minimo accettabile}})$$

dove:

VEC = Volume Ematico Circolante

Hct ^{minimo accettabile} – valore di Hct minimo che si ritiene il paziente possa raggiungere compatibilmente con le sue condizioni cliniche.

La sopravvivenza è possibile a livelli molto bassi di capacità di trasporto di ossigeno a concentrazioni di Hb come 1.4 g/dL. Durante l'intervento chirurgico bisogna: mantenere il volume di sangue circolante, la gittata cardiaca e mantenere la massima disponibilità di ossigeno. L'ipotermia, blocco neuromuscolare con sedazione e ventilazione meccanica contribuiscono a ridurre il consumo di ossigeno.

Il plasma fresco è indicato nelle seguenti condizioni:

- nei deficit congeniti o acquisiti di singoli fattori della coagulazione in presenza di emorragia quando non si possano utilizzare i concentrati degli specifici fattori;
- nella fase acuta della coagulazione intravascolare disseminata;
- come antagonista degli anticoagulanti orali in presenza di manifestazioni emorragiche;
- nel trattamento della porpora trombotica trombocitopenica.

Per la trasfusione di plasma, in presenza di emorragia, il valore soglia è rappresentato da un risultato del tempo di protrombina (PT) e/o del tempo di tromboplastina parziale (PTT), espresso come rapporto paziente/controllo, ugua-

le a 1,4.

Non è indicato:

- a) per espandere il volume plasmatico;
- b) come apporto nutritivo;
- c) nei deficit congeniti o acquisiti di fattori della coagulazione non accompagnati da emorragia
- d) a scopo profilattico in caso di circolazione extracorporea o di trasfusione massiva;
- e) nelle epatopatie croniche a scopo emostatico, se non sono state messe in atto altre misure di contenimento della «emorragia.

UTILIZZO DEI SOSTITUTI PLASMATICI, USO DELL'ALBUMINA, PLASMA EXPANDER

Stefano Falchi

P.O. Santa Maria Nuova – Firenze

I colloidali o sostanze colloidali sono soluzioni costituite da molecole disperse in un solvente che non diffondono attraverso una membrana semipermeabile.

ALBUMINA. Colloide naturale di riferimento. E' la proteina più abbondante nel siero umano e garantisce il 70% della pressione oncotica colloidale o pressione oncotica. Ha peso molecolare di 66000 Da e dimensioni di 35 Angstrom. Un grammo di albumina trattiene 18 ml di acqua. Si distribuisce per il 40% nel settore vascolare e per il 60% in quello interstiziale. Il 5-10% dell'albumina plasmatica lascia il sangue ogni ora per tornarvi nelle 24-48 ore successive. La emivita è di 18-21 giorni. La terapia di rimpiazzo volemico con albumina viene raccomandata perché è stato suggerito un suo legame con cationi e anioni, una funzione di scavenger dei radicali liberi ed una influenza positiva sulla integrità del microcircolo, senza alcun effetto negativo (1). L'albumina al 5% è isooncotica, mentre la soluzione al 25% è fortemente iperoncotica e può aumentare la volemia per spostamento di liquidi dallo spazio interstiziale ed intracellulare al compartimento intravascolare. In pazienti con alterazione della integrità dell'endotelio vascolare, l'albumina può passare nello spazio interstiziale promuovendo il passaggio di liquido dal compartimento intravascolare: l'incremento del volume interstiziale può alterare la perfusione tissutale (2). L'albumina non ha significativi effetti negativi sulla coagulazione. La ipoalbuminemia nei pazienti acuti è associata ad una maggiore durata del ricovero e ad un aumento delle complicazioni, soprattutto da alterazioni della coagulazione (3).

GELATINE. Introdotte in uso nel 1915, per il trattamento dello shock, ma abbandonate in USA dal 1978 per l'alta incidenza di reazioni. Sono polipeptidi ottenuti per disintegrazione del collagene della cute e dell'osso di bue; i peptidi più piccoli sono polimerizzati da molecole di isocianato o ponte di urea. A causa del loro basso peso molecolare (35000) hanno breve persistenza in circolo, cosicché ripetute infusioni di gelatina sono necessarie per mantenere una adeguata volemia (4). A causa delle piccole dimensioni delle molecole, la gelatina diffonde rapidamente nel settore interstiziale. L'effetto di riempimento volemico delle gelatine è scarso: 300 ml ogni 1000 ml perfusi nel postoperatorio (5). Sulla coagulazione gli effetti della gelatina sono di moderata diminuzione dei fattori della coagulazione e riduzione delle piastrine, proporzionalmente al grado di emodiluizione ottenuto (6).

DESTRANI. Sono polisaccaridi di origine batterica: un enzima di un ceppo batterico (*Leuconostoc Mesenteroides*) libera le molecole di glucosio a partire dal saccarosio. I destrani hanno pesi molecolari diversi: 40000 e 70000 Da. Una porzione importante di destrano è eliminata per via renale. I destrani sono potenti espansori plasmatici: l'incremento della volemia dopo infusione di 1000 ml di destrano 70 varia da 600 a 800 ml, ma in situazioni di ipovolemia la espansione volemica indotta dal destrano 40 può arrivare anche al 200% ed essere più duratura (7). I destrani influenzano negativamente l'emostasi per riduzione del fattore di Von Willebrand e per alterata funzionalità piastrinica (8). Le reazioni anafilattoidi ai destrani sono frequenti e possono essere molto gravi; la protezione col destrano aptenico riduce la frequenza delle reazioni gravi del 95% e gli incidenti mortali divengono rarissimi: 1/30000 senza protezione aptenica contro 1/670000 flaconi infusi con la protezione (9). E' pertanto da sconsigliare il loro uso non preceduto da infusione di aptene.

AMIDO. E' sintetizzato dall'amilopectina. Gruppi idrossietilici ritardano la idrolisi del composto da parte delle amilasi, aumentandone la persistenza in circolo. L'amido è rimosso dal circolo da due principali meccanismi: l'escrezione renale e la redistribuzione. L'amido ha una capacità di espansione volemica notevole e sovrapponibile all'albumina (4) (5). Gli effetti sulla coagulazione dell'amido sono controversi e i dati non appaiono univoci (10). Il riempimento volemico ottenuto con amido a peso molecolare 130000 incrementa la ossigenazione tissutale durante e dopo procedure chirurgiche maggiori, a causa di un miglioramento del microcircolo (11). Inoltre, l'amido 130000 non si accumula nel plasma neanche dopo somministrazioni multiple per 10 giorni, in contrasto con tutti gli altri tipi di amido precedentemente in commercio (12).

Bibliografia. 1. Stockwell M.A. et al.: *Anaesthesia* (1992) 47: 3-9 2. Ernest D. et al.: *Crit Care Med* (1999) 27: 46-50 3. Vincent J.L. et al.: 3° simposio NATA, Roma 2002 4. Kroll W. et al.: *Perfusion* (1993) 7: 286-299 5.

Lamke L.O. et al : *Resuscitation* (1976) 5 : 93-102 **6. Hobisch-Hagen P. et al :** *Br J Anaesth* (1999) 82 : 503-505 **7. Arfors K.E. et al :** *Bailliere's clin Anaesthesiol* (1997) 11 : 15-47 **8. Wagner B.K. et al. :** *Clin Pharmacol* (1993) 12 : 335-346 **9. Ljungstrom K.G. et al.:** *Anaesthesia* (1988) 43 : 729-733 **10. Warren B. Et al.:** *Anaesth Analg* (1997) 84 : 206-212 **11. Lang K. Et al.:** *Anaesth Analg* (2001) 93 : 405-409 **12. Bepperling T. Et al.:** *Crit Care* (1999) 3 : P154

EFFETTI COLLATERALI DELL'EMOTRASFUSIONE

L. Santoleri, G. Inghilleri, F. Mercuriali

Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Osp Ca' Granda di Riguarda - Milano

La trasfusione di sangue allogenico, tradizionalmente considerata un indispensabile complemento alla pratica medica e soprattutto chirurgica per trattare o prevenire situazioni di inadeguato apporto di ossigeno ai tessuti, viene attualmente vista come un evento, per quanto possibile, da evitare.

La sicurezza del sangue allogenico è stata messa in discussione a partire dalla comparsa dei primi casi di trasmissione di AIDS con la trasfusione di sangue ed emocomponenti che si sono registrati a partire dall'inizio degli anni 80. A seguito di tale gravissima emergenza sanitaria i centri trasfusionali hanno adottato una serie di misure che hanno interessato a tutti i livelli il sistema trasfusionale e che hanno consentito di ridurre drasticamente in pochi anni i rischi infettivi della trasfusione di sangue.

Tuttavia seppure attualmente la trasfusione di sangue allogenico debba ritenersi più sicura di quanto non sia mai stata nel corso della storia della pratica trasfusionale, una terapia trasfusionale totalmente priva di rischi non esiste e probabilmente non esisterà in futuro.

I rischi residui della trasfusione di sangue allogenico sono legati alla possibilità della comparsa di nuovi agenti infettivi trasmissibili con la trasfusione e, per quanto riguarda complicanze infettive già oggi conosciute, alla sussistenza di una popolazione di potenziali donatori che, in una qualche fase del decorso della malattia infettiva, risultino negativi agli esami di screening attualmente condotti benché in grado di trasmettere con il proprio sangue l'infezione.

Oltre al rischio infettivo la trasfusione allogenica induce nel paziente altri tipi di rischi, quali in particolare quelli immunologici, che come ben noto, possono essere di notevole rilevanza clinica.

La conoscenza dei rischi connessi con la trasfusione di sangue ed emocomponenti rappresenta per il clinico che deve valutare l'opportunità di prescrivere per un paziente un supporto trasfusionale una base indispensabile per poter valutare il rapporto tra i rischi e benefici dell'intervento terapeutico che si accinge a prescrivere o considerare l'opportunità di adottare strategie alternative.

Sostanzialmente i rischi della trasfusione di sangue possono essere suddivisi in due grosse categorie: i rischi infettivi ed i rischi immunologici.

Rischi infettivi della trasfusione di sangue

La sussistenza del rischio di trasmettere con la trasfusione di sangue agenti infettivi presenti nel sangue del donatore al momento della donazione è ben noto fin dall'inizio della storia della terapia trasfusionale oltre 50 anni fa. Teoricamente gli agenti microbici che possono essere trasmessi con la trasfusione di sangue sono molto numerosi, tuttavia quelli che rappresentano il maggior rischio sono gli agenti infettivi che si associano a lunghi periodi di incubazione, provocano stati infettivi scarsamente sintomatici, perlomeno nelle fasi iniziali dell'infezione, e soprattutto di lunga durata. Fortunatamente il rischio di trasmissione di malattie infettive con la trasfusione si è drammaticamente ridotto negli ultimi anni. Tuttavia la trasmissione di malattie infettive è tuttora percepito dalla popolazione di pazienti come il più importante rischio connesso con la terapia trasfusionale.

Le infezioni post-trasfusionali possono essere suddivise in virali, batteriche e da parassiti. Inoltre recentemente una nuova tipologia di rischio infettivo è causa di grande preoccupazione, ossia la possibile trasmissione di prioni con il sangue ed i suoi derivati.

Infezioni virali (1-7)

Teoricamente qualsiasi agente virale presente nel sangue del donatore al momento della donazione può essere trasmesso con la trasfusione. Tuttavia solo pochi dei virus potenzialmente trasmissibili sono implicati in infezioni post-trasfusionali clinicamente rilevanti. Tra questi vi sono il virus responsabile dell'AIDS, dell'epatite B e dell'epatite C. Paradossalmente i notevolissimi successi ottenuti nella riduzione dei rischi infettivi della trasfusione di sangue sono stati raggiunti proprio a seguito degli enormi sforzi che sono stati messi in atto per far fronte ad una delle più gravi crisi della moderna pratica sanitaria e cioè la diffusione quasi epidemica dei casi di epatite e AIDS postrasfusionale.

L'introduzione di criteri di selezione molto rigidi per i donatori di sangue e di test sempre più sofisticati e sensibili per evidenziare gli stati infettivi in fase estremamente precoce ha portato in pochi anni l'incidenza di epatite e infezione da HIV post-trasfusionali a tassi prossimi allo zero.

Attualmente i nuovi casi di epatite o infezione da HIV post-trasfusionali sono così rari che è impossibile misurarne il tasso di incidenza sulla base dei casi osservati ma solamente attraverso modelli matematici che si basano sulla frequenza del riscontro di donatori risultati positivi ai test di screening e sulla durata della "fase finestra". Un recentissimo studio di questo tipo ha determinato che in Italia il rischio residuo di ricevere una unità di sangue potenzialmente in grado di trasmettere una infezione da HCV o da HIV è di 1:126.582 e 1:434.782 unità trasfuse, rispettivamente. Tali valori sono in linea con quelli riscontrati in altri studi analoghi in altri Paesi Europei e nordamericani. Per quanto riguarda il rischio di infezione da virus HBV, vari studi indicano il permanere di un rischio relativo significativamente superiore a quello degli altri agenti virali e che è stimato essere intorno a 1:30.000 unità trasfuse.

Attualmente il più comune agente virale trasmesso con la trasfusione di sangue è il Citomegalovirus (CMV). Normalmente le conseguenze cliniche di una infezione post-trasfusionale da CMV sono pochi significative e oltre il 90% dei pazienti rimane asintomatico. In una limitata percentuale di casi l'infezione determina sintomi quali febbre, epatosplenomegalia e linfadenopatia che tuttavia hanno una spontanea e benigna risoluzione. Tuttavia poiché l'infezione da CMV induce uno stato di immunodepressione della durata di 50-250 giorni in soggetti precedentemente immunocompetenti, è teoricamente possibile che tale immunodepressione indotta dall'infezione da CMV possa, in alcune situazioni critiche come le chirurgia oncologica, avere un effetto negativo sull'evoluzione della malattia di base. Inoltre nei neonati, in particolare nei neonati immaturi, o in pazienti immunodepressi (quali i pazienti sottoposti a trapianto o affetti da neoplasia maligna) l'infezione da CMV può causare forme estremamente gravi e anche fatali di polmoniti, epatiti, gastroenteriti, retiniti o infezione disseminata.

Poiché il CMV può essere trasmesso solamente da emocomponenti in cui siano presenti leucociti, l'utilizzo di prodotti deleucocizzati mediante l'uso di specifici filtri rappresenta una efficace strategia per ridurre il rischio di trasmissione del CMV così come di tutti gli altri virus "intracellulare". Un'altra strategia è costituita dall'utilizzo di sangue prelevata da donatori che siano risultati negativi ai test di ricerca di anticorpi anti-CMV (donatori CMV-negativi); tuttavia, data l'elevata diffusione del CMV il numero di donatori con tale caratteristica è molto limitata. Per la trasfusione di pazienti con neoplasie onco-ematologiche o di neonati a termine l'utilizzo di sangue deleucocizzato mediante l'uso di filtri di terza generazione (ad elevato potere filtrante) è ritenuto una strategia adeguata alle necessità cliniche, mentre nel caso di pazienti altamente immunodepressi o di neonati pretermine è raccomandabile l'uso di sangue ed emocomponenti da donatori CMV-negativi.

Infezioni batteriche (8-12)

I pazienti che ricorrono a terapia trasfusionale sono esposti al rischio di trasmissione di diversi agenti batterici quali in particolare la *Pseudomonas*, l'*Escherichia Coli* e la *Yersinia enterocolitica*. Attualmente nella maggior parte dei Paesi sviluppati, la contaminazione batterica è ritenuta il più rilevante rischio infettivo della trasfusione di sangue e numerosi dati indicano che questo particolare rischio trasfusionale è in aumento o che comunque viene riconosciuto più frequentemente rispetto al passato (7).

I batteri possono contaminare il sangue allogeneico a causa di un'adeguata disinfezione della cute del donatore in sede di venipuntura, di una batteriemia asintomatica al momento della donazione, della contaminazione delle sacche di raccolta o del materiale di consumo o per un *processing* dell'emocomponente effettuato senza il rispetto di condizioni di asepsi.

I concentrati piastrinici (CP), che vengono conservati a temperatura ambiente e dunque offrono condizioni ideali per la crescita batterica, sono gli emocomponenti associati più frequentemente ad eventi settici. Al contrario le unità di emazie concentrate (EC), che vengono conservate a temperature più basse ($4 \pm 2^\circ \text{C}$), rappresentano un pabulum di crescita batterica non ottimale, e per questa ragione sono causa meno frequente di sepsi post-trasfusionali. Ciononostante vi sono microrganismi patogeni, quali *Yersinia enterocolitica* e *Serratia marcescens*, che sono in grado di crescere alla temperatura di $+4^\circ \text{C}$, e si sono resi responsabili di sepsi talora fatali.

In uno studio condotto dal FDA (Food and Drug Administration) tra il 1986 ed il 1991 sono stati registrati 182 decessi legati a reazioni trasfusionali, di cui il 4% causato da contaminazione batterica. Peraltro questi risultati sottostimano il fenomeno, poiché è stato dimostrato che viene segnalato solo il 10 % dei decessi dovuti ad infezioni batteriche trasfusione-correlate.

Studi prospettici hanno ricercato segni di contaminazione batterica in emocomponenti trasfusi, ed hanno osservato una positività in 1:40.000 unità di EC e 1:1000 – 1:10.000 unità di CP. Un quadro di shock settico è stato registrato nel 20% circa di batteriemie associate a trasfusione di CP, con letalità nel 2 – 5% dei casi. E' stato calcolato che il rischio relativo (RR) di shock settico è di 1:5.000 – 1:50.000 trasfusioni di CP, con un RR di fatalità pari a 1:20.000 – 1:500.000. Per le trasfusioni di EC il RR di sepsi è pari a 1:200.000, con un RR di fatalità pari a 1:800.000 – 1:2.000.000.

Infezioni parassitarie (13 –15)

Vi sono altri agenti infettivi che possono essere trasmessi con l'emotrasfusione, ma la loro diffusione è perlopiù limitata ai Paesi in via di sviluppo. La malaria ed il Morbo di Chagas (il cui agente eziologico è un protozoo, il *Trypanosoma cruzi*) sono esempi di infestazioni parassitarie che rappresentano il rischio infettivo post-trasfusionale più elevato nei Paesi in cui tali infezioni sono endemiche. Comunque anche nei Paesi industrializzati il rischio di trasmissione trasfusionale del *Trypanosoma cruzi* è in incremento, a causa del crescente fenomeno dell'immigrazione.

Infezioni da prioni (16-21)

La recente identificazione (1996) di una variante della malattia di Creutzfeldt-Jacob (CJD) ha sollevato il dubbio di una possibile trasmissione trasfusionale del prione, ma d'altro canto non è stata pienamente chiarita la biologia di tale microrganismo e dunque è al momento sconosciuta la magnitudo del rischio di una sua trasmissione trasfusionale.

E' noto che la CJD si trasmette con i trapianti di dura madre e la somministrazione di ormoni della crescita o estratti ipofisari, inoltre è stato riconosciuto nel compartimento B-linfoide circolante nel sangue periferico un *carrier* delle fasi precoci dell'infezione.

Pertanto, per ridurre un eventuale rischio infettivo da prioni, sono state adottate le seguenti misure profilattiche: l'esclusione dalle donazioni di soggetti con un'anamnesi familiare positiva per CJD, che abbiano ricevuto trapianti di cornea o dura madre o che siano stati trattati con ormoni della crescita o estratti ipofisari. Anche la leucodeplezione degli emocomponenti è considerata una misura in grado di ridurre almeno in parte il rischio infettivo. In Italia sono esclusi dalla donazione i soggetti che abbiano soggiornato in Gran Bretagna nel periodo epidemico (1980 – 1996) per almeno 6 mesi. Il plasma destinato al frazionamento viene importato dalle Nazioni in cui non siano stati identificati *cluster* di CJD (il Regno Unito importa plasma dagli Stati Uniti).

Rischi immunologici della trasfusione di sangue

La trasfusione allogenica induce modulazioni della risposta immunitaria, che possono essere dannose nel ricevente specie se affetto da patologie oncologiche.

Il notevole grado di diversità antigenica tra i vari soggetti genera un'elevata probabilità che le trasfusioni di EC, CP o plasma avvengano in condizioni di incompatibilità immunologica tra donatore e ricevente. Dunque non deve sorprendere se reazioni di natura immuno-allergica rappresentino una grande percentuale degli eventi avversi conseguenti alla trasfusione di sangue allogenico.

Alloimmunizzazione (22)

Tra le reazioni immuno-mediate una delle più frequenti è l'alloimmunizzazione, cioè la produzione da parte del ricevente di alloanticorpi rivolti contro antigeni eritrocitari, leuco-piastrinici o plasmatici a seguito di precedenti trasfusioni. L'alloimmunizzazione è clinicamente silente, ma può determinare numerose complicanze di natura clinica in gravidanza ed al momento di successive trasfusioni tra cui: il rischio di malattia emolitica neonatale, la difficoltà di reperire unità di EC compatibili, le reazioni febbrili post-trasfusionali da rilascio di citochine pirogene, la refrattarietà alla trasfusione piastrinica. Il rischio di sviluppare uno stato di alloimmunizzazione contro antigeni eritrocitari è stimato pari all'1% per unità di EC trasfusa. L'alloimmunizzazione contro antigeni leucocitari si verifica con maggiore frequenza, con un rischio pari al 10% per emocomponente trasfuso, e peraltro è un evento che si osserva nel 30 – 60%

dei pazienti politrasfusi.

Reazioni trasfusionali (23-33)

Sono descritte altre reazioni immuno-allergiche alla trasfusione allogenica, tra cui ricordiamo le reazioni caratterizzate da brivido febbre e/o orticaria. Si tratta di complicanze benigne, che si osservano nello 0.5 – 3% delle trasfusioni, soprattutto nei pazienti politrasfusi ed in corso di trasfusione piastrinica.

D'altro canto l'incompatibilità immunologica può provocare anche complicanze di severa entità e talora letali, quali in particolare le reazioni emolitiche acute. L'emolisi intravascolare acuta, generalmente causata dalla trasfusione di sangue allogenico ABO incompatibile, è una delle più temute reazioni trasfusionali immediate. Tali reazioni si manifestano con un'incidenza pari a 1:12.000 – 1:100.000 unità di EC trasfuse. Un'emolisi acuta post-trasfusionale può provocare insufficienza renale, shock, coagulopatia intravascolare disseminata con un tasso di mortalità del 10% (RR di mortalità è pari a 1:100.000 trasfusioni).

Le cause più frequenti di trasfusione di sangue incompatibile sono perlopiù estranei al processo tecnico di interpretazione dell'esame immunoematologico, e sono generalmente da ricercarsi in ambito gestionale ed amministrativo (errata etichettatura dei campioni di sangue, erronea identificazione del ricevente della trasfusione, etc). Tali errori sono più frequenti in condizioni di emergenza o in camera operatoria, quando il paziente non può partecipare attivamente al processo di identificazione.

Reazioni emolitiche possono verificarsi anche dopo 1 – 2 settimane dalla trasfusione di EC. Tali eventi, definiti reazioni emolitiche ritardate, sono causate da alloanticorpi presenti nel siero del ricevente e rivolti contro antigeni eritrocitari minori. Questi alloanticorpi, prodotti a seguito di precedenti eventi trasfusionali o gravidanze, spesso sono presenti a basso titolo e dunque non sono rilevabili con i test di screening pre-trasfusionali di routine. In pazienti già sensibilizzati ad un determinante antigenico una seconda esposizione evoca una risposta immunitaria anamnesticca, con rapido incremento del titolo alloanticorpale e conseguente reazione emolitica (generalmente dopo 24 ore dalla trasfusione). Le reazioni emolitiche ritardate si osservano con una frequenza di 1:4.000 – 1:11.000 unità di EC trasfuse, e raramente espongono il ricevente a rischio di morte.

Lo shock anafilattico si manifesta in seguito alla trasfusione di emocomponenti (normalmente contenenti IgA) in soggetti IgA carenti, poiché produttori di anticorpi anti-IgA. La conseguente interazione antigene-anticorpo scatena l'anafilassi che si osserva con una frequenza pari 1:17.000 – 1:20.000 trasfusioni. La reazione anafilattica si può manifestare immediatamente all'inizio della trasfusione. Una premedicazione con antistaminici o prednisone può ridurre l'entità della reazione, ma non prevenirla completamente. I soggetti che abbiano manifestato anafilassi post-trasfusionale devono essere trasfusi con emazie lavate, CP deplasmati e risospesi in medium plasma-light e plasma prelevato da donatori IgA carenti.

TRALI (transfusion related acute lung injury) (34-38)

La TRALI è una reazione immuno-mediata che si manifesta entro 4-6 ore dalla trasfusione con *distress* respiratorio acuto, conseguente all'interazione tra anticorpi presenti nel plasma del donatore (anti-HLA o granulocitospecifici) e i leucociti del ricevente. L'interazione antigene-anticorpo attiva la cascata complementare con il rilascio di mediatori (C3a, C5a, serotonina, istamina), fenomeni che conducono alla formazione di aggregati granulocitari che restano intrappolati nel microcircolo polmonare. La presentazione è acuta ma il quadro clinico ha generalmente un'evoluzione benigna, anche se la mortalità è ancora del 5%. La TRALI si manifesta con una frequenza di 1:2.500 – 1:5.000 trasfusioni.

Porpora trombocitopenica post-trasfusionale (39)

La porpora trombocitopenica post-trasfusionale è una rara manifestazione immuno-allergica, che si osserva in politrasfusi o pluripare circa 5 – 10 giorni dopo la trasfusione. E' causata da anticorpi presenti nel siero del ricevente rivolti contro l'antigene piastrinospecifico PI^A del donatore. Inoltre si ipotizza che l'adsorbimento sulle piastrine del ricevente di antigeni solubili PI^A del donatore o di immunocomplessi ne esalti la catesi con conseguente piastrinopenia severa. Tale reazione è gravata da una mortalità del 5%, anche se la prognosi è notevolmente migliorata dall'introduzione della terapia endovenosa con immunoglobuline.

“Graft versus host disease” (GVHD) post-trasfusionale (40-44)

La GVHD post-trasfusionale è una complicanza rara, ma mortale nel 90% dei casi. E' conseguenza della trasfusione allogenica di linfociti immunologicamente competenti che attecchiscono reagendo contro i tessuti del ricevente. La GVHD si manifesta perlopiù in riceventi gravemente immunodepressi (neonati, trapiantati, pazienti trattati con analoghi delle purine, etc), o in soggetti immunocompetenti che ricevono donazioni da parenti di primo grado omozigoti per uno degli aplotipi HLA del ricevente. I riceventi a rischio di GVHD devono essere trasfusi con emocomponenti irradiati, dal momento che la semplice leucodeplezione non è una misura profilattica sufficientemente efficace.

Immunomodulazione (45-57)

Un ulteriore rischio a cui sono esposti i pazienti che ricevono trasfusioni di sangue o emocomponenti è l'effetto immunomodulatorio della trasfusione. Infatti la trasfusione, se da un lato induce una stimolazione dell'immunità umorale che esita nella alloimmunizzazione, particolarmente nei confronti degli antigeni HLA-A e B, dall'altro è responsabile di una depressione della immunità cellulare. Ciò si evidenzia con una diminuzione dell'ipersensibilità cutanea ritardata, una soppressione della proliferazione delle cellule T con inversione del rapporto tra cellule “helper” e “suppressor”, una diminuita attività delle cellule NK ed un deficit nella attività di presentazione degli antigeni come è stato ampiamente dimostrato sia in modelli sperimentali che in soggetti trasfusi (44-46). Tali alterazioni funzionali si ritiene siano responsabili dei riscontri sperimentali ed epidemiologici che evidenziano una diretta azione della trasfusione di sangue nel condizionare nei pazienti trapiantati una più lunga sopravvivenza sia dell'organo trapiantato che del paziente stesso (47). Se l'effetto immunosoppressivo della trasfusione può essere considerato benefico nei pazienti trapiantati, esso viceversa può condizionare negativamente il decorso clinico di pazienti affetti da neoplasie maligne o indurre una maggior suscettibilità a complicanze infettive (48,49). Nei pazienti oncologici, in particolari, si ritiene che l'immunomodulazione indotta dalla trasfusione di sangue allogenico possa incrementare la frequenza di recidiva o il rischio di metastasi così come osservato in alcuni studi in particolare in paziente affetti da carcinoma del colon (49-51).

Il ruolo della trasfusione di sangue nel condizionare la frequenza di recidiva e la sopravvivenza del paziente oncologico è argomento dibattuto da molti anni dalla comunità scientifica. Ad oggi sono stati pubblicati un numero molto elevato di studi che hanno valutato l'effetto della trasfusione di sangue da donatore sulla malattia neoplastica ma i risultati ottenuti, purtroppo sono lungi dall'essere conclusivi. Nei primi studi pubblicati (52, 53) e condotti in pazienti affetta da cancro del colon è stato documentato che i pazienti trasfusi con sangue allogenico, in particolare quelli che ricevevano un elevato numero di unità di sangue, avevano una prognosi più sfavorevole, in termini di frequenza di malattia e di sopravvivenza, dei pazienti che ricevevano trasfusioni di sangue allogenico. Tali osservazioni sono state confermate da successivi studi retrospettivi anche in pazienti con neoplasie maligne ad altra localizzazione come in particolare rene, polmone, mammella, collo e prostata. Altri studi retrospettivi, tuttavia, non hanno evidenziato tale correlazione tra trasfusione ed evoluzione della malattia neoplastica ed anche altri studi prospettici non hanno fornito risultati univoci.

La disomogenità dei risultati degli studi retrospettivi e prospettici (50,51,52) ha indotto numerosi autori a negare la sussistenza di un reale rapporto di causalità tra trasfusione e morbilità postoperatori e a ipotizzare che gli effetti evidenziati in alcuni studi siano da imputare al fatto che la trasfusione di sangue rappresenta in realtà un indicatore indiretto di altri fattori in grado di influenzare il decorso della malattia quali l'età, la qualità dell'intervento chirurgico, l'entità e la durata del trauma chirurgico e delle perdite ematiche e il grado di anemia pre e postoperatoria.

L'effetto della trasfusione di sangue allogenico sulla crescita delle cellule tumorali è stato ampiamente studiato anche con modelli sperimentali in animali da laboratorio. Da questi studi emerge che l'effetto favorente la crescita tumorale della trasfusione di sangue allogenico è un fenomeno biologico immunologicamente mediato correlato con la presenza di leucociti del donatore nel sangue trasfuso. Tali studi hanno anche evidenziato che tale effetto favorente la crescita tumorale può essere limitato utilizzando sangue che sia stato leucodepleto per filtrazione subito dopo il prelievo e prima della conservazione (leucodeplezione “pre-storage”) mentre la leucodeplezione del sangue allogenico immediatamente prima della sua trasfusione e pertanto dopo un certo periodo di conservazione del sangue (leucodeplezione

“post-storage”) non risulta essere altrettanto efficace nel limitare l'effetto immunosoppressivo della trasfusione di sangue (55). In un recente studio su conigli, è stato osservato che la trasfusione di sangue intero autologo non induce un effetto stimolante sulla crescita delle cellule tumorali (56).

Conclusioni

Il sangue allogeneo è attualmente molto sicuro. In particolare il virus dell'epatite C e l'HIV, due degli agenti infettivi che hanno avuto un importante impatto sulla sicurezza trasfusionale, sono stati quasi del tutto eliminati dai prodotti trasfusionali. Nonostante gli enormi progressi ottenuti nella sicurezza del sangue importanti sforzi e molte risorse vengono spesi per eliminare completamente il bassissimo rischio di trasmissione di agenti virali con la trasfusione che ancora persiste. Tali sforzi si stanno concentrando nella realizzazione di indagini laboratoristiche in grado di evidenziare sempre più precocemente l'eventuale infezione del donatore riducendo così la cosiddetta “fase finestra” rappresentata dall'intervallo di tempo tra l'infezione e la comparsa di un marcatore dell'infezione evidenziabile con opportune metodiche diagnostiche. A tale scopo sono state recentemente realizzate e rese obbligatorie metodiche in grado di evidenziare il materiale nucleare dei virus dell'HCV e dell'HIV (indagini NAT - nucleic acid testing) e che hanno consentito di limitare a pochi giorni (10-12 giorni) la fase finestra per i due virus.

In un prossimo futuro una ulteriore riduzione dei rischi infettivi sarà probabilmente ottenuta con la diffusione dei sistemi, recentissimamente introdotti sul mercato, per l'inattivazione degli agenti patogeni eventualmente presenti nei diversi tipi di emocomponenti.

L'adozione di criteri di selezione di idoneità alla donazione di sangue sempre più rigidi se da un lato contribuisce in modo fondamentale ad incrementare la sicurezza della trasfusione di sangue dall'altro lato sta acuendo in modo drammatico il problema della disponibilità di sangue ed emocomponenti. Negli ultimi mesi in molti Paesi europei, tra cui l'Italia, si sono verificati periodi di estrema carenza che hanno condizionato la necessità in molti ospedali di rinviare interventi di chirurgia elettiva.

La trasmissione di agenti infettivi ed i problemi di approvvigionamento del sangue ed emocomponenti non sono le uniche aree di preoccupazione nell'ambito della pratica trasfusionale. In particolare il rischio di errore trasfusionale e della conseguente trasfusione di sangue ABO incompatibile rappresenta oggi il maggior rischio di evento indesiderato grave e potenzialmente fatale correlato con la trasfusione di sangue ed emocomponenti.

Altri rischi di natura infettiva o immunologica possono complicare, in una consistente percentuale di casi, il decorso del trattamento trasfusionale

Tutti questi rischi, alcuni dei quali associati anche con la trasfusione di sangue autologo, devono essere tenuti presenti dal clinico che ha la responsabilità di prescrivere la trasfusione di sangue o di adottare una o più delle strategie alternative alla trasfusione di sangue oggi disponibili.

Bibliografia. 1. Goodnough LT, Brecher ME, et al. *Transfusion medicine. First of two parts. Blood Transfusion. N Engl J Med* 1999; 340: 438-47. 2. Lackritz EM, Satten GA, et al. *Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. N Engl J Med* 1995;333:1721-5. 3. Schreiber GB, Busch MP, et al. *The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. N Engl J Med* 1996; 334:1685-90. 4. Velati C, Romanò L, et al. *Residual risk of transfusion-transmitted HCV and HIV infections by antibody-screened blood in Italy Transfusion* 2002; 42:989-993 5. Preiksaitis JK. *Indications for the use of cytomegalovirus-seronegative blood products. Transf Med Rev* 1991; 1:1-17 6. Smith K, Cobain T, Dunstan R. *Removal of cytomegalovirus-DNA from donor blood by filtration. Br J Haematol* 1993; 30:49-50. 7. Hillyer CD, Emmens RK, et al: *Methods for reduction of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: filtration versus the use of seronegative donor units. Transfusion* 1994 34: 929-32 8) Klein HG, Dodd RY, Ness PM, Fratantoni JA, Nemo GJ: *Current status of microbial contamination of blood components: Summary of a conference. Transfusion* 1997; 37:95-101. 9. Blajchman MA: *Transfusion-associated bacterial sepsis: The phoenix rises yet again. Transfusion* 1994; 34:940-942. 10. Wagner SJ, Friedman LI, Dodd RY: *Transfusion-associated bacterial sepsis. Clin Microbiol Rev* 1994;7:290-302. 11. Menitove J.E.: *Transfusion-transmitted infections: update. Semin Hematol* 1996; 33: 290-301. 12. Sazama K. *Bacteria in blood for transfusion. Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 350-64. 13. De Schiver A, Meheus A: *Syphilis and blood transfusion: a global perspective.* 1990; 30:

- 844-8. 14. **Dodd RY** *Transmission of parasites by blood transfusion.* *Vox Sang* 1998; 74: 161-3. 15) **Schmunis GA.** *Trypanosoma cruzi, the etiologic agent of Chagas' disease: status in the blood supply in endemic and nonendemic countries.* *Transfusion* 1991; 31:547-57. 16. **Turner ML, Ludlam CA.** *Variant Creutzfeldt-Jacob disease.* *Trans Med Rev* 2000; 14:216-22 17. **Hilton DA, Fathers E, et al** *Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jacob disease.* *Lancet* 1998; 352: 703-4 18. **Hill AF, Butterworth RJ Joiner S et al.** *Investigation of variant Creutzfeldt-Jacob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples.* *Lancet* 1999; 353: 183-9 19. **Klein MA Frigg R, Flechsig E, et al.** *A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie.* *Nature* 1997; 390: 687-90. 20. **Houston F, Foster JD, et al.** *Transmission of BSE by blood transfusion in sheep.* *Lancet* 2000; 356: 999-1000 21. **Kleinman S.** *New variant Creutzfeldt-Jacob disease and white cell reduction: risk assesment and decision making in the absence of data.* *Transfusion* 1999; 39: 920-24. 22. **Heddle NM, Soutar RL, et al:** *A prospective study to determine the frequency and clinical significance of alloimmunization post-transfusion.* *Br J Haematol* 1995; 91:1000-1005. 23. **Walker RH:** *Special report: Transfusion risks.* *Am J Clin Pathol* 1987; 88:374-378. 24. **Firestone DT:** *Adverse Effects of Blood Transfusion.* In **Rudmann SV (ed).** *Textbook of blood Banking and Transfusion Medicine.* Philadelphia, *Harcourt Brace & Co* 406-463, 1995. 25. **Pineda AA, Brzica Jr SM, Taswell HF:** *Hemolytic transfusion reaction. Recent experience in a large blood bank.* *Mayo Clinic Proceedings* 1978; 53:378-390. 26. **Pinkerton PH.** *Frequency of hemolytic transfusion reaction.* *Ann Intern Med* 1989;110:847 (Letter). 27. **Linden JV, Kaplan HS:** *Transfusion errors: Causes and effects.* *Transfus Med Rev* 1994; 8:169-183. 28. **Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J.** *Transfusion errors in the New York State: an analysis of 10 years' experience* *Transfusion* 2000; 40: 1207-13 29. **Williamson LM.** *Systems contributing to the assurance of transfusion safety in the United Kingdom.* *Vox Sang* 1999; 77:82-7 30. **Ness PM, Shirey RS, et al:** *The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reactions: Incidence, long-term serologic findings, and clinical significance.* *Transfusion* 1990; 30:688-693. 31. **Vamvakas EC, Pineda AA, et al:** *The differentiation of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions: Incidence and predictors of hemolysis.* *Transfusion* 1995; 35:26-32 32. **Vamvakas EC, Pineda AA:** *Allergic and Anaphylactic Reactions.* In **Popovsky MA (ed).** *Transfusion Reactions.* Bethesda, MD, *American Association of Blood Banks Press* 81-123, 1996 33. **Sandler SG, Mallory D, et al:** *IgA anaphylactic transfusion reactions.* *Transfus Med Rev* 1995; 9:1-8. 34. **Popovsky MA, Chaplin Jr HC, Moore SB:** *Transfusion-related acute lung injury: A neglected, serious complication of hemotherapy.* *Transfusion* 1992; 32:589-592. 35. **Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, et al:** *The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: A retrospective study.* *Transfusion* 1997; 37:719-726. 36. **Kopko PM, Holland PV:** *Transfusion-related acute lung injury.* *Br J Haematol* 105: 322-329, 1999. 37. **Silliman CC, Voelkel NE, Allard JD, et al:** *Plasma and lipids from stored packed red cells cause acute lung injury in an animal model.* *J Clin Invest* 101: 1458-1467, 1998. 38. **Kollef MH, Schuster DP:** *The acute respiratory distress syndrome.* *New Engl J Med* 332: 27-37, 1995. 39. **Mc Farland JG:** *Posttransfusion purpura.* In: **Popovsky MA (ed).** *Transfusion reactions.* Bethesda, MD, *American Association of Blood Banks Press* 205-229, 1996. 40. **Ferrara JL, Deeg HJ.** *Graft versus host disease.* *N Engl J Med* 1991; 324: 667-73. 41. **Anderson KC, Weistein HJ.** *Transfusion associated graft-versus-host disease.* *N Engl J Med* 1990; 323: 315-321. 42. **Ohto H, Anderson KC:** *Survey of transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent recipients.* *Transfus Med Rev* 1996;10:31-43. 43. **Rosen NR, Weidner JG, Boldt HD, Rosen DS.** *Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease: selection of an adequate dose of gamma radiation.* *Transfusion* 1993; 33: 125-131 44. **Grass JA, Wafa T, Reames A et al.** *Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by photochemical treatment.* *Blood* 1999; 93: 3140-47 45. **Bordin JO, Heddle NM, Blajchman MA.** *The biologic effects of leukocytes present in transfused blood products.* *Blood* 1994; 84:1703-21. 46. **Brunson ME, Alexander JW.** *Mechanisms of transfusion-induced immunosuppression.* *Transfusion* 1990; 30:651-8 47. **Blajchman MA.** *The clinical relevance of leukocytes present in cellular components.* In: **Trigger factors in transfusion medicine.** C. Th **Smith Sibinga Pc Das aand EL Snyder (eds)** *Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1996, pp 73-82* 48. **Opelz G., Sengar D.P., Mickey M.R., Terasaki P.I.:** *Effect of blood transfusion on subsequent transplants.* *Transplant. Proc* 1973; 5: 253-259. 49. **Braga M, Vignali A, Radaelli G, et al.:** *Association between perioperative blood transfusion and postoperative infection in patients having elective operations for gastrointestinal cancer.* *Eur J Surg* 1992; 158: 531-6. 50. **Heiss MM, Mempel W, Jauch K-W, et al.** *Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery.* *Lancet* 1993;

342:1328-33 51. Busch ORC, Marquet RL, Jeekel J. *Allogeneic blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. N Engl J Med* 1993; 328:1372-6 52. Houbiers JGA, Brand A, van de Watering LMG, et al. *Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. Lancet* 1994; 344:573-8 53. Blair SD, Janvrin SB. *Relation between cancer of the colon and blood transfusion. Br Med J* 1985; 290: 1516-1517. 54. Creasy TS, Veitch PS, Bell PR. *A relationship between perioperative blood transfusion and recurrence of carcinoma of the sigmoid colon following potentially curative surgery. Ann R Coll Surg Engl* 1987; 69: 100-103. 55. Heiss MM, Jauch KW, Delanoff C, et al. *Blood transfusion modulated tumor recurrence: a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 1859-1867. 56. Bordin JO, Bardossy L Blajchman MA. *Growth enhancement of established tumors by allogeneic blood transfusion in experimental animals and its amelioration by leukodepletion: The importance of the timing of leukodepletion Blood* 1994; 84: 344-48 57. Blajchman MA. *Immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusion: clinical manifestations and mechanisms. Vox Sang* 1998; 74(suppl2): 315-319

DEFINIZIONE DEL FABBISOGNO TRASFUSIONALE IN CHIRURGIA, APPROCCIO MATEMATICO (ALGORITMO TRASFUSIONALE). DIAGNOSI E TRATTAMENTO ANEMIA PREINTERVENTO

F. Mercuriali, G. Inghilleri

Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Osp Ca' Granda di Riguarda - Milano

L'impiego delle strategie alternative alla trasfusione di sangue allogenico rappresenta una attraente pratica in quanto non solo elimina, o quantomeno riduce, la maggior parte dei rischi connessi con la trasfusione di sangue allogenico (1) ma anche perché, se ampiamente utilizzato può avere un impatto significativo nel soddisfare il fabbisogno di sangue contribuendo così all'autosufficienza.

Tuttavia, l'utilizzo delle tecniche alternative alla trasfusione di sangue allogenico spesso comporta un incremento dei costi rispetto all'uso del sangue allogenico con minimi benefici clinici per il paziente, soprattutto in considerazione dell'elevato grado di sicurezza che la trasfusione di sangue allogenico ha raggiunto in questi ultimi anni (2-6). Da una attenta analisi dei lavori apparsi in letteratura emerge che la principale causa dello sfavorevole rapporto costo-beneficio delle tecniche alternative alla trasfusione di sangue allogenico è rappresentata dal frequente utilizzo che viene fatto di queste tecniche in casi in cui non ne sussiste l'indicazione. E' evidente infatti che l'uso delle tecniche alternative in paziente nei quali il fabbisogno trasfusionale è limitato e sporadico comporta esclusivamente un incremento dei costi senza alcun beneficio clinico per il paziente.

La corretta identificazione dei casi per i quali è indicato l'utilizzo delle varie tecniche alternative alla trasfusione di sangue allogenico presuppone una precisa valutazione del fabbisogno trasfusionale nel paziente chirurgico.

Per stabilire il reale fabbisogno trasfusionale in previsione di un intervento chirurgico, vengono utilizzati ormai da molti anni metodi quali l'MSBOS (Maximum Surgical Blood Order Schedule) (7), o il SOPCAB (Schedule of Optimal Preoperative Collection of Autologous Blood) (8). L'MSBOS definisce, mediante un'indagine retrospettiva eseguita a scadenze regolari all'interno di ciascuna struttura sanitaria, il numero di unità di sangue da richiedere per ogni tipo di intervento ed eventualmente per equipe chirurgica e viene ottenuto calcolando il numero di unità di sangue trasfuse durante l'intervento necessario a coprire il fabbisogno nell'80% dei pazienti. Il SOPCAB indica il numero ottimale di unità autologhe che deve predepositare un paziente candidato ad un determinato intervento chirurgico e viene pertanto calcolato sulla base del numero di unità che vengono trasfuse durante l'intero periodo di degenza ad una popolazione di pazienti sottoposti a quel tipo di intervento. Tali sistemi sono stati utilizzati nel corso di questi anni anche presso l'Istituto Ortopedico G. Pini e si sono dimostrati molto utili sia per una corretta gestione delle scorte di sangue allogenico che per un discreto contenimento delle unità autologhe non utilizzate consentendo di limitare la percentuale di scarto delle unità allogeniche ampiamente al di sotto del 5% e delle autologhe tra il 6 ed il 15%.

Sistemi quali l'MSBOS ed il SOPCAB hanno sinora pertanto rappresentato un buon mezzo per pianificare le scorte del centro trasfusionale, per limitare le richieste non giustificate e per identificare gli interventi nei quali l'elevato fabbisogno trasfusionale suggerisce l'opportunità di utilizzare tecniche alternative alla trasfusione di sangue allogenico. Essi tuttavia soffrono di una grave limitazione, in quanto rappresentano una rilevazione di uno stato di fatto (numero di unità realmente trasfuse) e non entrano nel merito della correttezza dell'indicazione trasfusionale relativamente al singolo paziente.

Per questo motivo abbiamo affrontato il problema cercando di definire un approccio mirato non solo al tipo di intervento, ma anche all'équipe chirurgica ed alle caratteristiche cliniche ed ematologiche proprie del paziente al fine di stabilire il fabbisogno trasfusionale individuale (9). Per realizzare ciò siamo partiti dai due parametri che condizionano il fabbisogno trasfusionale, e precisamente la perdita di sangue perioperatoria da un lato e la quantità di sangue che quello specifico paziente, per le sue caratteristiche fisiologiche e cliniche, può tollerare di perdere prima che si renda necessario ricorrere alla trasfusione (Perdita tollerata).

Definizione delle perdite perioperatorie.

Questo problema, apparentemente semplice si è dimostrato di difficile soluzione in quanto i sistemi tradizionali di

calcolo delle perdite, basati sul peso delle garze e sul riscontro dei volumi aspirati dal campo operatorio o raccolti dai drenaggi nel periodo post-operatorio non si sono dimostrati attendibili in quanto, nonostante una ottimale collaborazione con il personale di sala operatoria nella raccolta dei dati, si riscontravano notevoli discrepanze tra le perdite così calcolate ed i dati ematologici dei pazienti.

Si è pertanto stabilito di calcolare le perdite operatorie per ciascun paziente non più in termini di perdita di sangue "intero" ma bensì in termini di perdita di eritrociti. Tale perdita può essere facilmente calcolata sottraendo dalla massa eritrocitaria circolante prima dell'intervento la massa eritrocitaria ad una distanza dall'intervento in cui si ritiene che il paziente si sia riequilibrato dal punto di vista volemico e che dopo la quale raramente richieda trattamento trasfusionale (per la chirurgia ortopedica 5 giorni). A questa differenza verrà aggiunto il volume, espresso in ml di eritrociti, trasfuso in questo intervallo. La massa eritrocitaria circolante è facilmente ottenibile in quanto per la sua definizione vengono utilizzati il peso, l'altezza e l'ematocrito (Ht) del paziente. Per le unità allogene tale calcolo risulta agevole in quanto nella maggior parte dei centri trasfusionali viene registrato per ogni unità il contenuto in eritrociti. Per le unità autologhe, il contenuto di eritrociti è facilmente ottenibile in quanto il centro produttore conosce il volume prelevato e l'Ht del paziente al momento della donazione. Per le unità recuperate e lavate perioperatoriamente si conosce il numero di cicli eseguiti e l'Ht medio dopo il ciclo di lavaggio.

Eseguendo questa valutazione su tutti i pazienti operati sarà possibile definire per ciascun intervento ed eventualmente per ciascuna équipe chirurgica che esegue tale intervento il valore di perdita perioperatoria prevista (utilizzando la media, la mediana o qualsiasi punto della distribuzione) con la migliore approssimazione. Questo dato che rappresenta il primo parametro che entra nella formula per la definizione del fabbisogno trasfusionale e si è dimostrato molto utile per monitorare nel tempo le perdite operatorie e le loro variazioni che possono essere legate alla accuratezza dell'emostasi adottata dai diversi chirurghi, dalle tecniche chirurgiche ed anestesologiche, e da tutti i presidi che attivamente possono essere utilizzati per limitare la perdita quali i farmaci procoagulanti (aprotinina, desmopressina), le colle di fibrina od altro. Nella Tabella 1 viene riportata la formula ed un esempio della sua applicazione.

Tab. 1 Formule per il calcolo delle perdite ematiche perioperatorie ed esempio di applicazione

Perdita ematica perioperatoria = Riduzione della massa eritrocitaria circolante (C-RBC mass) dal preintervento al 5° giorno postop + volume di RBC trasfusi;

$$= C-RBC\ mass_{preintervento} - C-RBC\ mass_{5^\circ\ giorno\ postop} + mL\ di\ RBC\ trasfusi,$$

dove:

C-RBC-mass (in L di RBC) = Volume Ematico Circolante (VEC) x Hct;

VEC = se femmina = $0.3561 \times \text{altezza (m)}^3 + 0.03308 \times \text{peso (kg)} + 0.1833$

se maschio = $0.3669 \times \text{altezza (m)}^3 + 0.03219 \times \text{peso (kg)} + 0.6041$

Per cui:

Perdita ematica perioperatoria = $VEC (Hct_{preintervento} - Hct_{5^\circ\ giorno\ postop}) + mL\ RBC\ trasfusi$

Esempio

Uomo di 72Kg, altezza 1,72m, Hct preintervento = 0,36; Hct il 5° giorno postop.:0,29; trasfuso con 2 unità autologhe di 400g con ematocrito di 0,40 e 0,38, rispettivamente

$$VEC = [0,3669 \times (1,72)^3] + [0,03219 \times (72)] + 0,6041 = 4,789$$

$$\text{Perdita ematica perioperatoria} = 4,789 \times (0,36 - 0,29) + (400 \times 0,4 + 400 \times 0,38)$$

$$= 4,789 \times 0,07 + (0,160 + 0,152)$$

$$= 0,335 + 0,312 = 0,647$$

Perdita tollerata

Rappresenta il volume di sangue che un paziente può perdere prima di raggiungere un valore di ematocrito, al quale si rende necessaria la trasfusione. Questo valore dipende dalla massa eritrocitaria circolante e dai valori di Ht ed Hb ritenuti compatibili con le particolari condizioni cliniche del paziente. Pazienti giovani ed in buone condizioni potranno tollerare valori di Ht relativamente bassi, mentre pazienti più anziani o quelli che non riescono a compensare

l'ipossia conseguente all'anemia per ragioni cardiocircolatorie o polmonari dovranno essere tenuti a valori di Ht più elevati.

Questa valutazione può agevolmente essere eseguita in occasione di visite di preaccertamento o di una qualsiasi visita preoperatoria conoscendo l'Ht del paziente e stabilendo dopo valutazione clinica quale valore di Ht si ritenga che il paziente debba avere ad una certa distanza dall'intervento (quinta giornata per la chirurgia ortopedica). Disponendo di questi parametri, la quantità di sangue che il paziente può perdere viene calcolata utilizzando la formula riportata nella tabella 2 assieme ad un esempio.

Tab. 2 Formule per il calcolo delle perdite ematiche tollerata ed esempio di applicazione

Perdita ematica tollerata = Volume di eritrociti che il paziente può perdere prima di raggiungere un valore di ematocrito (Hct) minimo accettabile.

$$\text{Perdita ematica tollerata (L di RBC)} = (\text{VEC} \times \text{Hct}_{\text{preoperatorio}}) - (\text{VEC} \times \text{Hct}_{\text{minimo accettabile}})$$

Dove: VEC = Volume Ematico Circolante

$\text{Hct}_{\text{minimo accettabile}}$ = Hct minimo che si ritiene il pz. possa raggiungere compatibilmente con le sue condizioni cliniche.

Esempio

Donna di 41 anni in buone condizioni generali, peso 61Kg., altezza 1,70m; Hct preintervento = 0,42; Hct minimo accettabile = 0,27

$$\text{VEC} = [0,3561 \times (170/100)^3] + [0,03308 \times 61] + 0,1833 = 3,951 \text{ L}$$

$$\text{Perdita ematica tollerata} = 3,951 \times (0,42 - 0,27)$$

$$= 3,951 \times 0,15 = 0,592 \text{ L di RBC}$$

Definizione del fabbisogno trasfusionale e scelta del trattamento trasfusionale

Il fabbisogno trasfusionale, è rappresentato dalla differenza tra la perdita prevista e la perdita tollerata.

Quando tale differenza fornisce un valore negativo ciò significa che il paziente è in condizioni cliniche ed ematologiche che gli consentono di perdere più sangue di quanto si preveda che quel tipo di intervento comporti. In questo caso il paziente sarà scoraggiato dal predepositare il suo sangue dopo avergli illustrato i motivi. Verranno eseguiti il gruppo ed una accurata ricerca di anticorpi (Type and Screen) e poiché la perdita intraoperatoria potrebbe essere superiore al previsto per eventuali complicanze intercorrenti si consiglia di utilizzare il recupero intraoperatorio e/o postoperatorio utilizzando la metodica definita di "Stand-by". Questa consiste nel montare solo la linea di aspirazione ed il contenitore di raccolta e di procedere al lavaggio solo se la quantità di sangue raccolta è significativa ma soprattutto se l'anestesista ritiene che sia clinicamente utile al paziente.

Qualora la differenza dia un risultato positivo tale valore rappresenta il fabbisogno trasfusionale espresso in ml di eritrociti. La formula ed un esempio sono riportati nella tabella 3.

Tab. 3 Formule per il calcolo del fabbisogno trasfusionale previsto ed esempio di applicazione

Fabbisogno trasfusionale previsto (L di RBC) = Perdita ematica prevista - Perdita ematica tollerata .
e conseguentemente

$$= \text{Perdita Ematica Prevista} - (\text{VEC} \times \text{Ht}_{\text{preoperatorio}} - \text{VEC} \times \text{Ht}_{\text{minimo accettabile}})$$

Esempio

Femmina, 60Kg, altezza 1.6m, Ht basale 0.36, Ht minimo accettabile 0.27, candidata ad intervento di protesi totale d'anca per cui è prevista una perdita di 800mL di eritrociti.

$$\text{VEC} = [0,3561 \times (1.6)^3] + [0,0338 \times 60] + 0,1833 = 3,627$$

$$\text{Perdita Ematica Tollerata} = (3,627 \times 0,36) - (3,627 \times 0,27) = 1,306 - 0,98 = 0,326 \text{ mL of RBC}$$

$$\text{Fabbisogno trasfusionale previsto} = 0,800 - 0,326 = 0,474 \text{ L RBCs (} = 2,6 \text{ unità di sangue allogeneico)}$$

A questo punto, tenendo conto di quanto ciascuna tecnica alternativa alla trasfusione di sangue allogeneico è in grado

di fornire in termini di volume di eritrociti (tab.4) , sarà possibile identificare la strategia trasfusionale più appropriata in base al tipo di intervento cui il paziente è candidato, il tempo disponibile prima dell'intervento, la disponibilità delle diverse tecniche alternative alla trasfusione allogenica, alle condizioni cliniche del paziente e a considerazioni di tipo economico.

Tab. 4 Efficacia in termini di produzione di nuovi eritrociti o di riduzione delle perdite chirurgiche di alcune delle tecniche alternative alla trasfusione di sangue allogenico

Predeposito	Il prelievo di 3 unità autologhe consente la produzione di 180-200 ml di RBC in almeno 15-20 giorni
Emodiluizione	Consente il risparmio di 180-200 ml di RBC quando l'Ht viene ridotto di almeno 10-20 punti e la perdita perioperatoria è superiore a 1 litro.
Recupero Perioperatorio	Consente di recuperare il 20-40% della perdita eritrocitaria perioperatoria totale.
rHuEPO	Induce la produzione di 180-200ml di RBC (1 g/dL di emoglobina) per settimana di trattamento

Pianificazione della condotta trasfusionale

Per una corretta pianificazione della condotta trasfusionale in chirurgia è indispensabile una precisa organizzazione dei reparti e servizi che concorrono alla realizzazione dell'intervento attraverso un flusso operativo che va dalla diagnosi agli accertamenti di idoneità all'intervento, alla preparazione del paziente all'intervento stesso, al follow-up postoperatorio. Questo approccio multidisciplinare permette di esprimere al meglio le competenze delle singole specialità e razionalizza i tempi e i metodi incidendo favorevolmente sui costi di gestione della struttura sanitaria.

Per quanto riguarda più specificatamente la trasfusione, l'osservazione del paziente con sufficiente anticipo può consentire al Centro Trasfusionale di diagnosticare e trattare forme di anemia correggibili con ematinici, di fronteggiare eventuali problemi di natura immunologica e di impostare il protocollo di autotrasfusione più opportuno mediante l'attenta valutazione dei parametri clinici e del fabbisogno trasfusionale previsto.

Presso l'Istituto Ortopedico Gaetano Pini è stato realizzato da alcuni anni un programma per il preaccertamento in regime ambulatoriale dell'idoneità del paziente all'intervento chirurgico (eseguito circa un mese prima della data prevista per il ricovero) nel corso del quale i pazienti candidati ad intervento chirurgico per il quale è prevedibile la necessità di un supporto trasfusionale vengono esaminati dai medici del Servizio Trasfusionale per una valutazione immunoematologica e per la definizione delle strategie trasfusionali più opportune per soddisfare il loro fabbisogno trasfusionale. Tale programma oltre a consentire al Servizio Trasfusionale di disporre del paziente per un periodo di tempo sufficiente per un ottimale svolgimento di eventuali programmi di predeposito ha permesso di rilevare in una rilevante quota di paziente "stati carenziali" correggibili con opportuna terapia con ematinici.

Infatti su 1020 pazienti valutati per l'idoneità al predeposito, in 222 casi (21%) è stata riscontrata una sideropenia di grado variabile. In 52/222 (25%) la sideropenia era marcata ed era presente uno stato anemico (Hb 12.0 ± 0.9). In questi pazienti è stata eseguita una terapia marziale per via venosa prima di iniziare il programma di predeposito che ha consentito, nel corso di circa 40 giorni, la produzione di un volume di eritrociti (media 157 ± 89 mL) di poco inferiore a quello contenuto in una unità di sangue allogenico e di incrementare conseguentemente valori di emoglobina di circa 1 g/dL.

Nei rimanenti 172 pazienti con carenza marziale (149 femmine e 23 maschi, di età media 65 ± 17 anni) è stata attuata una supplementazione marziale endovenosa durante il programma di predeposito che ha consentito di ottimizzare il programma di predeposito garantendo ai pazienti una adeguata disponibilità dei costituenti biologici necessari alla ricostituzione degli eritrociti prelevati con i salassi.

Conclusioni

La disponibilità di numerose strategie di risparmio di sangue e di differenti tecniche di autotrasfusione ed il loro razionale utilizzo consentono di offrire al paziente un trattamento trasfusionale ottimale. La decisione di quali tecniche utilizzare, da sole o in combinazione dipende dalle caratteristiche cliniche e fisiologiche del paziente, dal tipo di intervento e da ragioni logistiche ed organizzative.

Bibliografia. 1. AuBuchon JP, Birkmeyer JD, Busch MP: *Safety of the blood supply in the United States: Opportunities and controversies. Ann Intern Med* 1997;127: 904-9. 2. AuBuchon JP, Birkmeyer JD. *Controversies in transfusion medicine. Is autologous blood transfusion worth the cost? Con. Transfusion* 1994; 34:75-8. 3. Forbes JM, Anderson MD, et al. *Blood transfusion costs: a multicenter study. Transfusion* 1991; 31:318-323 4. Goodnough LT, Bodner MS, Martin JW. *Blood transfusion and blood conservation: cost and utilization issues. Am J Med Qual* 1994; 34: 259-64 5. Etchason J, Petz L, Keeler E, et al. *The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. N Engl J Med.* 1995; 332:719-24 6. Birkmeyer D, Goodnough LT, AuBuchon P, et al. *The cost-effectiveness of preoperative autologous blood donation for total hip and knee replacement. Transfusion* 1993; 33: 544-51 7. Friedman BA, Oberman HA, Chadwick AR, Kingdon KI. *The maximum surgical blood order schedule and surgical blood use in the United States. Transfusion* 1976;16:380-7 8. Axelrod FB, Pepkowitz SH, Goldfinger D. *Establishment of a schedule of optimal preoperative collection of autologous blood. Transfusion* 1989;29:677-80. 9. Mercuriali F, Inghilleri G. *Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy. Curr Med Res Opinion* 1996; 13:465-78

STRATEGIE ANESTESIOLOGICHE ED EMODILUIZIONE ISOVOLEMICA PERIOPERATORIA

Stefano Falchi

P.O. Santa Maria Nuova - Firenze

La trasfusione è una pratica sostanzialmente sicura, ma ancora associata a vari tipi di rischio, soprattutto infettivo ed immunologico. Infatti, nonostante i più accurati controlli dei donatori e il miglioramento dei test diagnostici per rilevare le infezioni, persiste una possibilità su 676000 di contrarre il virus HIV, una su 103000 il virus dell'epatite C ed una su 63000 il virus dell'epatite B in seguito a trasfusione di sangue allogenico. Difficoltà aggiuntive concernono la reperibilità e la disponibilità di sangue, emocomponenti ed emoderivati. L'idea del risparmio di sangue nacque negli anni '60 e '70 per l'enorme sviluppo della cardiocirurgia, ma soprattutto per la chirurgia di guerra in Vietnam. Da allora sono state realizzate molteplici modalità di intervento: aumento della riserva funzionale di globuli rossi, tecniche di autoemotrasfusione (predeposito, emodiluzione, recupero perioperatorio), sostituti del sangue etc. Tutte queste strategie devono essere concertate da chirurghi, anestesisti e trasfusionisti nei comitati del buon uso del sangue.

EMODILUIZIONE. Consiste nel ridurre l'ematokrito mediante prelievo di sangue ed integrazione della volemia con infusione contemporanea di soluzioni elettrolitiche e colloidali. Il sangue può essere prelevato intenzionalmente in fase preoperatoria o perduto spontaneamente durante l'intervento. La emodiluzione realizza l'obiettivo di mantenere inalterato il trasporto di ossigeno a fronte di importanti riduzioni dell'emoglobina. La riduzione della viscosità che ne consegue diminuisce le resistenze vascolari sistemiche ed aumenta il ritorno venoso al cuore destro. La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa media rimangono invariate per aumento della portata cardiaca, da aumento del volume sistolico. Perché si possa attuare questo meccanismo compensatorio è necessario il mantenimento della normovolemia (1). Ben appropriato a tale scopo si è rivelato l'uso dell'Amido idrossietilico, che assicura una prolungata ed efficace espansione della volemia, riducendo inoltre i rischi di edema interstiziale connessi ad un uso eccessivo delle sole soluzioni cristalloidi (2). L'Amido è un colloide sintetizzato dalla amilopectina, che è già stato validato dalla letteratura internazionale (3). L'emodiluzione intenzionale normovolemica non è praticabile in quei pazienti che non possono applicare il meccanismo compensatorio di incremento della portata cardiaca: è controindicata pertanto nei pazienti a gittata cardiaca fissa (grave cardiopatia coronarica, cardiomiopatia, cardiopatia valvolare). E' interessante invece sottolineare il fatto che l'età avanzata non è di per sé una controindicazione.

I criteri di reclutamento per la emodiluzione in chirurgia generale sono: perdite ematiche complessive stimate tra 1000 e 2000 ml, Hb superiore a 12 g/100 ml ed assenza di alcune patologie (coronariche, renali, polmonari etc).

Fino ad alcuni anni fa si riteneva sicura la emodiluzione fino a valori di ematokrito = 30: infatti, in base alla dimostrazione di Hint è questo il valore che assicura il miglior trasporto di ossigeno, che diminuisce a valori inferiori di ematokrito (4). Di recente in letteratura sono apparsi lavori scientifici di pazienti emodiluiti a valori di ematokrito molto più spinti e di interventi chirurgici eseguiti senza trasfusione anche per trapianti di fegato in testimoni di Geova. Infatti, nel 1996 viene pubblicato il primo caso di trapianto di fegato senza uso del sangue (5). Nel 1997 viene segnalato il caso di un paziente sopravvissuto ad una emodiluzione estrema (HT 1,1 per 30 minuti) per massiva emorragia in chirurgia tumorale (6). Il tema attualmente in discussione è pertanto questo: esiste un limite alla chirurgia senza sangue e alla emodiluzione? E' certo che l'anestesia influisce nei meccanismi di adattamento fisiologico alla emodiluzione (ridotta domanda di ossigeno tissutale, ridotta risposta compensatoria in termine di gittata cardiaca). In conclusione, rimane ancora da determinare la tolleranza del paziente all'anemia severa e il cosiddetto livello critico di anemia è ancora di difficile identificazione (7).

Bibliografia 1. Franco A. et al: *Toscana Medica* (2002) 2 : 36-37 2. Boldt J. et al.: *Intensive Care Med* (1998) 24 : 28-36 3. Warren B. et al.: *Anesth Analg* (1997) 84 : 206-212 4. Spahn D.R. et al.: *Anesth Analg* (1994) 78 : 1000-1021 5. Seu P. et al.: *Clin Transplantation* (1996) 10 : 404-407 6. Zollinger a. et al.: *Anesthesiology* (1997) 87 : 985-987 7. Van der Linden P.: *3° Simposio NATA Roma 2002*

IMPIEGO DELLA COLLA DI FIBRINA AUTOLOGA O ALLOGENICA, RECUPERO EMATICO INTRA E POSTOPERATORIO

G. Inghilleri, F. Mercuriali, L. Santoleri

Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Osp Ca' Granda di Riguarda - Milano

Negli ultimi anni la riduzione dell'utilizzo di sangue allogenico nei pazienti candidati ad interventi chirurgici è divenuto un obiettivo di primaria importanza sia per i rischi, oggi fortunatamente molto bassi, a cui la trasfusione di sangue allogenico espone il ricevente, sia per il sempre crescente problema della disponibilità di sangue da donatore in quantità adeguata a coprire il fabbisogno. Per tali motivi nell'ultimo decennio sono state proposte, sperimentate ed utilizzate numerose strategie per ridurre l'uso di sangue allogenico ed in particolare di concentrati eritrocitari che costituiscono l'emocomponente di gran lunga più utilizzato in chirurgia.

Tali strategie, a seconda del meccanismo attraverso il quale influenzano il fabbisogno trasfusionale del paziente chirurgico, possono essere suddivise in due grosse categorie:

- a) strategie per la riduzione delle perdite intraoperatorie e postoperatorie di eritrociti.
- b) strategie per incrementare il volume di eritrociti che il paziente può tollerare di perdere prima di necessitare di supporto trasfusionale

La riduzione della perdita chirurgica può essere ottenuta mediante l'utilizzo di tecniche chirurgiche più conservative, di tecniche anestesologiche che limitino l'emorragia, di una emostasi intraoperatoria particolarmente accurata, della somministrazione di farmaci procoagulanti (aprotinina, desmopressina) e dell'adozione di collanti topici quali la colla di fibrina allogenica o autologa. Per limitare ulteriormente la perdita eritrocitaria, possono essere adottate le tecniche autotrasfusionali utilizzabili nel periodo perioperatorio quali la emodiluizione isovolemica perioperatoria ed il recupero di sangue intraoperatorio.

In questo lavoro verranno descritte due di queste metodiche: gli agenti emostatici locali con specifico riguardo alla colla di fibrina ed il recupero delle perdite ematiche perioperatorie.

Agenti emostatici locali

L'accelerazione dei processi emostatici a livello dei tessuti lesi nel corso dell'intervento chirurgico rappresenta da sempre il metodo principale per limitare le perdite ematiche perioperatorie e conseguentemente ridurre la morbilità indotta dall'accumulo di sangue o altri fluidi nei tessuti limitrofi alla ferita chirurgica (ritardata guarigione, infezioni, etc) e la necessità di supporto trasfusionale. La continua ricerca di metodi atti a conseguire tale obiettivo ha portato alla realizzazione degli elettrocoagulatori ed allo sviluppo dei moderni bisturi laser. Nel corso degli anni, inoltre, sono stati sviluppati numerosi agenti emostatici naturali o sintetici quali i prodotti a base di collagene, le spugne di gelatine riassorbibili, i composti di cellulosa ossidata e le colle a base di cianacrilato sintetico. Tra questi tipi di prodotti la "colla di fibrina" è stata considerata da molti chirurghi come il prodotto che più si avvicina "collante" topico ideale [1].

La "colla di fibrina" è un adesivo a 2 componenti composto da un concentrato di fibrinogeno variamente ottenuto (e che normalmente contiene anche altri fattori attivi nei processi emostatici come ad esempio l'aprotinina) e da soluzioni di trombina. Al momento dell'utilizzo i 2 componenti vengono miscelati in presenza di ioni calcio, riproducendo così le fasi finali del processo della coagulazione: l'attivazione del fibrinogeno, indotta dalla trombina, porta alla formazione di un "coagulo" di fibrina che immediatamente consolida e aderisce ai tessuti. La colla di fibrina, che è "sostanza" naturale e di derivazione umana, è priva di tossicità per i tessuti su cui viene applicata, promuove la formazione di un coagulo ben adeso ai tessuti in pochi secondi, è completamente riassorbita in qualche giorno e sembra inoltre in grado di stimolare i processi riparativi e la crescita dei tessuti lesi su cui è applicata.

Attualmente vengono utilizzati diversi tipi di "colla di fibrina" che vengono normalmente suddivisi in 2 categorie, i prodotti commerciali e quelli realizzati in laboratorio (o "home-made"), che si differenziano per la metodologia di preparazione del concentrato di fibrinogeno. Nei prodotti commerciali il fibrinogeno è ottenuto attraverso il processo di frazionamento di Cohn [2] mentre nella colla di fibrina realizzata "in laboratorio" il fibrinogeno viene concentrato attraverso il processo della crioprecipitazione di plasma allogenico o autologo [3]. I prodotti del commercio possiedo-

no elevate concentrazioni di fibrinogeno, sono privi di rischi infettivi in quanto sottoposti a trattamenti di inattivazione virale, sono di pronto e facile utilizzo ma hanno costi molto elevati. I prodotti realizzati "in laboratorio" hanno, viceversa, un contenuto di fibrinogeno inferiore e altamente variabile da una preparazione all'altra, richiedono molto tempo per la preparazione, non vengono sottoposti a processi di inattivazione virale ma hanno costi molto più bassi. Le preparazioni di colla di fibrina, sia del commercio che "home made", hanno trovato un largo impiego in vari campi della pratica chirurgica ove sono state utilizzate principalmente con uno dei seguenti obiettivi: facilitare l'adesione tessutale, coadiuvare le suture chirurgiche e favorire l'emostasi (1,3,4,5) Purtroppo, benché in letteratura siano reperibili numerosissimi studi clinici in una ampia varietà di applicazioni chirurgiche, la maggior parte delle pubblicazioni si riferiscono a studi non controllati e condotti su un limitato numero di pazienti.

Le più comuni applicazioni cliniche della colla di fibrina sono nel campo della chirurgia cardiovascolare, toracica e neurochirurgica. Importanti risultati sono inoltre stati ottenuti anche nel campo della chirurgia addominale, epatica e maxillofaciale.

La più ampia esperienza finora acquisita sulla colla di fibrina riguarda probabilmente l'ambito cardiovascolare nel quale tali prodotti sono stati utilizzati come emostatici per ridurre il sanguinamento, lento e diffuso, che si produce su ampie superfici di tessuti cruentati o lungo linee di sutura di anastomosi vascolari o da sedi di puntura d'ago. Numerosi studi pubblicati in questo ambito, molti dei quali randomizzati e controllati, sembrano dimostrare l'efficacia della colla di fibrina nel ridurre il sanguinamento nei re-interventi su bypass coronarico e nella chirurgia delle cardiopatie congenite (6)

Importanti risultati sono stati ottenuti nella chirurgia toracica ed in particolare per il trattamento di lesioni o fistole bronchiali con fuoriuscita gassosa che possono verificarsi nel corso di interventi di decorticazione o resezione polmonare. In un importante studio controllato e randomizzato (7) condotto su un totale di 114 pazienti l'incidenza di complicazioni tali da causare fuoriuscita gassosa è risultato del 41% inferiore nel gruppo trattato con colla di fibrina rispetto a quello di controllo ($p < 0.02$). Nel gruppo dei pazienti trattati è stata inoltre osservata una riduzione del periodo di ospedalizzazione, con un valore mediano di 1 giorno ($p < 0.05$).

In campo neurochirurgico la colla di fibrina è utilizzata con ottimi risultati nel trattamento di brecce della dura con perdite di liquor e come sigillante nelle anastomosi vascolari intracraniche o nelle suture della dura dopo craniotomia. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'applicazione per via endoscopica della colla di fibrina per il trattamento dell'ulcera gastrica sanguinante. In uno studio condotto su 955 pazienti, in 716 casi è stato possibile arrestare l'emorragia dopo una singola applicazione di colla di fibrina ed in altri 239 pazienti dopo una seconda applicazione (8). Un successivo studio ha inoltre dimostrato la maggior efficacia della applicazione della colla di fibrina nei confronti del trattamento con soluzioni sclerosante: nei pazienti trattati con colla di fibrina è stata infatti rilevata una riduzione del 33.3 della frequenza di recidive e una riduzione del 40.8% nella frequenza dei fallimenti terapeutici (9). L'applicazione di colla di fibrina è risultata altamente efficace nel ridurre il sanguinamento dalle superficie di taglio in corso di epatectomia ed uno studio randomizzato condotto su 62 pazienti sottoposti a resezione epatica ha dimostrato la maggior efficacia della colla di fibrina nei confronti dell'applicazione di microcristalli di collagene nel prevenire sanguinamento postoperatorio o stravasi biliari (10).

La colla di fibrina è stata inoltre utilizzata con successo per controllare il sanguinamento dopo estrazioni dentali o nel corso di piccoli interventi chirurgici in pazienti ad elevato rischio di sanguinamento per difetti congeniti della coagulazione o perché in terapia anticoagulante (2,4).

Infine, la colla di fibrina viene largamente utilizzata e con ottimi risultati in chirurgia plastica (soprattutto per facilitare l'attecchimento di trapianti cutanei in pazienti ustionati) e maxillofaciale.

Nell'ambito della chirurgia maggiore ad elevato sanguinamento gli studi disponibili sono, fatta eccezione per l'ambito cardiovascolare e della chirurgia epatica, limitati. Recentemente è stato condotto nel nostro Istituto uno studio controllato per valutare l'efficacia della colla di fibrina, prodotta da crioprecipitato autologo, nel limitare il sanguinamento in 20 pazienti sottoposti ad intervento di protesi totale d'anca (11). Per la preparazione del crioprecipitato è stata utilizzato il sistema Cryoseal Thermogenesis-Dideco, precedentemente descritto. Il crioprecipitato è stato applicato nel canale femorale prima della installazione della protesi mediante un applicatore, attraverso il quale è altresì avvenu-

to il miscelamento, con rapporto 1:1, del concentrato di fibrinogeno con una soluzione di 100 U/ml di trombina umana (Ortho Diagnostic System) .

L'efficacia della colla di fibrina è stata valutata comparando tra i 2 gruppi le perdite eritrocitarie calcolate sommando alla riduzione della massa eritrocitaria circolante tra il preintervento ed il 5° giorno postoperatorio il volume di eritrociti trasfusi nello stesso periodo. Nonostante i due gruppi presentassero caratteristiche sovrapponibili per età, sesso, ematocrito basale e preoperatorio, nel gruppo di pazienti in cui è stata utilizzata la colla di fibrina la perdita di RBC è risultata significativamente inferiore (640 ± 121 ml vs 904 ± 152 ml di RBC $p= 0.000$). In nessuno dei pazienti sono stati osservati effetti indesiderati attribuibili all'uso della colla di fibrina.

Tali risultati, sebbene preliminari, sembrano indicare che la colla di fibrina "home made" prodotta con procedura automatica e a circuito totalmente chiuso possa rappresentare un efficace e sicura strategia per ridurre le perdite ematiche anche nella chirurgia maggiore. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per definire il rapporto costo-efficacia della procedura e il ruolo che la colla di fibrina può svolgere nella medicina trasfusionale.

In conclusione la colla di fibrina è un prodotto dalle caratteristiche biologiche e farmacologiche estremamente interessanti. Benché la sua introduzione nella pratica clinica risalga ormai a moltissimi anni fa e in letteratura siano reperibili un numero elevatissimo di articoli in cui vengono riportati i risultati dell'utilizzo della colla di fibrina in diversi campi di applicazione, ulteriori studi controllati e randomizzati sono necessari per definire i reali vantaggi e gli eventuali limiti che tali prodotti hanno in confronto con prodotti o strategie alternative.

Uno dei principali limiti di cui le colle di fibrina del commercio attualmente soffrono è rappresentato dall'elevato costo ed in questa ottica l'uso di colle di fibrina prodotte in laboratorio può rappresentare una valida alternativa. E' tuttavia necessario, per una larga diffusione dei prodotti "home-made" che vengano messe a punto procedure altamente standardizzate, e che garantiscano livelli qualitativi e di sicurezza pari a quelli dei prodotti del commercio.

Recupero perioperatorio

Col termine di recupero perioperatorio si intende la raccolta e successiva reinfusione delle emazie perse dal paziente durante l'intervento chirurgico (recupero intraoperatorio) o nell'immediato periodo postoperatorio (recupero postoperatorio).

L'esperienza accumulata ha consentito di dimostrare che quando il sangue viene raccolto con procedure che garantiscono la sterilità e viene ritrasfuso in modo corretto, la trasfusione di sangue recuperato intra e/o postoperatoriamente ha pochi rischi (12).

Vi sono tuttavia alcune controindicazioni considerate assolute ed altre tuttora controverse all'utilizzo del recupero . La presenza di focolai infettivi nel campo chirurgico è generalmente considerata una controindicazione assoluta al recupero perioperatorio, il cui impiego è considerato controindicato anche nella chirurgia oncologica in quanto vi è il timore che cellule neoplastiche maligne eventualmente aspirate dal campo operatorio possano essere reinfuse al paziente e rappresentare un potenziale rischio di sviluppo di metastasi (13). Recentemente risultati incoraggianti sono stati ottenuti con irradiazione con raggi gamma del sangue recuperato. Studi sperimentali hanno dimostrato che l'irradiazione con 50Gy è altamente efficace nell'eliminare le cellule cancerose che contaminano il campo chirurgico. Tale strategia presenta importanti problemi fattibilità (disponibilità di un irradiatore in prossimità delle sale operatorie, speciali sacche per reinfusione) ed espone ad un aumentato rischio di errori clericali; tuttavia numerosi ospedali in Europa utilizzano con successo tale metodica per il recupero intraoperatorio in pazienti oncologici (14)

Una ancor più lunga controversia scientifica riguarda i possibili rischi coagulativi nei pazienti che ricevono sangue recuperato non sottoposto a procedura di lavaggio in notevoli quantità in quanto tale emocomponente contiene numerosi fattori della coagulazione in stato di attivazione, emoglobina libera, fattori procoagulanti di origine tessutale, prodotti di degradazione del fibrinogeno e stromi cellulari. Inoltre qualora vengano somministrati elevati volumi di sangue recuperato può instaurarsi una coagulopatia da diluizione che può essere clinicamente rilevante (15). L'esperienza clinica, tuttavia, sembra dimostrare l'assenza di effetti indesiderati clinicamente significativi in pazienti che ricevono la somministrazione di volumi relativamente contenuti (< di 1-1,5 litri) di sangue recuperato e non lavato. Si ritiene inoltre opportuno procedere al lavaggio in tutti i casi in cui si verifica un elevato grado di contatto tra il sangue

e le superfici extravascolari, in presenza di alterata funzionalità renale, di shock, acidosi e ipotensione o quando il sangue recuperato presenti un elevato grado di emolisi (12,13,16).

Per quanto riguarda l'efficacia, è stato dimostrato che il recupero perioperatorio consente di ridurre l'utilizzo di sangue allogenico, specialmente negli interventi chirurgici nei quali si verificano perdite ematiche molto elevate come nel caso del trapianto di fegato, degli interventi di correzione di scoliosi che coinvolgano ampi tratti di colonna, degli interventi di cardiocirurgia (by-pass aorto-coronarico e sostituzione valvolare) ed in alcuni interventi di chirurgia vascolare in quanto in questi casi è possibile recuperare oltre il 50% del sangue perduto. Più controversa è invece la reale efficacia del recupero perioperatorio nella chirurgia ortopedica maggiore quali gli interventi di protesizzazione e di traumatologia in quanto è stato calcolato che la quota di sangue recuperato negli interventi di chirurgia ortopedica maggiore varia tra il 30% e il 45% del volume di sangue perso nel corso dell'intervento e nell'immediato periodo postoperatorio e che tale quota consente di coprire una % variabile tra il 5% ed il 32% dell'intero fabbisogno trasfusionale di questi pz.

Molto più complessa è invece la valutazione del rapporto costo/efficace di questa tecnica. Dati i costi delle apparecchiature e dei dispositivi monouso utilizzati, del personale opportunamente addestrato si ritiene che per raggiungere una equivalenza con i costi del sangue allogenico sia necessario raccogliere nel corso di ciascuna procedura un volume di eritrociti pari ad almeno 1,5-2 unità di sangue (17). Da ciò consegue che per ottenere un favorevole rapporto costo-efficacia è indispensabile selezionare accuratamente gli interventi in cui eseguire il recupero perioperatorio, limitandone l'uso a quegli interventi in cui si verificano elevate perdite ematiche. Tuttavia l'esperienza insegna che l'entità delle perdite ematiche intraoperatorie e postoperatorie è spesso imprevedibile in quanto non dipende solo dal tipo di intervento chirurgico ma anche da molti altre variabili (tecnica operatoria, caratteristiche cliniche del soggetto). Pertanto il basare la selezione degli interventi in cui eseguire il recupero perioperatorio esclusivamente sul tipo di intervento chirurgico può essere causa di errori di valutazione. Per tale motivo, al fine di garantire a tutti i pazienti l'opportunità di usufruire dei benefici derivanti dall'uso di sangue autologo pur garantendo un ottimale rapporto costo/beneficio, si ritiene raccomandabile l'uso del recupero perioperatorio con la metodica di "stand-by". Questa consiste nel montare la linea di aspirazione ed il "reservoir" di raccolta in tutti gli interventi chirurgici in cui la tecnica del recupero perioperatorio sia applicabile e vi sia una elevata probabilità di supporto trasfusionale e di procedere al ciclo di lavaggio solo nel caso in cui venga raccolto un volume di eritrociti la cui trasfusione sia ritenuta clinicamente significativa per il paziente.

Poiché è generalmente difficile valutare, sulla base del volume contenuto nel "reservoir", la quantità di eritrociti che al termine del processo di lavaggio possono essere resi disponibili per la trasfusione è stato messo a punto nel nostro Istituto un approccio matematico (18) che consente di definire tale valore espresso in mL di eritrociti. Il calcolo tiene conto del volume totale contenuto nel reservoir (Vol in reserv), del volume di soluzione anticoagulante utilizzata (anticoag), del volume di soluzioni per irrigare il campo operatorio (sol irrig) dell'Hct preoperatorio del paziente (Hct preop) e del grado di emolisi che si verifica nel corso dell'intero processo (emol ratio), secondo la formula:

Volume di RBC recuperati (mL) = [(Vol in reserv - anticoag - sol irrig) x Hct preop] x (1 - emol ratio)

In uno studio condotto in 99 pazienti sottoposti a vari interventi di chirurgia ortopedica maggiore è stata dimostrata una ottima correlazione ($r=0.957$) tra il volume di eritrociti raccolti al termine del ciclo di lavaggio e quello stimato, applicando la formula soprariportata (assumendo una emolisi del 30%), prima di sottoporre al ciclo di lavaggio il contenuto del reservoir. Tale formula sembra pertanto poter rappresentare un valido e semplice metodo per stimare con sufficiente precisione, prima di procedere al lavaggio del sangue recuperato, il volume di eritrociti che verranno resi disponibili per la trasfusione e può pertanto rappresentare un valido metodo per valutare nel corso della procedura di "stand by" l'opportunità di procedere al lavaggio del sangue recuperato ottimizzando così il rapporto costo-efficacia della tecnica del recupero perioperatorio.

Bibliografia. 1. Gible JW, Ness PM. *Fibrin glue: the perfect operative sealant? Transfusion* 1990; 30 (8):741-7 2. Sierra DH, *Fibrin sealant adhesive systems: a review of their chemistry, material properties and clinical applications J Biomater Appl* 1993; 7: 309-52. 3. De Palma L, Chriss VR, Luban NLC. *The preparation of fibrinogen concentrate for*

use as a fibrin glue by four different methods. *Transfusion* 1993; 33: 717-20. 4. Alving BM, Weinstein JS, et al. *Fibrin sealant: summary of a conference on characteristics and clinical uses*. *Transfusion* 1995; 35: 783-90. 5. Dunn CJ, Goa KL. *Fibrin Sealant. A review of its use in surgery and endoscopy*. *Drugs* 1999; 58(5):863-886. 6. Kjaergard HK, Fairbrother JE. *Controlled clinical studies of fibrin sealant in cardiothoracic surgery. A review*. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 727-33. 7. Mouritzen C, Dromer M, Keinecke HO. *The effect of fibrin glueing to seal bronchial and alveolar leakages after pulmonary resection and decortications* *Eur J Cardio-thorac Surg* 1993; 7: 75-80 8. Friedrichs O. *Submucosal fibrin adhesion - early therapy for treatment of peptic ulcer bleeding* *Endoskopie Heute* 1994; 7: 16-22 9. Rudgeerts P, Ranws E, Wara P, et al. *Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of pocandol in treatment of bleeding peptic ulcer*. *Lancet* 1997; 350: 692-6 10. Kohno H, Nagasune N, Chang YC, et al. *Comparison of topical hemostatic agents in elective hepatic resection: a clinical prospective randomised trial* *World J Surg* 1992; 16: 966-70. 11. Mercuriali F, Inghilleri G. *Autologous fibrin glue in major bleeding surgery*. *Haematologica* 1999; 84 (EHA-4 Abstract Book): 217 12. Desmond MJ, Thomas MJG, et al. *Perioperative red cell salvage*. *Transfusion* 1996; 36: 644-51. 13. Dzik WH, Sherburne B. *Intraoperative blood salvage: medical controversies*. *transf. Med Rev* 1990; IV, n°3: 208-35 14. Hansen E, Altmepfen J, Taeger K. *Autologous haemotherapy in malignant diseases*. *Ballière's Clinical anaesthesiology* 1997; 11 (2): 335-49 15. Southern EP, Huo MH, Metha JR, Keggi KJ. *Unwashed wound drainage blood. What are we giving our patients?* *Clinical Orthopedics & Related Research* 1995; 320: 235-46 16. Faught C, Wells P, Fergusson D, Laupacis A. *Adverse effects of methods for minimizing perioperative allogeneic transfusion: a critical review of the literature*. *Transf Med Rev* 1998; 12 (3) 206-225 17. Duffy g, Tolley K. *Cost analysis of autologous blood transfusion, using cell salvage, compared with allogeneic blood transfusion*. *Transfusion Medicine* 1997 7(3):189-96 18. Inghilleri G, Mercuriali F. *Algorithm for estimation of salvaged blood*. *Haematologica* 1999; 84 (EHA-4 Abstract Book): 217

PREDEPOSITO DI SANGUE AUTOLOGO ED ERITROPOIETINA

F. Mercuriali, G. Inghilleri, L. Santoleri

Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Osp Ca' Granda di Riguarda - Milano

Oltre che attraverso l'adozione dei provvedimenti per limitare la perdita eritrocitaria è possibile ridurre l'utilizzo di sangue allogenico facendo ricorso alle tecniche che determinano un incremento del volume di eritrociti che il paziente può tollerare di perdere. Il volume di sangue che il paziente può tollerare di perdere prima che si renda necessario un supporto trasfusionale dipende sia dal valore minimo di emoglobina /ematocrito che quello specifico paziente può tollerare (valore generalmente indicato con il termine di "trasfusion trigger") sia dalla massa eritrocitaria basale

Pertanto è possibile incrementare la perdita ematica tollerata attraverso le seguenti strategie:

1. Adozione di corrette indicazioni alla trasfusione di sangue: accettazione di bassi valori di Hb e Hct nel periodo intra e post operatorio (diminuzione del "transfusion trigger"). Queste indicazioni devono essere emanate nell'ambito delle linee guida della pratica trasfusionale da parte del Comitato per il "Buon uso del sangue".
2. Adozione di strategie che consentono di incrementare la massa eritrocitaria circolante del paziente, quali
 - Correzione preoperatoria di eventuali stati anemici
 - Predeposito preoperatorio di sangue autologo
 - Stimolazione dell'eritropoiesi con rHuEPO

Nel seguente capitolo verrà trattata in dettaglio la possibilità di incrementare la massa eritrocitaria del paziente attraverso l'impiego del predeposito di sangue autologo e della somministrazione di eritropoietina.

Predeposito di sangue autologo

Il predeposito di sangue autologo con successiva conservazione a 4°C rappresenta la tecnica più diffusamente utilizzata per ottenere sangue autologo in quanto ritenuta dalla maggior parte degli autori semplice, relativamente economica e sicura nella maggior parte dei pazienti ritenuti idonei ad interventi di chirurgia elettiva. L'ampia esperienza acquisita in questi anni ha dimostrato che con una buona organizzazione oltre la metà dei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia elettiva può essere inserita in un programma di predeposito (1).

Seppure tali pazienti possano presentare maggiori problemi clinici e siano normalmente più anziani dei normali donatori di sangue, la donazione di sangue autologo è generalmente priva di conseguenze nella maggior parte dei pazienti che siano considerati idonei ad interventi di chirurgia elettiva maggiore (2). Tuttavia i potenziali rischi del predeposito devono essere attentamente valutati in ogni paziente e confrontati con i potenziali vantaggi attesi dalla riduzione dell'uso di sangue allogenico. I potenziali rischi più frequenti cui va incontro il paziente candidato al prelievo di unità di sangue autologo (350-450 mL di sangue) sono rappresentati dalle reazioni vasovagali (3) che generalmente si manifestano con ipotensione, bradicardia, pallore e sudorazione che se riconosciuti e trattati prontamente non evolvono, se non raramente, a sintomi più seri come vomito, lipotimia o convulsioni. L'incidenza di tali reazioni nei pazienti sottoposti a predeposito è simile o lievemente superiore a quella riscontrata nei volontari che donano il sangue per la prima volta: Questi risultati sono stati confermati anche presso l'Istituto Ortopedico Gaetano Pini ove l'incidenza di reazione la salasso osservata in 4669 pazienti non cardiopatici è risultata lievemente più elevata di quella osservata in 4702 donatori periodici (4.5% vs 1.5%, rispettivamente). Se l'incidenza e l'entità di tali eventi indesiderati osservati sono ritenuti accettabili in soggetti in buone condizioni, diverso è il discorso nel caso dei pazienti in condizioni cardiocircolatorie compromesse. Questi pazienti potrebbero mal tollerare la bradicardia e l'ipotensione associate con le reazioni vasovagali e potrebbero incorrere in rischi più gravi come l'infarto miocardico o l'ictus. Mentre diversi studi (4-6) riferiscono che anche i pazienti cardiopatici possono essere sottoposti a salasso, altri (7,8) riferiscono che in questi pazienti il salasso può comportare seri rischi in pazienti con angina instabile, cardiopatie congenite cianogene, stenosi coronarica severa e malattie occlusive cerebrovascolari. Pertanto si ritiene consigliabile di essere molto selettivi nella scelta dei pazienti da arruolare nel programma di predeposito che dovrebbe essere eseguito in ospedali specializzati dove in caso di complicanze severe possa essere erogato un pronto intervento.

Il ruolo del predeposito nel ridurre l'uso di sangue allogenico è stato dimostrato in numerosi studi pubblicati in USA

ed in Europa (1,9) ed è stato confermato da una analisi retrospettiva condotta nel nostro Istituto su oltre 10000 pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore tra il 1990 ed il 1995. In questo gruppo di pazienti l'utilizzo del predeposito ha consentito di evitare la trasfusione di sangue allogenico nel 73% dei casi mentre solo il 20% dei pazienti che non avevano predepositato il loro sangue ha evitato la trasfusione di sangue allogenico (10). Tuttavia per rendere efficace la tecnica del predeposito è necessario che il programma di salassi venga iniziato con sufficiente anticipo rispetto all'intervento chirurgico. Infatti, per ogni unità di sangue autologo sottratta si induce una riduzione di 1 g/dl della Hb circolante e di circa 3 punti di Hct. Con la raccolta di 3 unità si induce una riduzione di circa 10 punti di Hct e per tale motivo se non si concede al paziente tempo sufficiente per ricostituire almeno parte degli eritrociti prelevati la tecnica del predeposito offre vantaggi molto limitati. In questo caso il predeposito riduce solo minimamente la perdita intraoperatoria attraverso la emodiluizione indotta dai prelievi e sarà proporzionale al grado di riduzione dell'ematocrito. E' stato dimostrato che quando vengano prelevate 3 unità di sangue in 10 giorni il tempo necessario a ricostituire la quota di eritrociti sottratti con la prima donazione varia da 15 a 22 giorni in quanto le ripetute sottrazioni di sangue, a meno che l'Hct scenda a valori al di sotto del 30% non rappresentano uno stimolo sufficiente ad incrementare la produzione endogena di eritropoietina (un lieve incremento viene indotto ma non in misura tale da superare i limiti superiori della norma) e di accelerare significativamente il processo eritropoietico compensatorio. E' stato inoltre rilevato nel nostro Istituto che la produzione di nuovi eritrociti indotti dal predeposito correla direttamente con il numero di unità prelevate. Nei pazienti che a cui viene prelevata 1 sola unità di sangue autologo la produzione di nuovi eritrociti è pari a circa 100mL in un periodo di 30 giorni circa. Il volume di nuovi eritrociti prodotti in seguito allo stimolo indotto dal programma di predeposito sale a circa 180 mL e 240 mL quando vengono prelevate, rispettivamente, 2 o 3 unità di sangue. Si ritiene pertanto di sconsigliare l'uso del predeposito se non si dispone di almeno 20 giorni prima dell'intervento o quando il procrastinare l'intervento può essere dannoso per il paziente (come nel caso dei pazienti oncologici e cardiocirurgici). Infine poiché il prelievo di un'unica unità di sangue autologo non induce un significativo stimolo eritropoietico, è necessario prelevare almeno 2 unità per ottenere una adeguata produzione di nuovi eritrociti che condiziona un aumento della massa eritrocitaria e conseguentemente della perdita ematica che può tollerare di perdere.

Uso dell'eritropoietina umana ricombinante (rHuEPO)

L'eritropoietina (11) è un fattore di crescita obbligatorio prodotto a livello renale che regola, con meccanismo ormonale, la proliferazione, la differenziazione, la maturazione dei precursori eritroidi del midollo e ne impedisce l'apoptosi in relazione alle condizioni di fabbisogno d'ossigeno. Numerosi studi condotti negli ultimi anni hanno dimostrato che la somministrazione a dosi farmacologiche dell'ormone, prodotto con tecnologie di ingegneria genetica, è efficace nello stimolare l'eritropoiesi nel periodo preoperatorio e post-operatorio e nel ridurre il fabbisogno di trasfusione allogenica (12). L'effetto biologico della rHuEPO è stato sinora utilizzato soprattutto in associazione con la tecnica del predeposito al fine di incrementare il volume di sangue che può essere predepositato nelle 3-4 settimane precedenti l'intervento. A tale scopo il protocollo suggerito per ottimizzare i programmi di predeposito è quello di somministrare 6 dosi di rHuEPO per via sottocutanea 2 volte la settimana per 3. Poiché è indispensabile garantire un adeguato supporto marziale per ottenere la massima efficacia della eritropoietina, si consiglia di somministrare nel corso del trattamento una dose totale di ferro per via venosa di 600-1200mg (pari a 100-200mg di ferro elementare in occasione di ciascuna somministrazione di rHuEPO). Tale trattamento consente di incrementare di circa il 50% il volume di eritrociti che possono essere predepositati nel corso dei 20-25 giorni prima dell'intervento (13).

Benché la donazione preoperatoria sia ormai considerata una pratica sicura ed efficace per ridurre l'uso di sangue allogenico in chirurgia, tuttavia alcuni pazienti non sono buoni candidati per questa procedura per motivi logistici, per la presenza di patologie concomitanti (ad es. malattie cardiovascolari) o accessi venosi inadeguati. In tali condizioni cliniche, in alternativa alla predonazione può essere impiegata la rHuEPO da sola, allo scopo di espandere la massa eritrocitaria circolante in un breve periodo prima dell'intervento chirurgico, per consentire al paziente di tollerare la perdita di sangue intra e postoperatoria conservando valori di Hct compatibili con le sue condizioni cliniche (12). Con la somministrazione perioperatoria di rHuEPO inoltre si ottiene una accelerata rigenerazione degli eritrociti nel

corso dell'immediato periodo postoperatorio.

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi volti a valutare l'efficacia del trattamento perioperatorio con rHuEPO. Questi studi hanno coinvolto un rilevante numero di pazienti sottoposti a vari tipi di interventi chirurgici, prevalentemente in ambito ortopedico e cardiovascolare (14-16). Globalmente, da questi studi emerge che il trattamento perioperatorio con rHuEPO consente di incrementare di 1-2 g/dL i valori di emoglobina preoperatori e di ridurre il fabbisogno trasfusionale. Nella maggior parte degli studi, infatti, la percentuale di pazienti trasfusi è risultata significativamente inferiore nel gruppo di pazienti trattati con rHuEPO (10-20%) che nel gruppo di controllo (40-60%). I protocolli più utilizzati in letteratura e consigliati nella scheda tecnica del farmaco prevedono di iniziare il trattamento 2-3 settimane prima dell'intervento utilizzando diversi dosaggi. Questi protocolli sono applicabili con relativa facilità in quanto il paziente può autosomministrarsi il farmaco al proprio domicilio e non viene sottoposto al disagio della donazione di sangue.

Tuttavia il ritardare l'intervento chirurgico di 2-3 settimane può essere considerato non opportuno per gli interventi di cardiocirurgia e di oncologia. Inoltre l'utilizzo della rHuEPO per un periodo di 2-3 settimane potrebbe indurre un notevole incremento dell'ematocrito e conseguentemente della viscosità ematica, che può essere rischioso in pazienti cardiovascolari. Per tali motivi stiamo sperimentando presso l'Istituto Ortopedico Gaetano Pini un trattamento a breve termine e a basse dosi che prevede la somministrazione giornaliera di rHuEPO per via SC alla dose di 100 UI/Kg a partire da 4 giorni prima dell'intervento chirurgico sino al secondo giorno dopo l'intervento (17). Il primo giorno di trattamento è stato inoltre somministrato un bolo di 200 UI/Kg di rHuEPO per via venosa. Inoltre alla somministrazione di rHuEPO viene associato un trattamento marziale per via venosa in dose totale variabile da 600 a 1000mg (di ferro saccarato) a seconda dei valori basali dei depositi di ferro. Tale trattamento ha comportato una pronta stimolazione della eritropoiesi documentata da un incremento significativo dei reticolociti circolanti a partire dal 3° giorno dall'inizio del trattamento con un picco tra il giorno dell'intervento ed il 2° giorno postoperatorio. Ciò ha condizionato un aumento dell'Hct variabile dal 2% al 7% con un incremento medio della massa eritrocitaria circolante prima dell'intervento di circa 100 ml di eritrociti (da 0 a 245 ml). La stimolazione dell'eritropoiesi si è inoltre mantenuta anche nel periodo postoperatorio, come dimostrato dal mantenimento di valori elevati della percentuale di reticolociti. In 34 dei 40 pazienti è stato possibile evitare completamente la trasfusione di sangue allogeneico mentre in 6 pazienti sono state trasfuse un totale di 20 unità di sangue. Si può concludere che una dose totale di 600-900 UI/Kg in un periodo preoperatorio di 4-5 giorni è in grado di stimolare significativamente l'eritropoiesi e di espandere la massa eritrocitaria circolante e di ridurre il fabbisogno trasfusionale in pazienti che per ragioni cliniche o logistiche non possono predepositare unità autologhe prima dell'intervento chirurgico. Dato il breve lasso di tempo utilizzato, questo protocollo può essere proposto non solo ai pazienti cardiocirurgici e oncologici ma anche ad una quota di pazienti traumatologici quando l'intervento chirurgico viene eseguito a distanza di 4-5 giorni dall'evento traumatico.

Bibliografia. 1. Thomas MJG, Gillon J, Desmond MJ. *Preoperative autologous donation. Transfusion* 1996; 36: 633-9. 2. Popovsky MA, Whitaker B, Arnold NL: *Severe outcomes of allogeneic and autologous blood donation: Frequency and characterization. Transfusion* 1995; 35: 734-737 3. Ogata H, Iinuma N, et al: *Vasovagal reactions in blood donors. Transfusion* 1980;20:679-683. 4. Britton LW, Eastlund DT, Dziuban SW, et al. *Predonated autologous blood use in elective cardiac surgery. Ann Thorac Surg* 1989; 47: 529-532. 5. Owings DV, Kruskall MS, et al. *Autologous blood donations prior to elective cardiac surgery. Safety and effect on subsequent blood use. JAMA* 1989;262:1963-8 6. Dzik WH, Fleisher AG, et al. *Safety and efficacy of autologous blood donation before elective aortic valve operation. Ann Thorac Surg* 1992;54:1177-80 7. Spiess BD, Sasseti R, McCarthy RJ, Narbone RF, Tuman KJ, Ivankovich AD. *Autologous blood donation: hemodynamics in a high-risk patient population. Transfusion* 1992;32:17-22. 8. Goodnough LT, Soegiarso RW, Geha AS: *Blood lost and blood transfused in patients undergoing elective coronary artery bypass: Implications for blood conservation strategies. Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 345-351 9. Goodnough LT, Shafron D, Marcus RE. *Impact of preoperative autologous blood donation in elective orthopaedic surgery. Vox Sang* 1990; 59: 65-69. 10. Mercuriali F, Inghilleri G. *Benefits of preoperative autologous blood donation (PABD). Transfusion* 1996; 36: 652-664 11. Zanjani

- ED, Ascensao JL. *Erythropoietin. Transfusion* 1989; 29: 46-57
12. Cazzola M, Mercuriali F, Bruganra C. *Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. Blood* 1997; 89 (12): 4248-67.
13. Mercuriali F, Zanella A, Barosi G, et al. *Use of erythropoietin to increase the volume of autologous blood donated by orthopedic patients. Transfusion* 1993;33:55-60.
14. Canadian Orthopedic Perioperative Erythropoietin Study Group. *Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement. Lancet* 341: 1227-1232, 1993
15. Stowell CP, Chandler H, Jove M, et al. *An open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of perioperative epoetin alfa with preoperative autologous blood donation in total joint arthroplasty. Orthopedics* 1999; 22 (1 suppl): s105-12.
16. Laupacis A, Fergusson D. *Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: a systematic review of randomized trials. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators. Transfus Med* 1998; 8:309-17
17. Mercuriali F, Inghilleri G, Biffi E. *Short term low dose perisurgical recombinant human erythropoietin in trauma patients. Haematologica* 1999, 84 (EHA-4 Abstract book): 217

IL PUNTO DI VISTA DEL TESTIMONE DI GEOVA

L.M. Sarteschi

Introduzione

La ferma opposizione dei testimoni di Geova alla terapia emotrasfusionale ha suscitato da sempre nella pubblica opinione, ed in particolare nei medici, un notevole disagio. Il rispetto di due fondamentali principi, presenti nella nostra ed in altre **costituzioni democratiche**, secondo cui i 'diritti dell'uomo, sia come singolo, sia nelle formazioni sociali ove svolge la sua personalità' sono inviolabili (art. 2 Cost) e che 'nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge' (Art.32, Cost) hanno indotto medici e giuristi ad affrontare in maniera propositiva le asperità di questo difficile rapporto medico-paziente.

Da un lato si è sviluppata una vasta **giurisprudenza**^{1 2 3}, che seppur non risolvendo tutte le questioni, ha portato a valide linee guida, elaborate per sostenere i medici nel trattamento dei pazienti che dissentono all'uso del sangue omologo^{4 5}; dall'altro si è avviata una **ricerca** planetaria finalizzata all'individuazione delle strategie terapeutiche mediche e chirurgiche che consentono di curare con successo senza il ricorso delle trasfusioni^{6 7}. Paradossalmente, dall'imbarazzo posto ai medici dai testimoni di Geova sono emerse nuove conoscenze, di cui attualmente beneficiano anche i non-Testimoni, nell'ottica del "**buon uso del sangue**"⁸.

In questa relazione considereremo sinteticamente le radici della fede dei testimoni di Geova e i principi che stanno alla base del rifiuto del sangue. Considereremo inoltre quali trattamenti possono essere accettati e quali sono invariabilmente rifiutati. Infine prenderemo in considerazione lo stato attuale della ricerca nelle metodiche alternative e la posizione dei Testimoni quando la trasfusione non è un'opzione, ma una necessità.

Le radici di una fede

Per meglio comprendere le ragioni degli altri è necessario conoscere, almeno parzialmente, le radici delle loro convinzioni. I Testimoni, come molti altri credenti, sono fermamente convinti che l'uomo è il prodotto di una **creazione** divina, non di un'evoluzione biologica. La vita umana, creata da Dio e non sviluppatasi autonomamente sotto la spinta del caso e della necessità, è dunque sacra fin dal concepimento.

La rivelazione dell'unica divinità passa attraverso la **Bibbia**, ritenuta dai Testimoni come fonte di valori universali, invariabili nel tempo. Nella fede ebraico-cristiana "Geova è il nostro Giudice, Geova è il nostro Legislatore, Geova è il nostro Re, egli stesso ci salverà"⁹

Nella Bibbia il **sangue** rappresenta la vita dell'essere; come tale anch'esso è sacro. La legislazione biblica relativa al sangue origina molto prima della nascita della nazione ebraica; pertanto abbraccia l'intera umanità. Nella liturgia ebraica il sangue sacrificale ha virtù espiatrice, purificatrice, santificatrice. Con esso si stipula l'antica alleanza. Non è permesso a nessun israelita, o residente forestiero di alimentarsi con il sangue, pena la morte. Il cristianesimo ribadisce ed esalta ulteriormente la sacralità del sangue, conferendo al sangue di Cristo la potenzialità di redenzione, espiazione, purificazione e santificazione. Il concilio di Gerusalemme, tenuto alla presenza degli apostoli sancisce l'obbligatorietà del divieto di alimentarsi con il sangue anche per i credenti provenienti dal mondo non giudaico¹⁰.

La letteratura extrabiblica dei primi secoli del cristianesimo, indica che chi professava questa fede era disposto a morire di fame pur di non alimentarsi con cibi contenenti sangue^{11 12}.

I testimoni di Geova hanno fatto propria questa concezione del sangue. Fin da quando le trasfusioni sono entrate nell'armamentario terapeutico universale, i Testimoni hanno ritenuto di non poterle utilizzare senza violare la norma divina. Alimentarsi per via enterale o parenterale con il sangue di un altro essere umano sarebbe una flagrante violazione della legge sulla sacralità del sangue¹³.

Che cosa i testimoni accettano e che cosa rifiutano

Lo sviluppo tecnologico della seconda metà del secolo scorso ha portato molte nuove risorse, che hanno inciso notevolmente sul modo in cui il sangue è utilizzato in Medicina e Chirurgia.

Sono state prodotte tecniche per il riutilizzo del proprio sangue e farmaci stimolatori dell'emopoiesi. Inoltre si è lavorato intensamente per la produzione di emocomponenti. Parallelamente alle questioni morali sollevate dalle tecni-

che di fecondazione assistita, che come è noto hanno impegnato severamente i moralisti cattolici e di altre fedi (compresi gli stessi Testimoni), l'uso delle tecnologie applicate al sangue ha portato ad un'analisi continuativa della loro eticità da parte del corpo direttivo dei testimoni di Geova.

Semplificando, si può dire che esistono **terapie che tutti i Testimoni rifiutano** (sangue intero omologo e componenti principali: plasma, globuli rossi, globuli bianchi e piastrine; predeposito di sangue autologo), **terapie che la maggioranza dei Testimoni accetta, ma che alcuni possono rifiutare** (emodiluizione normovolemica; emorecupero perioperatorio e postoperatorio; prodotti derivanti dalle componenti principali del sangue, per esempio: albumina, fattori della coagulazione; antitrombina III estrattiva, emoglobina sintetica; autotrapianto di cellule staminali) e **terapie che tutti i Testimoni accettano** (sostituti plasmatici non derivanti dal sangue; perfluorocarbonati; eritropoietina ed altri fattori di crescita emopoietici ottenuti con ricombinazione genica, purchè non coniugati con eccipienti di derivazione ematica)¹⁴.

La ricerca delle alternative

I pericoli insiti nel trattamento trasfusionale e il timore dell'esaurimento delle scorte di sangue hanno paradossalmente generato una solida **alleanza** fra medici e testimoni di Geova, essendosi ravvisato nel **risparmio del sangue** una meta comune, da perseguire unificando le risorse¹⁵. Per favorire tale rapporto la sede centrale dei Testimoni ha istituito una **banca dati** continuamente aggiornata nella sede centrale e dei **comitati di assistenza sanitaria**, con persone dedicate che svolgono una funzione di ponte tra il personale medico e i pazienti, operanti in varie nazioni. Negli ultimi anni si sono sviluppati veri e propri **centri di ricerca** delle alternative, uno delle quali è connesso con l'Università di Pisa¹⁶ e perfino **riviste specializzate** (Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine – TATM). Specialmente negli USA, infine, sono stati aperti centri specializzati all'interno degli ospedali e delle università, con **programmi di medicina e chirurgia senza sangue**¹⁷.

Quando la trasfusione non è un'opzione

E' indubitabile che la richiesta originante dalla fede dei testimoni di Geova sia servita da stimolo per il **progresso** della Medicina e della Chirurgia¹⁸. La rivalutazione dei **triggers trasfusionali**, per esempio, deve in gran parte i suoi dati all'esame degli studi compiuti sui pazienti che rifiutano le emotrasfusioni fino all'estremo^{19 20}. L'uso delle tecniche di riutilizzo del **sangue autologo** ha visto fra i Testimoni i primi fruitori²¹. Altrettanto dicasi per le applicazioni cliniche dei **sostituti dei globuli rossi**²². E' tuttavia indiscutibile che al di là delle conquiste tecnologiche che hanno reso possibili interventi chirurgici senza sangue fino a poco tempo fa impensabili (sono stati fatti trapianti di fegato su Testimoni²³), rimane una quota di patologie che non possono essere trattate senza far ricorso al sangue a ad una delle sue componenti principali. Ciò avviene specialmente in campo ematologico. In questi casi l'emotrasfusione non è più un'opzione, ma una necessità.

I Testimoni sono consci di questa possibilità. Per questo motivo portano tutti con sé un **documento** firmato, rinnovato ogni anno, nel quale si intima il rispetto del proprio dissenso alle trasfusioni anche in pericolo di vita. Questa determinazione, che a prima vista potrebbe stupire e perfino spaventare, non è nuova nella storia di testimoni di Geova, che per primi conobbero gli orrori dei lager e che, unici fra gli internati, potevano sfuggire alla morte firmando un semplice modulo di abiura. Sarebbe anche utile riflettere sul fatto che non è una prerogativa dei Testimoni il rifiutare necessari trattamenti sanitari per motivi religiosi. Si pensi alle donne che hanno rifiutato il trattamento antitumorale per non procurare l'aborto. Si ricordi anche la ferma opposizione ecclesiastica all'utilizzazione delle cellule staminali embrionali e alla clonazione terapeutica. I testimoni di Geova richiedono l'applicazione della normativa vigente in tema di **consenso dell'avente diritto** (a rt.50 CP), pronti ad agire legalmente qualora, anche per ovvi fini benefici, siano costretti a subire terapie che contrastino con le loro volontà validamente espresse (art.610 CP).

Bibliografia. 1. Beria d'Argentine A. *Il consenso informato nella trasfusione di sangue: aspetti giuridici. La trasfusione del sangue 1995; 40:329-41* 2. Bilancetti M. In: *La responsabilità penale e civile del medico, Cedam, Padova 2001. Caso n.1: Testimone di Geova che rifiuti consapevolmente di sottoporsi alla emotrasfusione con il rischio di morte. pp 454-83. Caso n.2: Testimone di Geova il quale trovandosi in stato di incoscienza, non potendo esprimere un valido dissenso, se questo possa comunque dedursi da quanto riferito dai familiari sulla accertata appartenenza a detta religione da documenti di in*

equivoca provenienza del paziente attestante il rifiuto dissenso. pp 483-90. Caso n. 3: Testimone di Geova, legale rappresentante di minore che rifiuti il trattamento trasfusionale nei confronti dell'incapace legale da lui rappresentato. pp 494-99

3. **Mantovani F.** *Il consenso informato: pratiche consensuali.* Riv It Med Leg 2000; 22:9-26

4. **Spence RK.** *Consensus conference: Blood Management Surgical Practice Guidelines.* Dallas, Texas, January 12-14, 1995. *American Journal of Surgery* 1995; 170(6A Suppl):1S-73S. Review.

5. **Barni M,** *Caso clinico. Il buon uso del sangue e i testimoni di Geova.* *Decidere in Medicina* 2002; 3:28-33

6. **Sarteschi LM, Pietrabissa A, Boggi U, Biancofiore G, Sagripanti A, Mosca F.** *Minimal blood utilization in surgery.* *Internal Medicine* 2001; 9:19-29

7. **Martyn V, Farmer SL, Wren MN, Towler SC, Betta J, Shander A, Spence RK, Leahy MF.** *The theory and practice of bloodless surgery.* *Transfusion and Apheresis Science.* 2002; 27:29-43

8. **Provan D.** *Better blood transfusion.* *BMJ.* 1999; 318:1435-6.

9. **Libro di Isaia, Capitolo 33, Versetto 22.** *Traduzione del Nuovo Mondo delle Sacre Scritture*

10. **Coenen L, Beyreuther E, Bietenhard H.** *Sangue.* In: *Dizionario dei Concetti Biblici del Nuovo Testamento.* Edizioni Dehoniane, Bologna 1976, pp 1636-41

11. **Tertulliano.** *Apologetico IX, 13,14.*

12. **Minucio Felice.** *Ottavio XXX, 6*

13. **La Torre di Guardia** 1991; 15/6:8-10;12-18

14. **La Torre di Guardia** 1989; 1/3; 30; *La Torre di Guardia* 1990; 1/6; 30; *La Torre di Guardia* 2000; 15/6; 29-31; *La Torre di Guardia* 2000; 15/10; 30-31

15. **Berger A.** *Why is it important to reduce the need for blood transfusion, and how can it be done?* *BMJ.* 2002;324:1302

16. **LM Sarteschi, F Giunta, M Petrini, F Greco, F Mosca.** *Bloodless Medicine Research.* <http://www.med.unipi.it/patchir/bloodl/bmr.htm>

17. **Maness CP, Russell SM, Altonji P, Allmendinger P.** *Bloodless medicine and surgery.* *AORNJ.* 1998;67:144-52.

18. **Majeski J.** *Advances in general and vascular surgical care of Jehovah's Witnesses.* *Int Surg.* 2000;85:257-65.

19. **Kitchens CS.** *Are transfusions overrated? Surgical outcome of Jehovah's Witnesses.* *Am J Med.* 1993 ;94:117-9

20. **Viele MK, Weiskopf RB.** *What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's Witnesses.* *Transfusion.* 1994;34:396-401.

21. **Ott DA, Cooley DA.** *Cardiovascular surgery in Jehovah's Witnesses. Report of 542 operations without blood transfusion.* *JAMA.* 1977 19;238:1256-8.

22. **Spence RK, Norcross ED, Costabile J, McCoy S, Cernaianu AC, Alexander JB, Pello MJ, Atabek U, Camishion RC.** *Perfluorocarbons as blood substitutes: the early years. Experience with Fluosol DA-20% in the 1980s.* *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 1994;22:955-63.

23. **Baldry C, Backman SB, Metrakos P, Tchervenkov J, Barkun J, Moore A** *Liver transplantation in a Jehovah's Witness with ankylosing spondylitis.* *Can J Anaesth.* 2000;47:642-6.

IL PAZIENTE CHE DISSENTE AL TRATTAMENTO TRASFUSIONALE: ASPETTI LEGISLATIVI

Ilaria Mercuriali

Commerciale Italia Dideco SPA - Milano

L'OBBLIGATORIETA' DEL CONSENSO del ricevente in campo trasfusionale è chiaramente sancita, per la prima volta nel D. M. 15 gennaio 1991 all'Art. 19, che recita "La trasfusione di sangue ... costituisce una pratica terapeutica non esente da rischi; necessita pertanto del consenso informato del ricevente". Tale obbligo viene poi ribadito nel successivo D. M. 1 settembre 1995 all'art. 4 dove viene addirittura specificato il dovere di comunicare ai pazienti la possibilità di effettuare, quando indicata, l'autotrasfusione.

Troviamo, poi, altri testi legislativi che richiamano tale linea comportamentale nella più generica pratica medica. Esempio chiaro di ciò è rappresentato dalla Costituzione che agli Artt. 13 e 32 limita l'operato del sanitario.

Il CONSENSO INFORMATO, per essere valido, necessita di alcuni imprescindibili requisiti:

- Deve rappresentare una Manifestazione univoca di volontà (sottoscrizione di apposita dichiarazione conforme al testo all. DM 1 sett.1995)
- Il consenso deve essere prestato dalla persona che ha la disponibilità del bene giuridico è, quindi, necessaria l'età adatta a poter disporre del bene (Non è ritenuto capace chi non ha compiuto i 14 anni di età)
- Per i minori di anni 14 e per gli incapaci naturali il consenso deve essere prestato dal rappresentante legale che deve agire nell'interesse del rappresentato
- Il consenso deve essere informato

Nel caso in cui il paziente dovesse dissentire al trattamento sanitario si configurano due categorie ben distinte, a seconda che il paziente sia maggiorenne oppure minorenni.

Nella **prima ipotesi (paziente maggiorenne che dissente)**, qualora il sanitario dovesse trasfondere senza il consenso o di fronte ad un dissenso manifesto, si potrebbe delineare il reato di "Violenza privata" ex art 610 c.p. (*sotto il profilo civilistico la sanzione prevista è quella del risarcimento del danno*).

Qualora, invece, il medico non trasfonda, creando un danno al paziente si potrebbero delineare i reati di: "Omissione di soccorso" ex art 593 c.p., "Lesioni personali" ex art 582 c.p., "Omicidio doloso" (*sotto il profilo civilistico la sanzione prevista è quella del risarcimento del danno*).

Interessante a questo proposito è una sentenza abbastanza recente (3.4.1997) della Pretura di Roma (assoluzione dei sanitari dal reato di omicidio doloso conseguente a decesso del paziente che rifiuta la trasfusione di sangue in quanto Testimone di Geova) la quale esclude la possibilità di attribuire al medico il dovere di intervento in presenza di un dissenso reiterato ed attuale manifestato dal soggetto interessato.

L'obbligo giuridico in capo al medico sembrerebbe divenire, dunque, quello di esporre e di far comprendere con precisione tecnica il grave rischio al quale il paziente si sta esponendo, aggiornandone nel tempo l'evoluzione in peius con il rilievo dei dati funzionali e vitali peggiorativi.

Ovvero, di fronte al reiterato e cosciente dissenso del paziente capace d'intendere e di volere, il sanitario deve astenersi dal trattamento e attuare ogni altro provvedimento sanitario o chirurgico utile a tentare in ogni modo di salvare una vita umana.

Da tener presente che, anche in campo sanitario, trova applicazione l'art 54 c.p. (stato di necessità) per il quale "Non è punibile chi ha commesso il fatto per esservi stato costretto dalla necessità di salvare sé od altri dal pericolo attuale di un danno alla persona. Pericolo da lui non voluto causare né altrimenti evitabile, sempre che il fatto sia proporzionale al pericolo".

In tale caso è quanto mai importante la documentazione particolareggiata delle condizioni cliniche che determinano tale stato di necessità.

In cartella clinica si devono riportare infatti:

- Tipo di emocomponente o emoderivato trasfuso
- Motivazioni cliniche che hanno portato alla scelta di quel trattamento (condizioni cliniche, dati di laboratorio, tipo

intervento)

- Efficacia clinica del trattamento

Per la **seconda categoria di pazienti, quando cioè il paziente sia minorenne e nell'ipotesi in cui entrambi i genitori si oppongano al trattamento**, distinguiamo:

I° La trasfusione è necessaria ed opportuna ma non urgente (anemie congenite, anemie croniche):

- in questo caso si esperisce ricorso al Giudice del Tribunale per i Minorenni

II° La trasfusione è necessaria ed urgente (anemia acuta metaemorragica)

- qualora si versi in **URGENZA ASSOLUTA** (indispensabilità e indifferibilità della terapia trasfusionale):

- si procede al trattamento trasfusionale senza richiedere l'intervento del Giudice del Tribunale per i minorenni o del Sindaco, inviando ai medesimi comunicazione scritta sul fatto e sulle circostanze (Stato di necessità ex art 54 c.p.)

- qualora, invece, l' **URGENZA** sia **RELATIVA** (non pericolo di vita imminente):

- si esperisce ricorso al Giudice del Tribunale per i minorenni
- si ricorre all'Autorità sanitaria del Comune e si richiede al Sindaco l'applicazione dell'art 33

L.23/12/78 n833 TSO

Nel caso in cui si opponga un solo genitore distinguiamo:

I° La trasfusione è necessaria ma non urgente

- troverà applicazione l'art 316 c.c. che dispone che in caso di contrasto tra i genitori su questioni di particolare importanza, ciascuno dei genitori può, senza formalità, ricorrere al Giudice del Tribunale per i minorenni

II° La trasfusione è necessaria ed urgente (anemia acuta metaemorragica) distinguiamo:

- l' **URGENZA ASSOLUTA** (indispensabilità e indifferibilità della terapia trasfusionale)

- si procede al trattamento trasfusionale senza richiedere l'intervento del Giudice del Tribunale per i minorenni o del Sindaco, inviando ai medesimi comunicazione scritta sul fatto e sulle circostanze (Stato di necessità ex art 54 c.p.)

- l'**URGENZA RELATIVA** (non pericolo di vita imminente)

- troverà applicazione l'art 316 c.c. che dispone che in caso di contrasto tra i genitori su questioni di particolare importanza, ciascuno dei genitori può, senza formalità, ricorrere al Giudice del Tribunale per i minorenni

MEDICINA TRASFUSIONALE: ASPETTI MEDICO-LEGALI

Franco Biffoni

Direttore U.O.C. Medicina Trasfusionale – Udine

La Medicina Trasfusionale rappresenta, indubbiamente, una delle branche della Medicina in cui maggiormente il fenomeno biologico può essere esaminato sotto l'aspetto del diritto (*res medica sub specie iuris*), generando, in tal modo, contenziosi giuridici in tema di responsabilità professionale.

L'emoterapia, infatti, rappresenta un atto medico che comporta necessariamente, per la sua natura, una discreta pericolosità¹, considerato che è praticamente impossibile evitare (pur agendo con la massima prudenza, diligenza, e perizia) rischi più o meno gravi: reazioni trasfusionali, trasmissione di malattie (parassitarie, batteriche, virali), alloimmunizzazione (globuli rossi, leucociti, piastrine).

La pratica emoterapica costituisce, pertanto, un atto medico straordinario che impone, sia ai medici immunoematologi che ai medici trasfusori dei reparti, una cauta valutazione della sua necessità, ponendo in essere un comportamento attento nel valutare, con diligenza, perizia e prudenza, i rischi ad essa connessi. Ovviamente alcuni di questi rischi debbono essere necessariamente accettati nell'interesse prioritario della salute del paziente (*rischi accettabili*), ma, talora, quest'ultimo viene esposto a dei *rischi inaccettabili*, specialmente dal medico trasfuso che omette il ricorso alla consulenza specialistica del medico esperto in Medicina Trasfusionale.

Prima di addentrarci nella disamina specifica connessa al tema è opportuno illustrare brevemente cosa, giuridicamente, si intenda per consenso, necessario per effettuare l'emoterapia e per responsabilità generale e professionale.

Il consenso

La professione sanitaria trae la liceità del proprio operare dall'art.32 della Costituzione Italiana² e dall'art.54 C.P.³, e la sua possibilità di estrinsecazione è in funzione dell'art.50 C.P.⁴

L'atto sanitario, pertanto, ancorché comportante una lesione, è lecito purché vi sia il consenso dell'avente diritto, cioè del paziente, ove questi sia maggiorenne, non interdetto, capace di intendere e di volere al momento dell'espressione del consenso, sempre nei limiti posti dall'art. 5 C.C.⁵, con l'esclusione solo di casi particolari contemplati da norme speciali (cfr. trapianto di rene tra viventi).

Nessuna prestazione medica è, quindi, lecita senza il consenso del paziente. L'applicazione di provvedimenti diagnostici o terapeutici, nel caso di non acquisizione del consenso, potrebbero configurare diversi tipi di reato, dal sequestro di persona alla violenza privata, alle lesioni personali, all'omicidio preterintenzionale.

Si deve distinguere:

- un **consenso generico** o tacito all'atto sanitario che è implicito nella richiesta di visita o di prestazione sanitaria in genere, nonché nella richiesta di ricovero ospedaliero: si riferisce a pratiche diagnostiche e/o terapeutiche normali, in senso lato, prive di particolari rischi per il paziente (atto medico ordinario);
- un **consenso specifico** od esplicito che deve essere richiesto ogni qualvolta i sanitari ritengano di dover procedere a manovre diagnostiche complesse e rischiose, ad interventi chirurgici demolitori e/o menomanti, a pratiche terapeutiche comunque non prive di significativi pericoli. In questi casi il consenso è valido ove fornito dal maggiorenne non interdetto, in condizioni di capacità di intendere e di volere. Il consenso del minore e dell'interdetto deve essere espresso rispettivamente dall'esercente la patria potestà o dal tutore.

Perché il consenso sia giuridicamente valido occorre che lo stesso sia rilasciato a fronte di una adeguata informazione delle caratteristiche dell'atto medico che si vorrebbe compiere, dei suoi fini di utilità per il paziente, dei suoi rischi e delle possibili conseguenze dannose per il paziente stesso, derivanti dalla non esecuzione dell'atto sanitario per cui si richiede il consenso.

Vi è, pertanto, precedente al consenso e come fattore di validità giuridica dello stesso, il dovere di informativa del medico (con la eventuale collaborazione del personale infermieristico) nei riguardi del paziente, a proposito del trattamento terapeutico specifico oggetto della richiesta del consenso.

Si sottolinea come il consenso abbia la sola funzione di rendere lecito l'atto sanitario, ma non sollevi in alcun modo il

personale sanitario da eventuali responsabilità penali e civili da comportamento colposo.

Le uniche situazioni che non necessitano della richiesta del consenso sono: **1)** prestazioni sanitarie obbligatorie per legge (vaccinazioni obbligatorie, T.S.O.); **2)** stato di necessità concreta, *attuale* (art. 54 C.P.), in paziente non in grado di esprimere un consenso giuridicamente valido (persona incapace di intendere e di volere, minore, interdetto).

Il sanitario, in alcuni casi, può trovarsi di fronte ad un paziente che dissente dal trattamento proposto o che rifiuta ogni forma di cura.

Gli esempi più comuni si riferiscono o a sopravvissuti ad un tentato suicidio (vogliono morire e rifiutano l'intervento sanitario) o a pazienti che si sottraggono alle cure perché temono le conseguenze di un certo tipo di intervento, o a Testimoni di Geova che rifiutano, per motivi religiosi, l'emoterapia.

Il medico è, generalmente, tenuto a rispettare, nel caso si tratti di maggiorenne non interdetto e capace di intendere e di volere, la decisione del paziente, secondo il combinato disposto del secondo e terzo comma dell'art. 32 della Costituzione.

Nel caso del minore e dell'interdetto, o di persona in stato confusionale o in coma, nell'evenienza che vi sia il dissenso del legale rappresentante, è necessario porre un distinguo: **a)** se è in pericolo la vita del malato non ci si può limitare a recepire ed attuare il rifiuto delle cure, ma, vertendosi in materia di diritti indisponibili (la vita) ed essendoci un pericolo reale di vita *attuale* (non, quindi, un semplice criterio prognostico, potenziale, ma una constatazione obiettiva, dimostrabile o ragionevolmente presunta), l'intervento terapeutico del medico diviene obbligato; **b)** se il pericolo non è imminente il sanitario dovrà ricorrere al giudice tutelare, il quale deciderà tra le varie opinioni, tutelando il vero interesse del minore o dell'incapace.

Il rifiuto delle cure da parte del legale rappresentante può, quindi, essere superato da un provvedimento di un magistrato, ma il medico non dovrà mai autoinvestirsi di una rappresentanza speciale ed annullare la decisione del legale rappresentante.

La responsabilità professionale

Con il termine *responsabilità*, inteso in senso generale, si intende il dover rispondere per la violazione di una qualsiasi norma di condotta, subendone le relative e conseguenti sanzioni.

La *responsabilità professionale* concerne, in particolar modo, una condotta imprudente, negligente o attuata con imperizia, nell'esecuzione di atti e prestazioni che fanno parte di una professione. Non coinvolge solo l'ambito sanitario, ma qualsiasi prestazione a carattere professionale.

La responsabilità professionale ha un fondamento giuridico penale e civile.

In campo sanitario il fondamento giuridico penale è costituito dalla norma che prevede che "chiunque" cagiona per colpa la morte (art.589 C.P.) di un uomo o una lesione personale (art.590 C.P.) è punito.....

Pertanto sotto il profilo penale la responsabilità professionale si configura come un reato colposo (art.43 C.P.⁶).

Il fondamento giuridico della responsabilità civile professionale risiede in alcuni articoli del Codice Civile: diligenza nell'adempimento (art.1176 C.C.), responsabilità del debitore (art. 1218 C.C.), risarcimento per fatto illecito (art.2043 C.C.), responsabilità del prestatore d'opera (art. 2236 C.C.)⁷.

Stabilito (art.2043 C.C.) che per risarcimento del danno si intende la reintegrazione patrimoniale di quanto perduto dal soggetto passivo per opera di colui che ha commesso il fatto, va precisato che, nell'ambito civilistico, diversamente da quanto avviene in sede penale, si distinguono una colpa lieve ed una grave, inescusabile "per imperizia, imprudenza, negligenza o inosservanza di leggi o regolamenti" per la maggioranza degli esercenti quella specifica professione sanitaria.

Nel contratto di prestazione di opera intellettuale, quale è l'attività medica, le obbligazioni assunte dal professionista sono obbligazioni di mezzi e non di risultato, in quanto il medico, assumendo l'incarico, si impegna a prestare la propria opera solo al fine di raggiungere il risultato sperato, ma non a conseguirlo. L'inadempimento del contratto consiste nella inosservanza della normale diligenza (prescritta dall'art.1176, comma II, C.C.), che il medico "medio" deve possedere per svolgere la propria attività. Tale inosservanza si realizza anche nel caso di colpa lieve, se non si tratta di prestazioni di speciale difficoltà, nel qual caso la diligenza deve essere valutata con minor rigore, in modo che

il sanitario risponda solo per colpa grave o per dolo. Infatti la limitazione di responsabilità ai soli casi di dolo o colpa grave si applica solo a quelli che trascendono la preparazione professionale “media”.

Dopo questo, sia pur non esauriente, inquadramento generale delle problematiche concernenti la liceità del trattamento medico (consenso) e della responsabilità professionale del sanitario, esaminiamo gli aspetti medico-legali della Medicina Trasfusionale.

Questa branca specialistica, come tutte le altre attività mediche, ha dei limiti fondamentali:

- un *limite soggettivo* rappresentato dalla necessità di acquisire il consenso sia del donatore per effettuare il prelievo, sia del malato per poter eseguire l'emoterapia.
- un *limite oggettivo* che si realizza nella tutela della vita e della salute del paziente.

La guida costante, in tutte le sue scelte, del medico operante in una struttura trasfusionale deve essere il principio generale del rispetto della vita e della salute (*primum non nocere*) del paziente e del donatore, il che implica la necessità di valutare sulla base dei parametri offerti dalla miglior scienza ed esperienza medica del periodo storico contingente, che esista un costante rapporto di proporzione tra prevedibili benefici e prevedibili danni di qualsiasi prestazione di Medicina Trasfusionale.

Tale principio rappresenta il limite oggettivo invalicabile dell'operato del medico esperto in Medicina Trasfusionale, e si subanzia nell'osservanza dei disposti dei recenti DD.MM. 25-26 gennaio 2001, garantendo sia che il prelievo di sangue e in aferesi non arrechi alcun danno al donatore che si sottopone volontariamente al salasso, sia che l'emoterapia non costituisca pericolo per il ricevente, valutando, insieme al medico trasfuso, la effettiva congruità della terapia trasfusionale e l'eventuale scelta dell'emocomponente od emoderivato maggiormente idoneo ad ottenere il risultato terapeutico ottimale.

In tale ottica è opportuno ricordare le due linee-guida (giugno 1991) del Ministero della Sanità: “Le direttive tecniche e promozionali al fine di divulgare le metodologie di riduzione della trasfusione di sangue omologo” (ex art. 16 Legge 107/90), il “Buon uso del sangue”.

Tali direttive rivestono una notevole, spesso sottovalutata, importanza: l'inosservanza di tali linee-guida può divenire fonte di non lievi inconvenienti per il paziente, coinvolgendo la responsabilità sia del medico richiedente sia del medico esperto in Medicina Trasfusionale.

A seconda delle indicazioni terapeutiche, infatti, l'emoterapia può risultare superflua (e quindi potenzialmente solo dannosa), utile, talora indispensabile. La consulenza per la scelta dell'emocomponente o dell'emoderivato più idoneo nel singolo caso rientra nelle competenze specialistiche del medico operante nelle strutture trasfusionali, considerato che le conoscenze specifiche, che debbono guidare tale scelta, possono non essere possedute dal medico richiedente. Esemplificando, si può affermare che in caso di richiesta incongrua del medico di reparto, il medico esperto in Medicina Trasfusionale dovrebbe poter intervenire, consigliando se effettuare o meno l'emoterapia e con quale emocomponente e/o emoderivato.

Tale intervento migliorativo dell'approccio terapeutico si potrà attuare solo con una concreta e fattiva collaborazione tra medici trasfusionisti e medici trasfusori che, nel rispetto delle precie professionalità e nell'interesse primario della salute del paziente, si atterrano scrupolosamente al progredire delle acquisizioni scientifiche e all'affinarsi delle tecniche relative all'emoterapia. In difetto di questo spirito collaborativo tra i due specialisti può originarsi un danno iatrogeno: emoterapia non congrua (superflua o attuata con l'emocomponente e/o l'emoderivato non idoneo). In tale eventualità si verrebbe a realizzare una responsabilità penale per colpa di ambedue i medici, per non aver osservato le direttive ministeriali e le direttive tecniche derivanti dallo stato dell'arte.

Alla responsabilità penale farebbe seguito quella civile per inadempimento contrattuale, secondo il combinato dei disposti degli articoli sopraricordati (artt. 1176, 1218, 2043, 2236 C.C.), essendo il rapporto che si stabilisce tra medico, o più precisamente, tra ospedale e paziente un rapporto di tipo contrattuale, che ha come effetto non il conseguimento di un risultato (miglioramento, guarigione, stabilizzazione della malattia), bensì la messa a disposizione di mezzi terapeutici idonei a conseguirlo.

Imperativo per il medico, che presta la propria opera in una struttura trasfusionale, è l'osservanza delle norme che

regolano in maniera tassativa le prestazioni di Medicina Trasfusionale: Legge 107/90 (“*Disciplina per le attività trasfusionali relative al sangue umano e ai suoi componenti e per la produzione di plasmaderivati*”) e i decreti e le circolari ministeriali, applicative della stessa; in particolare vanno ricordati i DD.MM. 25-26 gennaio 2001 (“*Caratteristiche e modalità per la donazione di sangue e di emocomponenti*”, “*Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti*”).

Queste norme modificano in maniera sostanziale la legislazione trasfusionale, ancorandosi maggiormente all'evolversi del progresso scientifico e tecnologico, cercando di non “imprigionare” in un rigido diritto codificato la pratica della Medicina Trasfusionale.

La filosofia che ha guidato la stesura dei recenti decreti ministeriali è stata quella di predisporre norme di indirizzo che, nel garantire oggettivamente la protezione della salute del donatore e del malato, realizzano un miglior e più sicuro utilizzo del sangue donato, lasciando al medico trasfusionista la discrezionalità di aggiornare le procedure di prelievo e di assegnazione del sangue e dei suoi componenti, in relazione sia alla raccomandazione europea (R (95) 15), sia all'evolversi di nuove tecnologie e metodiche.

In pratica la logica della suddetta normativa è stata quella di uniformarsi al principio (eticamente e scientificamente) inderogabile del “*primum non nocere*” lasciando ampia discrezionalità all'operatore sanitario di poter sempre operare, nello spirito del I e II comma dell'art.1176 C.C., secondo l'evolversi della scienza e della tecnica.

Riassumendo brevemente, in base alla Legge 107/90 ed ai DD.MM. 25-26 gennaio 2001, si possono delineare i compiti del **medico di Medicina Trasfusionale**:

1. prelievo solo di sangue ed emocomponenti idonei;
2. accurata conservazione;
3. assegnazione di unità di sangue e/o emocomponenti compatibili;
4. consulenza specialistica al medico di reparto per una corretta emoterapia.

Si deve, altresì, sottolineare come anche il **medico trasfusore** ha, nei riguardi dell'emoterapia, dei compiti ben precisi:

1. ottenimento di un valido consenso del ricevente;
2. corretta definizione dell'indicazione all'emoterapia;
3. compilazione di una corretta richiesta di emoterapico alla struttura trasfusionale;
4. modalità di esecuzione della trasfusione;
5. segnalazione alla struttura trasfusionale di ogni reazione avversa collegata all'emoterapia

Per concludere, è bene evidenziare come, nel momento storico attuale, dalla disamina della legislazione che concerne le attività di Medicina Trasfusionale si possono evincere due concetti:

- si delinea e legittima uno specialista che non è più il mero erogatore di quel farmaco, sempre pericoloso, che è il sangue, bensì un valido consulente del medico di reparto, per raggiungere quello che è il comune, più importante obiettivo: la tutela della salute. L'esercizio della moderna medicina, infatti, impone la piena collaborazione di diversi specialisti; collaborazione ragionata e dovuta, perché se è certamente rischiosa l'irresponsabile presunzione di chi ritiene di poter fare tutto da solo, disconoscendo la necessaria diversificazione delle conoscenze, non meno dannoso è il programmatico disimpegno del pavido, che non compie atti dovuti, giustificandosi dietro impropri appelli alle leggi ed alla ripartizione burocratica delle competenze;
- l'emoterapia non è rischiosa solo per il malato ma anche per il medico (trasfusionista e trasfusore): questi deve essere aderente ad un modello di professionista continuamente aggiornato, prudente ma non indifferente, diligente, consapevole dei propri limiti come dei propri doveri.

1 Art.12 D.M. 25.01.01

La trasfusione di sangue, di emocomponenti e di emoderivati costituisce una pratica terapeutica non esente da rischi; necessita pertanto del consenso informato del ricevente.

2 Art. 32 Cost. Ital.

La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure

gratuite agli indigenti.

Nessuno può essere obbligato ad un determinato intervento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

3 Art. 54 C.P. Stato di necessità

Non è punibile chi ha commesso il fatto per esservi stato costretto dalla necessità di salvare sé od altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona, pericolo da lui non volontariamente causato, né altrimenti evitabile, sempre che il fatto sia proporzionato al pericolo.

4 Art. 50 C.P.

Consenso dell'avente diritto

Non è punibile chi lede o pone in pericolo un diritto col consenso della persona che può validamente disporne.

5 Art. 5 C.C.

Atti di disposizione del proprio corpo

Gli atti di disposizione del proprio corpo sono vietati quando cagionino una diminuzione permanente della integrità fisica, o quando siano altrimenti contrari alla legge, all'ordine pubblico o al buon costume.

6 Art. 43 C.P.

Elemento psicologico del reato

Il delitto:

è doloso, o secondo l'intenzione, quando l'evento dannoso o pericoloso, che è il risultato dell'azione od omissione e da cui la legge fa dipendere l'esistenza del delitto, è dall'agente preveduto e voluto come conseguenza della propria azione od omissione;

è preterintenzionale, o oltre l'intenzione, quando dall'azione od omissione deriva un evento dannoso o pericoloso più grave di quello voluto dall'agente;

è colposo, o contro l'intenzione, quando l'evento, anche se preveduto, non è voluto dall'agente e si verifica a causa di negligenza o imprudenza o imperizia, ovvero per inosservanza di leggi, regolamenti, ordini o discipline. *Omissis*

7 Art. 1176 C.C.

Diligenza nell'adempimento

Nell'adempire l'obbligazione il debitore deve usare la diligenza del buon padre di famiglia.

Nell'adempimento delle obbligazioni inerenti all'esercizio di un'attività professionale, la diligenza deve valutarsi con riguardo alla natura dell'attività esercitata.

Art. 1218 C.C.

Responsabilità del debitore

Il debitore che non esegue esattamente la prestazione dovuta è tenuto al risarcimento del danno, se non prova che l'inadempimento o il ritardo è stato determinato da impossibilità della prestazione derivante da causa a lui non imputabile.

Art. 2043 C.C.

Risarcimento per il fatto illecito

Qualunque fatto doloso o colposo, che cagiona ad altri un danno ingiusto, obbliga colui che ha commesso il fatto a risarcire il danno.

Art. 2236 C.C.

Responsabilità del prestatore d'opera

Se la prestazione implica la risoluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà, il prestatore d'opera non risponde dei danni, se non in caso di dolo o colpa grave.

STRUMENTI MOTIVAZIONALI ALLA DONAZIONE DI SANGUE

Roberta Speziale

Psicologa - Psicoterapeuta, Cagliari

Al fine di comprendere e individuare degli efficaci strumenti motivazionali alla donazione di sangue è utile definire il concetto di motivazione dal punto di vista della psicologia sociale e dell'approccio della psicologia del cambiamento; tale quadro teorico di riferimento può consentire un'analisi attenta sulla natura degli aspetti motivazionali dell'atto della donazione.

Genericamente si definisce la motivazione come uno stato di buona disposizione, di desiderio, di spinta interna al cambiamento, di tipo dinamico, che tende a fluttuare e a modificarsi di momento in momento e di situazione in situazione. Di fatto è uno stato in continuo cambiamento suscettibile di essere influenzato. Rispetto alla sua origine ed alla condizione di influenzabilità, la motivazione viene definita di tipo intrinseco o di tipo estrinseco. Nella motivazione intrinseca la spinta a fare qualcosa risiede nella sfera delle convinzioni e dei desideri più profondi dell'individuo, che fanno parte del suo bagaglio personale e culturale, e sono connaturati e interiorizzati nella sua personalità, quali: il senso di appartenenza, il senso religioso, il senso civico, la sensibilità emotiva. Pertanto durante i colloqui con i donatori di sangue è frequente rilevare frasi corrispondenti a tali sentimenti, del tipo: *"dono il sangue perché tutti in famiglia siamo donatori"*, *"perché è un gesto cristiano"*, *"perché ogni cittadino responsabile dovrebbe farlo"*, *"perché sento un particolare slancio emotivo di altruismo"*. Nella motivazione estrinseca, invece, la spinta a fare qualcosa è generalmente sollecitata da un rinforzo esterno come, stimoli specifici di richieste altrui e condizionamenti positivi che si evincono da considerazioni del tipo: *"dono perché mio padre ne ha bisogno"*, *"perché guadagno un giorno libero"*, *"perché periodicamente ricevo un controllo medico con accurate analisi del sangue"*.

Poiché l'obiettivo del medico è la cura del paziente e la trasfusione di sangue è una terapia spesso indispensabile, ecco che allora anche la sensibilizzazione alla donazione di sangue diventa obiettivo del lavoro di tutti gli operatori del Servizio Sanitario Nazionale; in particolare i medici, dunque, sono coinvolti nel compito di dare precise informazioni sulla pratica e sulla necessità della donazione di sangue e di invitare singolarmente familiari e conoscenti dei diversi pazienti a donare sangue. Considerate le variabili individuali che entrano a far parte della strategia di sensibilizzazione, oggi più che mai ci si rende conto di quanto la problematica organizzativa delle donazioni sia principalmente una questione di tipo *socio-relazionale*. Il medico ha la possibilità di interagire efficacemente con i potenziali donatori attraverso modalità relazionali capaci di offrire i giusti rinforzi positivi alla motivazione estrinseca alla donazione ed alla fortificazione della motivazione intrinseca alla donazione. Inoltre, poiché per la cura dei pazienti non è sufficiente disporre solo di una certa quantità di unità di sangue, ma anche di una certa qualità delle stesse unità, e considerato il fatto che la qualità del sangue raccolto è direttamente legata alle condizioni di salute del donatore, si evince che il donatore periodico, conosciuto e seguito clinicamente nel tempo, assicura efficacia nella pratica trasfusionale e maggiore protezione per il paziente.

Una sensibilizzazione che si basi su tali presupposti richiede, quindi, l'impegno del medico specialista oltre che nell'adeguata gestione dei consumi di sangue e del lavoro di rete con il Centro Trasfusionale di riferimento, anche nella selezione dei potenziali donatori in base ai requisiti clinici necessari ed ai loro personali aspetti motivazionali.

Le strategie che il medico può usare sono quelle proprie del colloquio di motivazione: infatti, essendo la motivazione uno stato dinamico, su di essa è possibile agire condizionandola con una buona possibilità di incidenza. Gli strumenti motivazionali di cui si dispone nel colloquio di motivazione sono basati sulle seguenti strategie di tipo comunicativo:

- Dare consigli
- Rimuovere le barriere
- Assicurare opzioni
- Diminuire la desiderabilità
- Praticare l'empatia
- Dare feedback

- Chiarificare gli obiettivi
- Aiutare in modo attivo

La strategia del *dare consigli* è forse quella più consona al ruolo del medico e soprattutto di sicura efficacia vista la credibilità scientifica socialmente riconosciuta che la figura del medico possiede; ma affinché il consiglio sia realmente efficace deve offrire la possibilità al donatore di individuare analiticamente il problema, di capire perché la donazione è davvero importante e di poter sortire concretamente un cambiamento tramite la propria azione.

La strategia del *rimuovere le barriere* si riferisce alla necessità che tutte le barriere alla pratica della donazione vengano rimosse; il medico allora, nel sensibilizzare il donatore, dovrà accertarsi che per questi non vi siano impedimenti di carattere pratico (costi, trasporti...), che dal punto di vista organizzativo venga garantita la massima efficienza (appuntamento per la donazione, tempi di attesa, esiti delle analisi) e che venga garantita la sicurezza dell'operazione sia nei confronti del donatore che del paziente.

La *diminuzione della desiderabilità* si riferisce alla possibilità di diminuire i vantaggi della donazione occasionale rispetto a quella periodica, prospettando il cambiamento verso la donazione periodica come un vantaggio in continua crescita per il donatore; pertanto è utile, durante il colloquio, offrire al donatore la prospettiva di essere clinicamente seguito nel tempo, di fare del bene periodicamente, dare cioè una ricompensa positiva senza mettere in discussione la gratuità del gesto della donazione.

La *pratica dell'empatia* si riferisce alla possibilità di praticare uno stile relazionale accogliente che ponga il medico in una posizione di ascolto attivo capace di favorire la relazione, e che lo ponga in condizione di provare le stesse cose che prova il donatore senza che necessariamente abbia vissuto le stesse esperienze. Quindi non l'identificazione nel donatore, ma la comprensione profonda delle sue motivazioni o delle sue paure come quelle più frequenti, dell'essere svuotati, contaminati o debilitati.

La strategia del *dare dei feedback* riguarda la possibilità di offrire al donatore delle periodiche risposte positive di conferma in relazione all'impegno preso e al suo assolvimento, attribuendo senso di realtà e concretezza all'azione del donatore stesso. Se periodicamente il donatore viene informato, per esempio dell'utilizzo che è stato fatto della sua unità di sangue, oppure se richiamato personalmente alla donazione e *coccolato* dimostrandogli gratitudine e attenzioni particolari (come inviandogli auguri di Natale o per circostanze simili) sarà più spontaneamente motivato a continuare in questo suo impegno.

Chiarificare gli obiettivi è un compito esclusivo del medico che, con precisione, è tenuto a dare tutte le informazioni necessarie, a trasmettere la serietà dell'intervento e la credibilità della rete sanitaria che si muove attorno al paziente ed al donatore. A tal fine è importante che i medici abbiano la possibilità di avvalersi di materiale formativo oltre che informativo da offrire ai donatori come argomento di confronto; in tal modo il donatore può percepire che l'obiettivo della donazione è raggiungibile oltre che indispensabile.

Aiutare in modo attivo significa che, come si evince dai punti precedenti, per quanto la posizione del medico sia una posizione di forza, all'interno del colloquio vi deve essere una relazione che consenta al donatore di essere parte attiva e che, già dalla prima donazione, possa consentirgli di essere responsabilizzato in modo adeguato rispetto al ruolo che occupa nella catena della cura e dell'assistenza al paziente.

L'approccio agli aspetti motivazionali della donazione tramite queste strategie comunicative può favorire l'emergere del *potenziale relazionale* insito nel rapporto tra medico e paziente e le persone a lui vicino, coinvolgendo entrambe le parti in un processo di cambiamento sostanziale verso l'atteggiamento alla donazione di sangue.

E' appunto nell'ottica di un intervento sistemico-relazionale che presso il Centro Trasfusionale dell'Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" di Cagliari, all'interno del Progetto Finalizzato "*Sangue Sicuro*", è stato elaborato un materiale informativo e formativo utile a favorire la crescita della spinta motivazionale dei donatori ed a rinforzare in loro, e nel personale medico e paramedico, il processo di responsabilizzazione nei confronti dell'atto della donazione periodica.

Bibliografia. 1. Galimberti U. (1992). *Dizionario di Psicologia*, UTET, Torino. 2. Canestrari R. (1984). *Psicologia generale e dello sviluppo*, CLUEB, Bologna. 3. Miller W., Rollinck S. (1994). *Il Colloquio di motivazione*, Erickson, Trento.

IL CONTROLLO DEI SINTOMI

S. Salis, M.G. Mandras, F. Pala

La terapia sintomatica rivolta alla eliminazione o alla riduzione della sofferenza e del disagio, provocati dall'evolvere della malattia, rappresenta una fase delicata nella conduzione clinica del malato neoplastico, in fase avanzata, dove l'esperienza clinica e la coscienza professionale del medico giocano un ruolo preminente.

La peculiarità della cure palliative rende necessari dei principi che stanno alla base del controllo dei sintomi, questi possono essere così individuati:

- La terapia deve essere preceduta da una corretta diagnosi, non sempre i sintomi che un malato presenta sono dovuti al tumore.
- Bisogna spiegare al malato nei termini più semplici possibile le cause che provocano il sintomo e discutere con lui le diverse scelte terapeutiche
- La terapia deve essere spiegata ai familiari
- I farmaci non sono l'unica terapia possibile di un sintomo
- I farmaci vanno prescritti su base regolare piuttosto che al bisogno
- Bisogna fornire al malato e alla sua famiglia delle istruzioni precise riguardo l'uso dei farmaci
- La terapia va rivista frequentemente

Per ciò che riguarda la via di somministrazione, quella orale sarà senz'altro da preferire, ove possibile, per la maggiore maneggevolezza.

Anche la via sottocutanea continua dei farmaci mediante pompa elastomerica dà ottimi risultati se il paziente e i familiari vengono coinvolti ed istruiti correttamente.

L'incidenza dei sintomi nel paziente terminale è così ripartita:

❖ Perdita di peso	77%
❖ Dolore	71%
❖ Anoressia	67%
❖ Dispnea	51%
❖ Tosse	50%
❖ Stipsi	47%
❖ Debolezza	47%
❖ Nausea	40%
❖ Vomito	40%

ANORESSIA

Ridotto appetito derivato da ridotto o assente senso di fame, nonostante il chiaro bisogno di sostanze nutrienti. E' presente nel 67% dei pazienti con cancro avanzato e rappresenta la principale causa della cachessia neoplastica; è più frequente nei pazienti con Ca gastrico, intestinale, pancreatico. Col ridursi della prognosi, l'alimentazione deve essere mantenuta solo se indispensabile al confort o se gradita al paziente.

Il confort infatti non viene necessariamente sempre compromesso dalla riduzione del cibo.

La perdita dell'appetito viene vissuta dal paziente e dalla famiglia, come un peggioramento delle condizioni di salute; è necessario tranquillizzarli spiegando che è normale una riduzione dell'appetito quando vi è una riduzione dell'attività fisica.

L'anoressia può riconoscere diverse cause:

Dolore – Ansia – Depressione – Nausea – Vomito – Stipsi cronica – Difficoltà Deglutizione – Diarrea – Sonnolenza – Secchezza Fauci – Ritardo Svuotamento gastrico – Difficoltà Masticazione – Alterazioni Gusto e Odorato – Ulcerazioni e Bruciore cavo orale – Disturbi Metabolici – Immobilità – Crescita Tumorale.

Il primo trattamento dell'anoressia consiste nel rimuovere la causa principale quando possibile e secondariamente è necessario considerare la prognosi del paziente.

Nelle Cure Palliative è necessario basare la propria strategia su tre premesse fondamentali:

1. L'aumento dell'introito alimentare può accelerare il metabolismo tumorale provocando uno stato ipermetabolico caratterizzato da febbre, tachicardia e moderata tachipnea.
2. Da studi su animali risulta che una diminuzione dell'introito calorico diminuisce la crescita tumorale e aumenta la sopravvivenza.
3. L'uso di un supporto nutrizionale aggressivo in una situazione in cui le terapie causali sono esaurite è di valore limitato e può avere effetti collaterali.

Si distinguono tre tipi di alimentazione:

- ❖ ORALE
- ❖ ENTERALE
- ❖ PARENTALE

ALIMENTAZIONE ORALE

Consigli per il paziente e per la famiglia

- Consentire la scelta del cibo e nei momenti della giornata in cui ne sente la necessità
- Mangiare poco e spesso
- Socializzare il momento del pranzo
- Non presentare piatti colmi di cibo e curare l'aspetto estetico della sua presentazione
- Se il paziente non ha preferenze per i cibi somministrare sostanze ad alto contenuto calorico
- Non bere molti liquidi durante i pasti in modo da evitare una eccessiva pienezza gastrica
- Se possibile tritare e centrifugare i cibi
- Mantenere il paziente in posizione semisdraiata appena ha terminato di mangiare per evitare il senso di nausea e vomito

Terapia Farmacologia dell'anoressia

- CORTISONICI
Gli steroidi posseggono una certa efficacia, il desametasone (4 mg die da ridursi a 2 mg dopo una settimana) può aumentare sia l'appetito che il gusto. A questi dosaggi non si hanno di norma effetti collaterali. Consigliabili in pazienti con ridotta aspettativa di vita.
- PROGESTINICI
Il megestrolo Acetato (160 mg 2 volte/die) aumenta l'appetito e rappresenta una alternativa ai cortisonici quando questi sono mal tollerati o controindicati. Consigliabili in pazienti con discreta sopravvivenza.
- ANTISTAMINICI
Ciproptadina per os 8 mg 3 volte al giorno.

ALIMENTAZIONE ENTERALE

Il posizionamento del sondino nasogastrico deve essere considerato nei pazienti con anoressia aggravata da difficoltà di deglutizione, il cibo deve essere introdotto alla dose di 25-30 ml/h in infusione continua mediante pompa.

In alternativa considerare la gastrostomia percutanea o la digiunostomia se il paziente desidera essere alimentato.

ALIMENTAZIONE PARENTERALE TOTALE

E' la meno indicata nei pazienti con cancro avanzato, è di difficile gestione domiciliare, ha un costo elevato e richiede spesso la ospedalizzazione.

NAUSEA E VOMITO

Sono sintomi frequenti nei pazienti con cancro avanzato e, se non controllati, conducono a seri problemi di nutrizione e soprattutto ad un profondo sconforto fisico e psicologico che peggiorano notevolmente la qualità di vita.

Il vomito è causato dalla stimolazione del centro del vomito (CV) sito nella formazione reticolare dorso laterale del bulbo; tale centro può essere attivato da impulsi provenienti da diversi livelli del Sistema Nervoso:

- ✓ Stimolazione della Zona Trigger Chemocettrice (CTZ) sita nel pavimento del IV ventricolo e ricca in recettori

dopaminergici

- ✓ Attivazione da parte di impulsi provenienti dalla Corteccia Cerebrale che controlla gli stimoli condizionati o anticipatori
- ✓ Stimolazione dell'apparato Vestibolare che trasmette impulsi al cervelletto e da qui al CV
- ✓ Attivazione da parte di stimoli periferici che originano nel tratto Digerente e arrivano al CV attraverso il nervo vago
- ✓ Direttamente stimolato dall'aumento della pressione intracranica

CAUSE

Vengono determinate mediante, anamnesi, esame clinico e profilo biochimico e possono essere così suddivise:

- ❖ TURBE ELETTROLITICHE (ipercalcemia, insufficienza cortico surrenalica)
- ❖ PATOLOGIA GASTROINTESTINALE (ostruzione, gastroparesi, peritonite)
- ❖ METASTASI (epatiche, cerebrali)
- ❖ INFEZIONI (localizzate, setticemia)
- ❖ TERAPIA (farmaci antitumorali, oppiacei, fans, radioterapia)
- ❖ INSUFFICIENZA RENALE
- ❖ PSICOLOGICHE

TERAPIA

Va premesso che:

- L'antiemetico va scelto in funzione della causa
- Un singolo antiemetico è sufficiente nei 2/3 dei pazienti
- Se si associano più antiemetici questi devono avere meccanismi d'azione diversi
- I disturbi della motilità gastrica presentano segni e sintomi specifici

I farmaci utilizzati per controllare la nausea e il vomito sono i seguenti:

GRUPPO	FARMACI	SITO AZIONE
Fenotiazine	Clorpromazina	CTZ
	Fufenazina	
Butirofenoni	Aloperidolo	CTZ
Antistaminici	Ciclizina	CV+App.Vest
	Prometazina	
Anticolinergici	Atropina	CV
	Butilbromuro di scopolamina	
Corticosteroidi	Desametazone	CV
	Metilprednisolone	
Altri	Metoclopramide	CTZ+Alto Intest.
	Domperidone	
Antiserotoninergici	Ondansetron	CTZ - CV + Alto Intest.
	Granisetron	

Vediamo ora i trattamenti in funzione delle diverse cause di nausea e vomito .

1. **Aumento Pressione Endocranica** (stimola direttamente il CV)
 - ▲ Usare alte dosi di desametazone 64 mg im/die e < progressivamente fino ad un mantenimento di 8 mg/die
 - ▲ Associare diuretici come il mannitolo
 - ▲ Ciclizina 50 mg ogni 8 h oppure Clorpromazina 25-100 mg ogni 8 h.
2. **Ostruzione.** L'ostruzione a livello del tratto alimentare stimola il CV attraverso le vie simpatiche e parasimpatiche afferenti.
 - ▲ Ostruzione Esofagea

Può essere data da tumore o da compressione mediastinica il paziente presenta rigurgito della saliva inghiottita, disfagia e dolore epigastrico.

La terapia si basa sulla somministrazione di Butilbromuro di scopolamina 20 mg ogni 8 h-12 h im per ridurre la produzione di saliva.

- ▲ Ostruzione alta Pilorica e Duodenale

Non gastrocinetici come metoclopramide o domperidone, la terapia consiste nella somministrazione di Ciclizina 50 mg ogni 4-8h.

- ▲ Ostruzione bassa

Stenosi a livello del colon in questo caso nausea e vomito sono date solo tardivamente, la terapia si basa sull'utilizzo di:

-Butilbromuro di scopolamina 60-120 mg/die s.c.

-Aloperidolo 5-15 mg/die s.c., può essere associato al farmaco precedente

-Metoclopramide 60-240 mg/die

-Clorpromazina 50-100 mg/die ogni 8h.

3. **Squilibri Metabolici.** Provocano una stimolazione della CTZ, i più frequenti sono:

- ▲ Ipercalcemia (il paziente va idratato e iniziata una terapia con bifosfonati)
- ▲ Uremia (usare Aloperidolo 1.5-3 mg nelle 24 h per via s.c. continua oppure Clorpromazina 25-100 mg ogni 8 h)

4. **Irritazione Gastrica – Stasi Gastrica**

Stimolano il CV attraverso input periferici, la irritazione può essere causata da K gastrico, Ulcera peptica, Gastrite iatrogena.

Lo svuotamento gastrico può essere stimolato con:

- ▲ Metoclopramide (10 mg ogni 8 h)
- ▲ Domperidone (10 mg ogni 8 h)

5. **Terapia Analgesica.**

I Fans possono causare nausea e vomito attraverso la induzione di una gastrite da farmaci, in questo caso vanno associati dei gastroprotettori.

Gli Oppioidi in particolare la morfina possono dare nausea e vomito attraverso vari meccanismi:

- ▲ Stimolazione zona trigger
- ▲ Stimolazione apparato Vestibolare
- ▲ Ritardo Svuotamento Gastrico
- ▲ Aumento della Pressione Intracranica
- ▲ Stipsi

È necessario quindi associare l'antiemetico alla morfina, i farmaci di scelta sono:

- ▲ Aloperidolo 1.5-5 mg la sera
- ▲ Metoclopramide se vi è anche un ritardo nello svuotamento gastrico 20-30 min prima della somministrazione della morfina.

Nei casi in cui la nausea e il vomito non migliorino con la somministrazione di farmaci antiemetici è possibile cambiare l'oppioide e/o la via di somministrazione.

Sembra che vi sia minor frequenza di nausea e di vomito quando la morfina è somministrata per via transdermica, rettale e sottocutanea rispetto alla somministrazione orale.

DISPNEA

La dispnea può essere definita come la percezione soggettiva del paziente relativa alla difficoltà respiratoria che può essere più o meno correlata alla gravità della patologia.

E' presente nel 51% dei pazienti con cancro e questa percentuale diventa del 71% durante le ultime 6 settimane di vita e non sempre è di facile controllo.

Ogni diminuzione dell'apporto di aria costituisce una minaccia assoluta alla nostra sopravvivenza, la dispnea può

essere quindi un'esperienza terrorizzante specie quando si verifica a riposo, gli interventi devono essere pertanto tempestivi ed appropriati.

Le più comuni forme tumorali associate con la dispnea sono il Ca polmonare, Ca colon-retto, Ca mammella e il Ca della prostata.

Fattori emozionali quali l'ansia, la depressione e la paura concorrono nel peggiorare il sintomo, la sua gravità è determinata dall'intensità della sofferenza del paziente.

CAUSE DI DISPNEA

1. Dipendenti dal Tumore
 - ◆ Ostruzione meccanica delle vie aeree
 - ◆ Versamento pleurico
 - ◆ Infezione
 - ◆ Metastasi polmonari
2. Dipendenti dalla Debilitazione
 - ◆ Anemia
 - ◆ Broncopolmonite
 - ◆ Embolia polmonare
3. Dipendenti dal Trattamento
 - ◆ Chirurgia (pneumonectomia)
 - ◆ Radioterapia (fibrosi polmonare)
 - ◆ Chemioterapia (fibrosi polmonare)
4. Dipendenti da altre condizioni
 - ◆ Ansia
 - ◆ Asma
 - ◆ Malattia Polmonare Ostruttiva Cronica
 - ◆ Pneumotorace

L'intervento terapeutico è principalmente farmacologico, ma anche ambientale e psicologico.

TERAPIA

Sono previsti 2 tipi di trattamento: A) Trattamento Generale B) Trattamento di Quadri particolari

TRATTAMENTO GENERALE

L'intervento terapeutico è principalmente farmacologico ma possono concorrere a migliorare la sintomatologia alcune regole ambientali e psicologiche da seguire come:

- ◆ Ambiente tranquillo, ogni emozione può scatenare una crisi dispnoica acuta
- ◆ Non lasciare mai il paziente da solo
- ◆ Illuminare e ventilare la stanza
- ◆ Posizionare il malato in decubito seduto
- ◆ Aiutare il paziente se deve compiere sforzi e poi praticare ossigenoterapia
- ◆ Eseguire esercizi di rilassamento e fisioterapia

OSSIGENOTERAPIA

È il presidio più utilizzato nel trattamento della dispnea ma il suo ruolo è ancora controverso. Ha sicuramente un effetto placebo e quindi può tranquillizzare il paziente. La dispnea causata dalla ipossia, può beneficiare della somministrazione di O₂, questa comunque è più utile nella dispnea acuta che cronica.

TRATTAMENTO QUADRI PARTICOLARI

VERSAMENTO PLEURICO

Se è sintomatico deve essere drenato, con l'avvertenza di non togliere più di 1-1.5 L per volta.

Che il versamento si riformi in pochi giorni è opinione diffusa, ma sbagliata, infatti, solitamente impiega diverse

settimane, e ciò, per un malato grave, può essere sufficiente.

Se il liquido si riforma precocemente, la decisione di praticare continue toracentesi dipende dalla prognosi del paziente; se la prognosi è ancora buona, la cosa migliore è il posizionamento di un drenaggio toracico e l'installazione nello spazio pleurico di un agente ad azione fibrotica (pleurodesi). I farmaci in uso sono la Bleomicina o le Tetracicline sciolte in 20 ml di Marcaina allo 0.25 subito prima dell'uso.

INFEZIONI RESPIRATORIE

Se trattare o meno un'infezione respiratoria in un paziente terminale, è più un problema etico che un problema medico; la malattia infatti, procede nonostante gli antibiotici.

Se un paziente è sofferente a causa di un'infezione (febbre, sputo purulento, dolore toracico) ed è in grado e disposto ad assumere terapie orali, gli antibiotici possono essere prescritti.

Se la prognosi è di ore o di qualche giorno i sintomi possono essere controllati in altri modi: raffreddamento di superficie per la febbre, ioscina idrobromuro per le secrezioni, analgesici per il dolore.

CRISI DISPNOICA ACUTA

Improvvisamente il paziente avverte la mancanza di respiro, tale evento genera ansia e paura aggravando il quadro clinico.

Il trattamento di scelta è il Diazepam 10 mg per via rettale, orale od endovenosa (eventualmente in infusione continua).

Se il medico prevede che si possano avere queste crisi, si deve informare di ciò, sia il paziente, che i familiari in modo da poter affrontare la situazione nel migliore dei modi.

Può essere presente dispnea senza dolore, anche in questo caso è necessario una terapia con morfina che riduce la frequenza respiratoria senza causare una depressione respiratoria clinica.

Il dosaggio per i pazienti che non hanno mai assunto morfina è di 5 mg per via orale ogni 4 h, la dose va aumentata progressivamente sino ad avere una risposta soddisfacente.

Se i pazienti sono già in terapia con morfina la dose iniziale è pari al 25% di quella somministrata.

Si associa Diazepam in caso di ansia e agitazione.

DISPNEA TERMINALE

E' la situazione più stressante per pazienti, familiari e curanti, la sua intensità aumenta con l'avvicinarsi della morte.

Il paziente ha la sensazione di soffocare, ha fame d'aria è quindi necessario aumentare progressivamente la dose di morfina preferibilmente per via sottocutanea da sola o in associazione alle benzodiazepine (midazolam) o alla clorpromazina o all'aloiperidolo anche se questo può comportare una sedazione da lieve a severa.

Si sconfinava pertanto in problematiche di etica pura e si pone il grosso problema della sedazione terminale.

CONCLUSIONI

Nelle Cure Palliative la conoscenza delle varie opzioni terapeutiche nella cura dei sintomi è prerogativa importante, ma non può essere disgiunta da numerosi altri fattori, quali la conoscenza della progressione della malattia, la sua prognosi, la ricerca della qualità della vita, il riconoscimento dell'inizio del processo del morire, ma soprattutto dal creare quel clima di empatia e di fiducia che guiderà istante dopo istante verso la migliore soluzione possibile per il nostro paziente.

IL DOLORE DA NEOPLASIA: CONTROLLO FARMACOLOGICO

Roberto Pisano

Centro di Terapia del Dolore - Servizio di Anestesia e Terapia Antalgica - Azienda Ospedaliera Brotzu – Cagliari

Da quasi vent'anni l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha emanato le linee guida per il trattamento del dolore nel paziente affetto da neoplasia, eppure ancora oggi un'alta percentuale di pazienti non riceve un adeguato sollievo dal dolore nelle fasi terminali della vita.

Spesso si considera il dolore da cancro esclusivamente dipendente dal tumore dimenticando che anche i trattamenti antitumorali (chemioterapia, radioterapia, chirurgia) possono esserne causa o che può essere legato a patologie concomitanti. Le sue caratteristiche sono solitamente quelle di un dolore cronico anche se un dolore acuto si può verificare durante la mobilitazione del paziente o per una frattura patologica, una compressione radicolare o altro. Un dolore acuto può quindi sovrapporsi ad un quadro di dolore cronico caratterizzando quello che viene definito "dolore incidente" e che spesso necessita di una terapia mirata.

Le linee guida della O. M. S. indicano di utilizzare preferibilmente la via orale, somministrare i farmaci ad ore fisse ed in quantità adeguata alle esigenze del paziente e rispettare una razionale sequenza nella scelta dell'analgescico più adatto secondo una scala a tre gradini, entrata da molti anni nella pratica clinica.

Il trattamento antalgico inizierà, quindi, con gli analgesici non oppiacei, per proseguire con gli analgesici oppiacei per il dolore lieve o moderato e concludersi con gli analgesici oppiacei per il dolore da moderato a forte. Ai farmaci di tutti i gradini si possono efficacemente associare i cosiddetti farmaci adiuvanti, un eterogeneo gruppo di sostanze che vengono somministrate allo scopo di potenziare l'effetto analgesico degli oppiacei e dei non oppiacei, di limitarne gli effetti collaterali e di controllare nausea, vomito, stipsi, tosse, singhiozzo, etc., sintomi che solitamente accompagnano la malattia neoplastica peggiorando la qualità di vita dei pazienti.

Tra gli "adiuvanti" includiamo sia gli antiemetici, gli antistaminici, i corticosteroidi, i lassativi, i rimodellanti ossei, i sedativi e i sintomatici in genere, che gli anticonvulsivanti e gli antidepressivi il cui utilizzo, anche in associazione, è indicato nelle patologie neuropatiche da compressione o invasione neoplastica del tessuto nervoso o da lesione chirurgica o radioterapica.

Nella scala analgesica il passaggio da un gradino al successivo si attua quando il farmaco in uso, somministrato al giusto dosaggio e con un intervallo di tempo che ne rispetti le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, si dimostra inefficace o quando insorgono degli effetti collaterali che ne impongono la sospensione.

Alcuni Autori aggiungono un quarto gradino alla scala O. M. S., dove situano l'utilizzo di farmaci per via spinale e le tecniche di neuromodulazione e di neurolesione, da riservare ai pazienti che non ricevono sollievo dal loro dolore in altra maniera.

Gli **analgesici non oppiacei**, rappresentano il primo gradino della scala e comprendono l'*acido acetilsalicilico*, il *paracetamolo* e gli *antinfiammatori non steroidei*, sia i FANS tradizionali che i COX-2 antagonisti. Sono raccomandati per il trattamento di dolori non molto intensi, in presenza di febbre e infiammazione, e quando è presente un interessamento osseo primitivo o metastatico, in quanto inibiscono la sintesi delle prostaglandine attraverso il blocco dell'enzima ciclo-ossigenasi (COX).

I FANS non danno dipendenza né assuefazione ma hanno un "effetto tetto" al di là del quale un ulteriore aumento del dosaggio non comporta un incremento dell'analgescia ma solo degli effetti collaterali. In caso di necessità possono essere efficacemente associati ai farmaci dei due gradini successivi.

Il gruppo degli **oppiacei per il dolore da lieve a moderato**, il secondo gradino della scala, è rappresentato dalla *codeina* e dal *destropropossifene*, due oppiacei agonisti puri spesso definiti "oppiacei deboli", dalla *buprenorfina* e dalla *pentazocina*, due parziali agonisti, e dal *tramadolo* che, oltre a possedere una buona affinità per i recettori morfiniti, comportandosi da agonista, ha un effetto di potenziamento delle vie discendenti inibitorie del dolore, analogamente agli antidepressivi. Anche per questi farmaci esiste un effetto tetto, facilmente raggiungibile con il progressivo incremento dei dosaggi imposto dalle mutate esigenze antalgiche dei pazienti affetti da patologie tumorali.

Estrema attenzione va posta nell'evitare di associare oppiacei agonisti puri (codeina, morfina, fentanyl, etc.) e parziali

agonisti (buprenorfina, pentazocina) che sono in grado di annullare gli effetti dei primi con il rischio di indurre una crisi di astinenza in soggetti già in trattamento morfino. Come già detto è, invece, utile e corretto associare un oppiaceo e un non oppiaceo per potenziarne reciprocamente gli effetti analgesici. La classica associazione di codeina e paracetamolo ne è un esempio ed altri prodotti analoghi stanno per essere posti in commercio.

Nel terzo gradino sono compresi gli **oppiacei per il dolore da moderato a forte**, altrimenti definiti “oppiacei forti”. In questo gruppo rientrano la *morfina*, il *metadone* ed il *fentanyl*.

Il farmaco più utilizzato è sicuramente la morfina che, nella sua forma orale a lento rilascio, ha radicalmente mutato il trattamento farmacologico del dolore neoplastico. La via orale evita al paziente il disagio delle iniezioni ripetute e la formulazione a lento rilascio consente una buona copertura antalgica con solo due, o al massimo tre, assunzioni giornaliere. La morfina a pronto rilascio, in gocce o in sciroppo, è estremamente utile sia nella fase iniziale del trattamento oppioide, la titolazione, che nel controllo del dolore incidente.

Altro farmaco del gruppo è il metadone, ancora poco utilizzato nella pratica clinica a causa della sua scarsa maneggevolezza e del rischio di accumulo legato alla lunga emivita che, al contrario, può essere utilmente sfruttata per aumentarne l'intervallo di somministrazione. L'uso del metadone si rivela, comunque, fondamentale in un programma di rotazione degli oppiacei, per limitare il fenomeno della tolleranza, a condizione di rispettare i rapporti di equianalgesia con gli altri oppiacei e di aggiustare i dosaggi in base alla risposta clinica.

Il metadone è somministrabile sia per via orale come sciroppo che per via rettale, in soluzione acquosa o per supposte, e ne esiste anche una forma iniettabile. Oltre ad essere un agonista dei recettori morfino μ , svolge attività antagonista nei confronti dei recettori NMDA, rivestendo un ruolo anche nel trattamento del dolore neuropatico.

Terzo farmaco tra gli “oppiacei forti” è il fentanyl, sostanza liposolubile di sintesi disponibile in cerotti transdermici. Le concentrazioni ematiche efficaci si raggiungono dopo 8-16 ore dal posizionamento del primo TTS e possono durare fino a 72 ore. Alla rimozione del cerotto i valori ematici declinano lentamente entro le 16 ore a causa dell'accumulo della sostanza nel derma che comporta il perdurare sia della analgesia che degli eventuali effetti collaterali.

Il fentanyl TTS, poco maneggevole nella fase di titolazione della dose di oppiaceo necessaria a soddisfare le esigenze antalgiche del paziente, è molto utile quando non è sfruttabile la via orale o quando la morfina causa importanti effetti collaterali, non ultima la stipsi che risulta sensibilmente inferiore con l'uso del fentanyl TTS rispetto alla morfina orale.

Sempre nel caso di indisponibilità della via orale costituisce una valida alternativa anche l'infusione sottocutanea continua di oppiacei, da soli o in associazione con FANS e adiuvanti. Tale infusione può essere ottenuta mediante semplici sistemi di tipo elastomerico o più complesse pompe di infusione computerizzate in grado anche di realizzare una PCA (Patient Controlled Analgesia).

Possono considerarsi vie alternative anche quella rettale e quella spinale, subaracnoidea e peridurale. Il ricorso a queste ultime si rende necessario in una limitata percentuale di pazienti nei quali gli alti dosaggi di morfina orale richiesti comportano l'insorgenza di gravi effetti collaterali. Con le vie spinali sono necessarie infatti delle dosi di oppiaceo molto inferiori a quelle orali.

La via spinale è di difficile gestione, soprattutto a domicilio, e non sempre ben accolta dal paziente e dai suoi familiari. L'impianto del catetere spinale e la preparazione della miscela da iniettare, vanno fatte in una struttura ospedaliera ed estrema cura va posta, da parte del personale di assistenza, o dei familiari, nel somministrare i boli di oppiaceo attraverso l'estremità del catetere, per il rischio infettivo o di errori di dosaggio.

Gli effetti collaterali che si possono verificare con l'uso degli oppiacei sono: la sedazione, la disforia, la nausea, il vomito, la stipsi, la depressione respiratoria, la ritenzione urinaria, lo spasmo delle vie biliari e il prurito mentre il rischio di dipendenza è trascurabile nel paziente neoplastico.

LO PSICOLOGO A DOMICILIO: LE DINAMICHE FAMILIARI

Simona Seu

Psicologa - Cagliari

*“La persona amica, capace di stare in silenzio insieme con noi
in un momento di confusione o disperazione,
in un'ora di lutto o di pena,
colui che sa accettarci senza pretendere di sapere, di curare, di guarire
e affronta con noi la realtà della nostra impotenza,
quello è l'amico che davvero si prende cura di noi”.*

(H. Nouwen)

Premessa

La presenza di psicologi in una équipe, che opera in assistenza domiciliare insieme e in collaborazione con il gruppo di infermieri, medici e assistenti spirituali, permette di garantire una mirata azione di supporto e di contenimento delle angosce dei pazienti e delle loro famiglie. Una molteplicità di figure, ciascuna portatrice di una professionalità specifica, ma tutte con una buona capacità di ascolto dei bisogni del sofferente, sarebbe in grado di offrire al paziente un valido appoggio nel difficile percorso della malattia.

Per ascolto terapeutico, nell'ambito delle cure palliative, si intende quella speciale attitudine che presuppone empatia e capacità simbolica tali da consentire alla persona sofferente di rivivere e comunicare i centri più profondi del suo malessere. Per aiutare a “guarire” bisogna permettere ai pazienti di potersi esprimere, di poter parlare del proprio mondo interiore. Per guarigione, nel nostro caso, s'intende non solo il recupero fisico, ma anche la pacificazione psicologica, il recupero della forza interiore e della capacità di non andare alla deriva anche se il corpo si deteriora.

Aiutare il paziente significa offrire un accompagnamento al malato e alla sua famiglia, in un periodo drammatico della vita, lottando insieme contro la sofferenza.

La famiglia come risorsa per il paziente

Se il fine ultimo del nostro intervento è quello di soddisfare al meglio i principali “bisogni del malato”, questi ultimi non si possono astrarre da quelli della sua famiglia, sistema in cui il malato stesso è inserito. Il malato e la sua famiglia, in assistenza domiciliare, vengono entrambi inseriti nel sistema curante che, nel caso delle cure palliative, si esprime nella forma dell'èquipe multidisciplinare. La famiglia può essere considerata appunto come un sistema che per sopravvivere deve mantenere un equilibrio omeostatico.

Quando la malattia di uno dei suoi membri minaccia questo equilibrio il sistema-famiglia si difende mobilitando le proprie risorse per far fronte alla crisi. Il bisogno più importante della famiglia è quindi ristabilire l'equilibrio e ristrutturarsi in modo nuovo (cambiano i ruoli, le regole, le priorità, i ritmi, ecc.). Dinanzi all'insorgere della malattia di un suo componente, la famiglia deve rimodellare i propri ruoli e rivedere la propria organizzazione interna. Se riesce a ristrutturarsi in modo funzionale può diventare un'utile risorsa per il paziente, rispondendo efficacemente ai suoi bisogni. Egli sente l'esigenza di essere riconosciuto “come persona” anche nella sua malattia, ha bisogno di essere considerato un soggetto capace e degno di stima e affetto, e ha anche la necessità d'aver qualcuno vicino che lo ascolti e nella cui mano mettere la sua.

Un efficace intervento psicologico a domicilio deve prevedere necessariamente uno stretto rapporto tra l'operatore e i familiari del paziente. Un approccio dialogico ed empatico è utile per accedere più facilmente all'interno dello spazio familiare. Quando lo psicologo entra all'interno di un contesto familiare, s'immerge anche nelle sue particolari dinamiche relazionali. Spesso accade di scontrarsi con le difficoltà comunicative tra i famigliari. E' possibile, infatti, che tra loro sia presente un diverso livello di consapevolezza, in merito alla malattia del paziente, e che questo favorisca dei veri e propri “blocchi comunicativi” o delle proprie “congiure del silenzio”. Inoltre, è difficile che tra i famigliari si verifichi lo scambio e la condivisione dei propri sentimenti ed emozioni. Questa situazione può, talvolta, contribuire al peggioramento delle condizioni psico-fisiche del paziente e degli stessi familiari. In questi casi lo psicologo può

intervenire cercando di facilitare la comunicazione tra loro, aiutandoli ad elaborare ed esprimere il proprio vissuto sulla malattia e la morte (paure, incertezze, speranze). E' utile fornire alla famiglia l'opportunità di parlare di ciò che l'affligge, anche se in un clima di calma e armonia. Può essere importante cercare di mantenere una certa routine, anche nelle piccole cose, per dare al paziente un maggiore senso di sicurezza. Avendo la possibilità di continuare a vivere nella quotidianità nonostante la malattia, si potrà iniziare a pensare a questa come ad una "sola parte" della propria esistenza e che non necessariamente permea ogni momento della giornata. Insieme potranno aprirsi ad una nuova dimensione di vita, e tutti i momenti della giornata acquisiranno un valore e una qualità diversi.

Creare un clima sereno in famiglia, anche se si sta attraversando un momento difficile, consentirà a tutti i membri di trovare delle strategie che permetteranno loro di vivere meglio. Se in famiglia vige l'armonia, il malato preferirà essere assistito a casa, dove poter stare a stretto contatto con i suoi cari e godere del loro affetto e delle loro premure. Quindi, al fine di migliorare la qualità della vita del paziente lo psicologo che opera a domicilio, dovrà operare con l'intento di:

- aiutare ad esplicitare e condividere le emozioni e i sentimenti inerenti la malattia ed eventualmente la morte;
- raccogliere le richieste particolari, le preoccupazioni, i bisogni attuali del paziente, coinvolgendo la sua famiglia;
- dare fiducia alle capacità di recupero della famiglia.

Considerazioni conclusive

L'assistenza domiciliare impone allo psicologo, che fa parte dell'équipe di cure palliative una completa revisione del proprio ruolo, per adattarsi all'ambiente domiciliare in cui opera.

Reinventare il proprio ruolo significa, in questo caso, uscire dagli schemi "rassicuranti" del setting cui è abituato. Prestare la propria professionalità a casa di una persona che soffre e che chiede aiuto con la voce e con il corpo, rende difficile "rimanere fuori dal gioco". In questa situazione è quasi impossibile riuscire a non farsi coinvolgere emotivamente.

D'altronde l'intervento di supporto risulta più efficace se l'operatore si lascia "toccare" dalla sofferenza della persona che ha di fronte e alla quale tiene la mano nei momenti più duri.

Nella situazione in cui si trova, così immerso in un mondo che non è il suo, ma che, mentre lavora, lo impatta con i suoi toni accesi, non può che vivere intensamente sia dentro che fuori di se il contesto emotivo-relazionale che lo circonda.

Ciò che può fare è dimenticarsi del suo setting e rendersi disponibile ad **incontrare l'altro**, a **stare con lui** nel "qui e ora". Con tale atteggiamento può cercare di capire quali sono i suoi bisogni primari e aiutarlo a partire da questo nel modo più conveniente per lui in quel momento. Talvolta è sufficiente ascoltare ciò che la persona sente il bisogno di raccontare di sé, per farla sentire meglio. Si può stare con il paziente anche senza dire alcunché; con il solo atteggiamento non verbale ci si può presentare accoglienti, aperti e recettivi a tutti i sentimenti che egli sente ed esprime. Spesso, infatti, il silenzio è il più significativo strumento di comunicazione (Spinsanti S.).

Bibliografia. 1. AA. VV (a cura di G. Di Mola) *Cure Palliative Approccio multidisciplinare alle malattie inguaribili*, Milano, Masson, 1994. 2. AA. VV (a cura di G. Crocetti) *Ascolto terapeutico e comunicazione in oncologia*, Roma, Borla ed., 1992. 3. AA. VV (a cura di L. Crozzoli Aite) *Sarà così lasciare la vita?*, Milano, Paoline, 2001. 4. Amadori. D., Maltoni M., Fabbri M., *Cure palliative e assistenza domiciliare in oncologia medica. Organizzazioni, costi, ricerca*, Roma, Il Pensiero scientifico, 1999. 5. Leoni M., *L'assistenza psicosociale nella malattia inguaribile*, Assisi, Cittadella, 1992. 6. Rogers C. R., *La Terapia centrata sul cliente*, Firenze, Martinelli. 1982. 7. Spinsanti S., *Curare e prendersi cura*, Roma, Cidas, 2000.

CONTROVERSIE ETICO-GIURIDICHE NELLE CURE PALLIATIVE

Tonio Sollai

Coordinatore Consulta di Bioetica della Sardegna

Deontologia

“Il codice di deontologia medica è un corpus di regole di autodisciplina predeterminate dalla professione, vincolanti per gli iscritti all’Ordine, che a quelle norme devono adeguare la loro condotta professionale”.

Il termine Deontologia deriva dal greco, *tò deon* (ciò che si deve fare) e *lògos* (parola, scienza). Cioè la dottrina dei doveri relativi ad una data condizione sociale e professionale. Un insieme di precetti che non devono essere considerati come una sorta di galateo personale o professionale. La deontologia deve essere intesa come una scienza dei doveri e si propone come una summa di regole e norme che riguardano i diritti, e i doveri degli iscritti nei confronti del proprio operare professionale. I conseguenti atti comportamentali devono essere connotati dal rispetto di tali norme.

Le regole che gruppi sociali si impongono per disciplinare il loro comportamento vengono emanate affinché siano rispettate. Da ciò deriva che il mancato rispetto di tali regole da parte degli affiliati comporta delle sanzioni che possono essere codificate o affidate alla consuetudine. Infine, un sistema di regole che disciplina una categoria di persone se è priva di sanzioni perde di consistenza e di efficacia e la sistematica violazione da parte dei membri abolisce il valore delle regole stesse, di chi le ha proposte e dell’istituzione stessa.

È impensabile, però, immaginare che un insieme di regole possano disciplinare la vita e il comportamento di tutti, anche se nella nostra società saltuariamente assistiamo a tentativi di imporre regole morali che abbiano valore assoluto. L’esperienza e la storia, anche delle confessioni religiose, dimostrano che i principi morali cambiano in rapporto al mutare della sensibilità della gente, dei tempi e dei luoghi.

Solo le confessioni radicali non si adattano all’evolversi dei popoli e il mutare degli atteggiamenti nei confronti della vita e di tutte le manifestazioni ad essa connesse, anche politiche, esitano in contrasti insanabili che poi sfociano in guerre sante e stragi di incolpevoli popolazioni perpetrate in nome di una idea religiosa o politico-religiosa. La nostra era è purtroppo lo specchio di una tale atroce realtà che, oltre a devastare intere nazioni, impedisce la crescita politica e culturale dei popoli creando delle disparità incolmabili tra nazioni liberali e sviluppate e nazioni strette nella morsa di conflitti etnici e religiosi.

Bioetica

La Bioetica ha radici recenti. Questo neologismo fu introdotto all’inizio degli anni Settanta da un ecologista filosofo americano, Van Rensselaer Potter, al fine di promuovere un’etica per la vita in una accezione del termine onnicomprensiva andando oltre i limiti riduttivi dell’uomo. Gli studiosi si preoccupavano della sopravvivenza della specie umana, delle nazioni e delle diverse culture attraverso la promozione di un’evoluzione dell’ambiente tramite la conoscenza che conferisce all’uomo la capacità di valutare l’adattamento evolutivo, fisiologico e culturale, cioè la Bioetica. Sono state fornite numerose definizioni del termine Bioetica. Riporto solo quella di Warren T. Reich nella prima edizione dell’*Encyclopedia of Bioethics*—“Lo studio sistematico della condotta umana nell’area delle scienze della vita e della salute, esaminata alla luce dei valori e dei principi morali”.

Gli aspetti più moderni della nuova cultura europea contemplano l’abbandono degli atteggiamenti più paternalistici nel rapporto fra gli utenti e gli operatori della sanità. L’aspetto arcaico del paternalismo, sciaguratamente ancora ampiamente applicato in molti settori della medicina, è difficile da abbattere forse anche per la difficoltà che ognuno di noi incontra nell’affrontare uno sgradito avversario che ha sempre deliberatamente evitato: noi stessi con la difficoltà e una certa resistenza a mettere in discussione il nostro operato e il proprio atteggiamento di fronte ai mutamenti emergenti.

Occorre, quindi, ulteriormente sottolineare che il tumultuoso progresso scientifico e il ricorso continuo a tecnologie sempre più sofisticate sia in ambito diagnostico che terapeutico, impongono una costante vigilanza e revisione delle norme che disciplinano la nostra attività. La tecnicizzazione della moderna medicina impone, però, l’abbandono del paternalismo, basato sul plurimillenario principio ippocratico della “beneficialità” (per alcuni versi ancora valido), e

l'introduzione del nuovo principio di "autonomia e autodeterminazione" del singolo individuo.

L'applicazione ostinata del principio di Beneficenza può portare all'ingiustificato accanimento terapeutico che può essere diagnostico, terapeutico, assistenziale e talvolta palliativo. Il rischio che si corre a voler fare a tutti i costi del bene, è di confondere il bene di chi lo propone con il bene di chi lo subisce.

I Codici Deontologici devono costituire la testimonianza di questo sforzo di attuare una nuova impostazione alle nuove problematiche che comportano, da parte degli operatori, l'acquisizione di un atteggiamento diverso, più responsabile e orientato a promuovere un coinvolgimento più attivo dell'utente, sia attraverso un'informazione corretta e veritiera, sia con una diretta partecipazione alle scelte sulla base della consapevolezza acquisita.

Non è più umanamente e normativamente accettabile un approccio che escluda l'utente da una completa informazione su quanto deve essere deciso in termini di diagnosi, di scelte terapeutiche o pratiche assistenziali. Dovrebbe essere fornita un'informazione ad ampio raggio offrendo un ventaglio di proposte con relativi effetti benefici, potenziali rischi ed eventuali effetti collaterali. Ciò comporta una preparazione professionale appropriata sempre all'altezza di ogni situazione clinica e la completa conoscenza delle norme che regolano i rapporti tra operatori sanitari e utenti.

Problemi giuridici

Nell'ambito del diritto alla salute e della libertà personale di autodeterminazione il paziente viene tutelato in primis dalla Costituzione italiana la quale nell'articolo 32 testualmente recita: "*... tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività... Nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana*".

Siamo di fronte a due figure che configurano interessi e diritti distinti, ma tra questi diritti quello della libertà personale dell'utente deve essere considerato al massimo livello. Il medico d'altro canto ha la facoltà, conferitagli dallo Stato, di curare e può e deve intervenire direttamente a prevenire o rimuovere la condizione patologica che richiede il suo intervento e impegnarsi a migliorare la salute del soggetto in esame. Ha quindi l'*obbligo di garanzia*: garantire, cioè, a una persona in situazione di bisogno, la disponibilità di un sanitario per tutelare il suo diritto alla salute.

Riportando il discorso dell'informazione all'argomento di nostro interesse, una persona affetta da neoplasia maligna in fase evolutiva, ha diritto ad essere informata e l'informazione oltre alla diagnosi e alla eventuale prognosi, se richiesta, deve contenere una proposta terapeutica appropriata al caso specifico, eventuali altre alternative terapeutiche se la prima non è gradita, oppure poter accedere alle cure palliative.

Il movimento delle Cure Palliative nel mondo ha portato una ventata di novità, quasi una rivoluzione nella modalità di approccio al malato. Non deve più esistere l'atteggiamento autarchico del medico che decide tutto, dalle indagini diagnostiche al programma terapeutico, senza un'adeguata informazione su quanto è stato deciso di attuare sulla sua persona. Dovrebbero essere banditi gli eccessi di zelo in ambito diagnostico-terapeutico.

Attualmente anche il nostro Codice Deontologico del 1998 sancisce all'articolo 14: "*Il medico deve astenersi dall'ostinazione in trattamenti da cui non si possa fondatamente attendere un beneficio per la salute del malato e/o un miglioramento della qualità di vita*". Il medico ha, inoltre, il dovere della continuità della cura anche di fronte ad ammalati che hanno scarse possibilità di ottenere benefici da una terapia specifica.

Sempre nel Codice Deontologico l'articolo 20 recita: "*Il medico deve garantire al cittadino la continuità delle cure... non può abbandonare il malato ritenuto inguaribile ma deve continuare ad assisterlo anche al solo fine di lenirne la sofferenza fisica e psichica*".

Elementi fondamentali dell'etica biomedica

Tra i principi cui si ispira l'etica medica di fronte ad un malato che richiede il suo intervento citiamo:

guarire, cioè il tentativo di ripristino della salute attraverso la rimozione dell'evento che ha causato la malattia;

eliminare il dolore, cioè utilizzare tutte le formulazioni farmacologiche e le tecniche antalgiche, anche invasive in casi selezionati, per alleviare le sofferenze del malato.

Tale binomio, però, è valido se l'azione del medico è rivolta ad una patologia benigna dove, fatta la diagnosi, si utilizzano farmaci specifici e magari si ottiene il risultato di raggiungere l'obiettivo del guarire e del controllo del dolore con un solo farmaco.

Sfortunatamente nelle patologie maligne e quando si raggiunge lo stadio più avanzato della malattia, i due doveri principali del medico non vanno più di pari passo, anzi possono entrare in conflitto. A dimostrazione della conflittualità dei due doveri, si porta l'esempio della disidratazione che è una condizione comunemente riscontrabile nella malattia. La *disidratazione* in questi malati dipende da diversi fattori, tra questi il fatto che il paziente si alimenta poco, beve poco perché è astenico, magari suda molto a causa delle terapie, spesso tende a vomitare, insomma è una tipica condizione dei malati terminali. L'idratazione è senz'altro la logica conseguenza terapeutica in uno stato di disidratazione e deve essere controllata, infatti la sua correzione allunga la vita riportando l'organismo alla propria condizione ideale. Ma il possibile allungamento della vita può andare a scapito della sua qualità.

Infatti un paziente normalmente idratato urina normalmente, ma essendo un malato solitamente allettato bisogna assisterlo con più assiduità sia fornendogli strumenti adeguati, sia cambiando le lenzuola o il materasso. Un malato ben idratato suda di più, aumentano tutte le secrezioni, tra cui anche quelle bronchiali, scatenando degli accessi di tosse e aumentando le difficoltà respiratorie, ove presenti. Si crea, quindi una condizione di estremo disagio in un paziente nel quale spesso solo l'atto della respirazione costituisce un grosso sforzo.

Questo è un vero e proprio conflitto: se lo idrato miglioro le condizioni oggettive della malattia ma peggioro la sintomatologia soggettiva e quindi la qualità della vita residua; se invece non idrato probabilmente viene abbreviata la vita, ma sicuramente vengono ridotte le sofferenze e la qualità della vita ne risente meno. Corollario di quanto esposto è che quando la medicina da causale diventa palliativa, la prassi del curare talvolta deve essere, almeno in parte, modificata nel precipuo interesse del paziente. Ma non posso non idratarlo perché la diminuita filtrazione glomerulare può alterare la cinetica di alcuni farmaci e causare pericolosi fenomeni di accumulo e quindi di tossicità. Solo un'assistenza intensiva continua può evitare di provocare ulteriori danni alla già catastrofica condizione del malato.

Tabella 1

PRINCIPI DELL'ETICA BIOMEDICA

principio di autonomia

principio di beneficalità o beneficenza

principio di giustizia

dignità e indipendenza dell'attività medica

È opportuno richiamare l'attenzione sull'atteggiamento nei confronti dell'etica. Non dobbiamo perdere di vista quella che è la dimensione squisitamente etica delle questioni. Si deve valutare solo cosa è bene o cosa non è bene fare in una determinata circostanza, non se è giusto o sbagliato nei confronti della legge, in quanto se una decisione etica va contro la legge, si deve ottemperare al dispositivo della legge pur sapendo di contravvenire ad un giusto comportamento etico. Oltre ai due principi in precedenza citati nell'ambito dell'etica biomedica, nella tabella 1 notiamo altri 3 principi cui deve ispirarsi l'azione del medico curante di fronte ad un malato e, nella fattispecie, di fronte ad un malato terminale. **Principio di autonomia:** attraverso questo principio il medico si impegna a rispettare la libertà del malato di decidere liberamente e quindi di concedere il suo consenso informato sia ad indagini diagnostiche che a tutte le proposte terapeutiche che gli verranno offerte.

Sempre da questo principio dipende la possibilità, da parte dell'utente di scegliere di vivere i suoi ultimi giorni di vita nella modalità più consona per lui, per i suoi bisogni, la sua cultura e le sue cognizioni. Tali cognizioni devono derivare da una informazione corretta che il malato ha il diritto di pretendere e il medico ha il dovere di fornire nella modalità più idonea, veritiera e discreta possibile, anche se non si rivelasse a lui favorevole.

Da questo principio dipende anche il dovere di informare il malato sulla terapia più idonea, offrendo anche un ventaglio di ulteriori possibilità terapeutiche come scelte alternative.

Principio di beneficalità (o beneficenza): occorre operare in modo da produrre il massimo beneficio al malato ed evitargli qualsiasi danno. Tra questi benefici resta esclusa, per il momento, la possibilità di aiutare il paziente a morire dietro una sua specifica richiesta anche formulata per iscritto in quanto si configura il reato di omicidio del consenziente. Esclusa anche ogni possibilità di eutanasia in quanto specificatamente proibita sia da disposizioni di legge che dal

Codice Deontologico del 1998, il quale nell'articolo 36 dispone: *"Il medico anche su richiesta del malato, non deve effettuare né favorire trattamenti diretti a provocarne la morte"*. È possibile che in un prossimo futuro questo articolo possa essere oggetto di revisione e di eventuale riformulazione.

Principio di giustizia: non sono ammesse discriminazioni di sesso, età, razza, cultura o condizioni economiche. L'accesso alle terapie adeguate, anche se costose, deve essere consentito a tutti. Come è giusto lasciare alla libera determinazione del malato la scelta o la ricasazione di una terapia a lui non gradita o il cui rapporto costo-benefici sia nettamente sfavorevole.

Dignità ed indipendenza della professione medica

Il quarto punto nella tabella 1 è stato volutamente distanziato dagli altri tre, che riguardano i doveri morali nei confronti dei malati, mentre l'ultimo costituisce un dovere morale che medici ed infermieri hanno diritto di riservare a sé stessi. Un malato potrebbe richiedere degli interventi che vanno contro le convinzioni morali dei curanti, contro il mandato etico della professione medica o contro ogni evidenza clinica. Un'arrendevole acquiescenza a istanze inaccettabili sarebbe altamente deleteria. Si rende necessario e opportuno un approfondimento del rapporto tra i due soggetti al fine di tentare una mediazione che rispetti i diritti e i doveri di entrambi.

Diritto alla salute

Come già ricordato in precedenza la Costituzione nell'articolo 32 sancisce il diritto alla salute del paziente. Diritto che gli conferisce la potestà sia di consentire a un determinato iter diagnostico-terapeutico, sia di rifiutarlo. Un diritto di scelta tra vari trattamenti, tra altri trattamenti oppure di rifiutarli tutti. I curanti quindi devono individuare il campo delle decisioni specificando quale, fra le numerose possibili, è preferibile praticare chiarendone i motivi, mentre il paziente sceglie fra le alternative prospettate e decide che si dia corso al trattamento che lui ritiene più idoneo o più supportabile, consapevole degli eventuali rischi, oltre che dei benefici connessi.

In ogni caso il dovere di intervento quando il malato lo richiede, deriva da norme deontologiche come gli articoli 7 e 8 (riguardano le prestazioni d'urgenza) e da norme giuridiche in base agli articoli 328 e 593 del codice penale. Inoltre la Corte Costituzionale in una sentenza del 1986 dichiarava che *"Il diritto del singolo alla salute non è tanto e solo un riflesso di un obbligo dello stato a provvedervi per un interesse superiore, ma è un diritto soggettivo proprio del cittadino"*.

In definitiva il paziente ha il diritto, conferitogli da disposizioni di legge, al rispetto della sua volontà qualunque essa sia in campo terapeutico e quindi anche il diritto a lasciarsi morire e ciò non contrasta nel modo più assoluto con il diritto/dovere del medico di curare.

Consenso

Qualsiasi atto sia diagnostico che terapeutico, necessita di una legittimazione da parte del soggetto che deve subirla attraverso la concessione del relativo consenso. Un consenso che non è un parere sui generis, ma è un vero e proprio atto di volontà che decide o deliberatamente non si oppone ad un intervento. Una decisione maturata da una persona informata e consapevole. Un'informazione che, per specifico dovere, deve essere fornita da parte del medico.

La condotta del curante in ogni caso deve essere sempre improntata al massimo equilibrio tra rischi e benefici. Solo quando la sua azione sarà entro tali limiti oggettivi e condivisa dal soggetto potrà considerarsi legittima.

Anche il Codice Deontologico dispone quest'obbligo morale all'articolo 30: *"Il medico deve fornire al paziente la più idonea informazione sulla diagnosi, la prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostico-terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate; il medico nell'informarlo dovrà tener conto delle sue capacità di comprensione, al fine di promuoverne la massima adesione alle proposte diagnostico-terapeutiche"*.

Tabella 2¹

ESPRESSIONE DEL CONSENSO

tacito o implicito

presunto

presunto e tacito

putativo

Per meglio chiarire gli aspetti del consenso facciamo riferimento alla tabella 2 utilizzando una suddivisione che usualmente si rinviene nei manuali di medicina legale, ma di sicuro aiuto come indirizzo nella pratica medica quotidiana. *tacito o implicito*: il soggetto si affida completamente nelle mani del curante e deliberatamente non vuole conoscere il male né la sua entità. Ricorre nella maggior parte dei casi.

presunto: il consenso non è né espresso né si può desumere dagli atteggiamenti del malato. È il caso dei traumatizzati che arrivano in ospedale in coma e che devono essere sottoposti ad un intervento salvavita. Il medico in questi casi deve intervenire perché si presume che il soggetto consenta di salvargli la vita.

presunto e tacito: si prevedono due situazioni, la prima quando, durante un intervento chirurgico, viene scoperta una malattia maligna il medico decide di operare e l'intervento non comporta delle deturpazioni esterne o sequele importanti. La seconda quando l'intervento sulla patologia associata riscontrata, comporta grave mutilazione visibile esternamente: non si deve intervenire in quanto occorre un consenso informato (vedi sotto la sentenza di Firenze).

putativo: ricorre quando il paziente non essendo stato informato, non ha dato alcun consenso ma il medico ha creduto erroneamente che ci fosse. È una situazione pericolosa facilmente impugnabile.

Tabella 3²

ESPRESSIONE DEL CONSENSO

- | | |
|---------------------|-----------------------|
| A. <i>Esplicito</i> | C. <i>Specifico</i> |
| B. <i>Personale</i> | D. <i>Consapevole</i> |

La tabella 3 mostra una diversa modalità di espressione del consenso. È un modo molto più chiaro e accessibile e potrebbe fungere da guida nel processo decisionale con i malati in fase avanzata di malattia neoplastica.

Esplicito: il paziente consente a qualsiasi atto gli venga proposto, se non è in grado si aspetta che sia in grado di esprimersi.

Personale: il consenso è strettamente personale e il parere dei familiari, anche più stretti, è del tutto irrilevante dal punto di vista giuridico.

Specifico: frutto di convinzioni personali del soggetto interessato, dopo essere stato adeguatamente informato, e non conseguente a decisioni altrui.

Consapevole: l'informazione fornita deve essere perfettamente capita e il soggetto deve avere una precisa consapevolezza delle eventuali possibili conseguenze della propria scelta.

Verità

Il consenso, perciò, non può prescindere da una corretta informazione, la quale, entro determinati limiti, talvolta dovrebbe essere fornita anche quando specificatamente richiesta. Una informazione che deve essere sufficientemente dettagliata anche nei particolari, se richiesti, e motivata. Possono essere tralasciate le problematiche di ordine biologico ritenute inutili e talvolta dannose in individui particolarmente apprensivi e suscettibili. Una informazione improntata ad una sostanziale cautela e prudenza per non compromettere l'efficacia del trattamento nei soggetti facilmente suggestionabili.

Quando un soggetto può considerarsi informato? Quando gli sono stati comunicati in termini accessibili diagnosi, prognosi e prospettive di sopravvivenza. Ma non sempre è il caso di arrivare ad una informazione così dettagliata, specialmente se non richiesta. Ciò tuttavia non costituisce assoluta garanzia della sua consapevolezza. Non si può ragionevolmente affermare che un malato informato sia effettivamente consapevole. Questo perché generalmente l'istinto di conservazione tende a minimizzare ciò che viene affermato e non viene accolta, in prima battuta, un'informazione drastica e sfavorevole. Solo in un secondo momento, dopo lunga riflessione, i soggetti opportunamente informati arrivano alla consapevolezza delle reali condizioni relative alla propria malattia.

Dire o non dire la verità al malato?

O meglio, *come e quanta verità dire al malato?*

Al medico spetta il compito di trovare i tempi e le modalità per fornire l'informazione che il malato richiede, cioè la verità sulla sua condizione clinica. È un compito piuttosto difficile che non tutti sono sufficientemente preparati per

affrontarlo. Spesso il coraggio manca perché non ritengono di essere idonei e il desiderio di trovarsi altrove è preponderante rispetto a quello di fornire un'informazione senza possedere i mezzi.

Anche il Codice Deontologico ancora nell'articolo 30 suggerisce "...prudenza, usando terminologie non traumatizzanti e senza escludere elementi di speranza. La documentata volontà della persona assistita di non essere informata o di delegare ad altro soggetto l'informazione deve essere rispettata".

Ci possono essere solo due eccezioni che possono giustificare la mancata informazione:

- quando il paziente manifesta apertamente in un colloquio di non voler sapere nulla e di affidarsi completamente alle decisioni del medico in cui ha riposto tutta la sua fiducia.

- quando sussistono una serie di ragioni fondate per ritenere che il paziente potrebbe rimanere sconvolto dalla notizia. È superfluo rilevare che molto spesso lo staff curante fa riferimento a quest'ultima eventualità per giustificare la mancata comunicazione della verità al paziente e il cumulo di "non verità" che gli vengono quotidianamente propinate, con la complicità dei parenti!

La formazione del medico nel curriculum degli studi non prevede l'insegnamento specifico della comunicazione con i malati. È verosimile che molti di noi abbiano questa lacuna e che bisognerebbe colmare con dei percorsi formativi adeguati. Tradizionalmente è sempre stato difficile accettare il fatto che una cosa così intuitiva come la comunicazione tra due persone possa costituire materia di insegnamento. La comunicatività nei rapporti umani è certamente un dono naturale che possiedono sia coloro che hanno i capelli bianchi sia i giovani medici, ma può essere migliorata se si accetta che la materia possa essere oggetto di insegnamento da parte di altre figure che possono non avere rapporti diretti con i malati. Infatti molte evidenze cliniche hanno dimostrato che queste capacità possono essere insegnate, modificando definitivamente i comportamenti e traendo notevoli soddisfazioni dalla pratica clinica³.

Noi diamo per scontata la nostra capacità comunicativa nel primo approccio al malato e nella raccolta delle notizie anamnestiche, ma una supplementare formazione specifica può migliorare la nostra capacità di diagnosi e di adeguato trattamento delle malattie⁴. *"La comunicazione è spesso la maggiore componente nella gestione delle malattie croniche e nell'assistenza palliativa: spesso è tutto quello che noi abbiamo da offrire. Paragonata alla maggior parte dei trattamenti, la capacità di comunicazione ha un'indubbia efficacia palliativa"*⁵. Mentre la scarsa capacità comunicativa ha dimostrato che in molte occasioni può costituire motivo di procedimenti penali ad esito sfavorevole e predisporre al *burn out* con stress e incapacità di affrontare quotidianamente anche le problematiche più semplici della pratica clinica quotidiana⁶⁻⁷.

Autodeterminazione

Il dovere quindi del medico consiste nel fare in modo che al paziente sia assicurata una informazione idonea e consapevole. Le decisioni conseguenti sono un diritto del malato, al quale spetta l'ultima parola su ciò che egli consente gli sia fatto o meno in piena libertà: è il suo diritto all'autodeterminazione.

La Costituzione sancisce questo diritto all'articolo 13: *"La libertà personale è inviolabile... è punita ogni violenza fisica e morale sulle persone comunque sottoposte a restrizioni della libertà"*, compresa ovviamente anche la libertà di non curarsi. Anche il Codice Deontologico conferma questo obbligo morale nell'articolo 34: *"Il medico deve attenersi, nel rispetto della dignità, della libertà e dell'indipendenza professionale, alla volontà di curarsi, liberamente espressa dalla persona... se non è in grado di esprimere la propria volontà in caso di grave pericolo di vita, non può non tener conto di quanto precedentemente manifestato dallo stesso"*.

Fugati i dubbi sulla liceità del paziente a decidere anche sulla inopportunità di intraprendere qualunque tipo di ciclo terapeutico, ci si potrebbe chiedere se il mancato energico contrasto da parte dei curanti su tale decisione, possa costituire una omissione grave che faciliti la realizzazione del suicidio. La risposta sembra ovvia in quanto il paziente esercita un suo diritto previsto dalla Costituzione. Tuttavia capita, talvolta, che qualche medico noncurante di tale diritto, si appelli, per giustificare il suo operato, all'articolo 54 del Codice Penale che recita: *"... non è punibile chi ha commesso il fatto per esservi stato costretto dalla necessità di salvare sé o altri dal pericolo di un grave danno alla persona..."* Sembra superfluo rilevare quanto opportunistica risulti l'interpretazione di questo articolo! Il paternalismo di noi medici è sempre dietro l'angolo!

Conclusione

Ogni individuo nella moderna società è ormai consapevole dei propri diritti nei confronti della medicina per cui il medico deve prioritariamente rivalutare il suo rapporto con il soggetto malato. Questi non è più un fruitore di procedure diagnostiche, terapeutiche o di tecniche altamente specialistiche utili al controllo dei suoi sintomi più disagiati. È un interlocutore paritario che intende fruire del proprio diritto alla salute, spesso ansioso di ottenere il risultato della completa guarigione anche quando, purtroppo, questo non è più possibile. Non è raro osservare comportamenti di malcelata insofferenza nei confronti dei professionisti e delle procedure amministrative spesso estenuanti. Molto c'è ancora da fare per risolvere i problemi di appianamento e facilitazione dei percorsi nell'ambito delle strutture ospedaliere e territoriali e il medico si trova spesso in mezzo a farraginose ed elefantiache procedure amministrative che rallentano il processo decisionale. Ma tali procedure sono concepite dagli uomini e dagli stessi devono essere modificate e risolte al fine di migliorare i percorsi assistenziali e la propria quotidiana attività lavorativa.

La risposta di noi medici alle difficoltà che si incontrano nel cammino quotidiano, anche nell'affrontare la nuova consapevolezza dei soggetti malati, non deve esitare in un supponente e inopportuno arroccamento sull'“ippocratica” posizione paternalistica né in una acquiescenza arrendevole alle istanze più incongrue. La risposta migliore potrebbe essere una consapevole tolleranza nei confronti delle persone e del sistema ottemperando all'ordinamento giuridico-sociale nel rispetto dei fondamentali diritti personali e delle norme che configurano un ottimale rapporto comunicativo fra uomini.

Bibliografia. 1. R. Pisano, S. Salis, T. Sollai: *Note di Cure Palliative, Scuola sarda Editrice, 1996* 2. R. Pisano, S. Salis, T. Sollai: *Note di Cure Palliative, Scuola sarda Editrice, 1996* 3. Maguire P, Fairbairn S, Fletcher C. *Consultation skills of young doctors: Benefits of feedback training in interviewing as students persist. BMJ 1986; 292: 1573-1576.* 4. Levinson W, Roter D. *The effects of two continuing medical education programs on communication skills of practicing primary care physicians. J Gen Intern Med 1993; 8: 318-324.* 5. Robert Buckman: *Communications and emotions. BMJ vol. 35 pag 672, 28 Sep. 2002.* 6. Levinson W, Roter DL, Mullooly JP, Dull VT, Frankel RM. *Physician-patient communication. The relationship with malpractice claims among primary care physicians and surgeons. JAMA 1997; 277: 553-559.* 7. Ramirez AJ, Graham J, Richards MA, Cull A, Gregory WM, Leaning MS, et al. *Burnout and psychiatric disorder among cancer clinicians. Br J Cancer 1995; 71: 1263-1269*

TIVA CLOSED LOOP ANESTHESIA

E. Forfori, F. Giunta

Department of Surgery, Chair of Anaesthesia and Intensive Care, University of Pisa

Testo presentato in parte a "Tutorial in Anestesia e Rianimazione"

Volterra 21-22 giugno 2002

Total intravenous anesthesia (TIVA) is a practical technique of drug administration that offers positive benefits not only to the patient but also to the medical staff in term of operative room pollution. TIVA has recently become popular thank to the availability of new fast-acting intravenous drugs (propofol and remfentanil), to the understanding of the PK/PD of these drugs and to the development of computer controlled system for the administration of intravenous anesthetic able to maintain a fixed plasmatic concentration. Nevertheless there is a clear difference in the basic concept of achieving the desired objectives by using TIVA or volatile anesthetics. The receptorial specificity of the drugs involved in TIVA makes single drug act at the own receptor site to obtain specific effects rather than having the more widespread cellular effect caused by volatile anesthetics to obtain everything.

Target controlled infusion (TCI) is a more recent evolution of TIVA for the administration of intravenous drugs. It born as alternative to manually controlled infusion, that allows to achieve and maintain a steady-state blood concentration of various i.v. drugs. For some drugs indeed there is a close relationship between blood concentration and effect, so that knowing exactly the pharmacokinetic properties of such drugs it is possible titrate the infusion to the desired clinical effects.

Target controlled infusion system were developed to enable the anaesthetist to transfer their skills learnt with inhalation directly into intravenous anaesthesia, according to pharmacokinetic models to achieve and maintain the request target concentration.

However the ability to control blood or end-tidal concentration of the anaesthetic drug does not automatically imply the control of anaesthetic state, indeed it is not possible to know if this one is satisfactory for each individuals as we can not measure the concentration at the site-effect and the results of the interaction between the anaesthetics and their sites of action.

Even TCI system allows the exact target blood concentration, it would not be possible to know if this one is satisfactory for each individuals; indeed there is no doubt that significant and uncertain questions still exists in the delivery of anesthetics 1) the blood concentration is not the site of the drug effect, 2) drug concentration at the site of action is not measurable, 3) a large inter-individual variability was found studying population pharmacology (i.e. PK may be modified by disease, drug or the same surgical operation).

Nevertheless TCI provides the anesthetist with direct control of blood concentration giving him greatest benefit : 1) improving control and predictability of the effect achieved, adequate to the surgical moment, 2) maintaining a constant blood level concentration, 3) avoiding peak blood concentration so to reduce risks associated with over-dosage and followed side effects.

The modern anaesthesiologist is expected to maintain a depth of anaesthesia that is commensurate with the level of surgical stimulus and in the meantime ensure that the effect of drugs wears off as soon as possible after the surgery.

The newer potent and shorter acting anaesthetics (remifentanil, propofol, sevoflurane, desflurane) have certainly helped in achieving these goals. However the precise concentration of the anesthetics required to guarantee an adequate level of anaesthesia is still unknown because no golden standard model is available to define what anaesthesia is. The ideal target of any kind of anaesthesia is the concentration at the site of action (CNS) and some devices have been developed to control anaesthesia in all of its part.

The term anaesthesia originally meant the state in which a patient is insensible to the trauma of surgery, but although the science of anaesthesiology has advanced rapidly we are not yet able to explain the phenomenon we use in our everyday practice to render patient insensitive to the trauma of surgery.

Anaesthesia is the process by which, firstly the brain is rendered unconscious by hypnotic drugs and, secondly, transmission of nociceptive stimuli are inhibited at the level of spinal cord(or below). The ability to monitor the state

of anaesthesia may require monitoring both the degree of analgesia present and the degree of hypnosis with the combined effects determining the state of arousal or consciousness.

All of the above support the concept of the triad of anaesthesia proposed by Woodbridge : unconsciousness, suppression of reflexes (analgesia) and muscle relaxation. It appears that individual anaesthetics each produce a unique spectrum of pharmacological actions, so that the concepts of “depth of anaesthesia” should be revised to reflect the separate clinical components which provides anaesthetic state. As consequence we need to monitor not the state of anaesthesia in *se*, but the its different components.

By accepting that the state of general anaesthesia is likely to be a combination of various components, our ability to develop devices with which monitoring anaesthesia is mandatory.

A variety of different techniques have been proposed to provide an objective assessment of anaesthesia state, BIS and AEP nowadays are the most used techniques to monitor anaesthesia depth.

For long time anesthesiologists have been looking for a device able to measure the depth of anesthesia and to avoid awareness and recall during operation. Over the years depth of anesthesia was clinically judged by the observation of somatic and autonomic reflexes, but often these measures are not specific, do not correlate well with depth of anesthesia and may be easily modified by drugs (opioids). According to the fact that anesthetic drugs exert a depressant effect on CNS, monitoring the CNS activity may help in monitoring anesthesia depth.

The EEG represents a good monitor of hypnosis but its interpretation requires a neurologist and the computerization of this technique is necessary when it is used continuously in operative room so that is not easy to use in the operation context. A new technique of processing EEG data has been developed: the Bispectral Index (BIS), that is a variable derived from mathematical analysis of the EEG signal that estimates phase difference. The BIS is a dimensionless number that varies from 0 to 100; the awake state is close to 100 while the deep hypnotic state is around 40 and in the middle there are different form of sedation, from the light to the deep one. It measure the hypnotic component of the anaesthetic and is a potentially useful adjunct for monitoring the depth of anaesthesia. Its utility as a monitor having high probability of correctly predicting absence of consciousness during general anaesthesia and degree of sedation in intensive care patients has been recognized. Obviously BIS doesn't provide any information on analgesic state or movement under noxious stimuli. Nevertheless the good correlation between BIS values and state of unconsciousness, we have to remember that monitoring of hypnosis by BIS is a probability function, and therefore it can be expected that recall may occur despite a relatively small displayed value, albeit at a very small incidence.

General experience shows that auditory stimuli in particular can be perceived intraoperatively and recall postoperatively, suggesting that auditory modality could be the most receptive sensory channel for perception during general anaesthesia. So the auditory evoked potentials (AEP) have been began to be used to monitor central nervous system activity during induction and recovery from anaesthesia.

The principle of this technique is repetitive stimulation with the corresponding signals of interest time locked to the stimulus. Their low voltage combined with high background noise requires the use of amplifier and computer averaging equipment.

Although changes in mid-latency auditory evoked potentials can reliably reflect the level of anaesthesia, the AEP waves are not easy to analyse in the clinical situation and therefore an AEPindex has been create and investigated to asses the depth of anaesthesia.

Both BIS and AEP-index appear to be capable of distinguishing the awake and the anaesthetized state but both monitoring techniques display a large interindividual variations making hard to discriminate subtle changes in the clinicakl state. As consequence further refinements are required before their relative roles can be fully established in the clinical setting.

The ultimate proof for a measure of anaesthetic depth is that it should be capable of controlling automatically the delivery of an anaesthetic agent to produce satisfactory anaesthesia during surgery.

Closed Loop Anaesthesia (CLAN) techniques have demonstrated the interdependence of hypnosis, analgesia, muscle relaxation and have illustrated that there is no single concentration of an anaesthetic agent which results in satisfactory

anaesthesia for all patients showing that still the anaesthetist must be present in the maintaining the anaesthetic state. Titrating drugs to the optimal target and clinical necessity improves outcomes and reduces costs preventing side-effect.

TCI devices, as well as the Physioflex closed-circuit anaesthetic machine use feedback signals (end-expired vapour vs calculated concentrations from pharmacokinetic simulations) to control drug administration but it is still an open loop system as the anaesthesiologist adjusts the target value according to patient response. In the future the presence of an artificial intelligence system receiving multiple inputs from patient monitoring will be able to control the delivering of drugs and so to pilot anaesthesia by itself, realizing a complete closed loop system.

References. 1. Camu F and Kay B. *Why total intravenous anaesthesia (TIVA?)* in : B.Kay (ed.) *Total Intravenous Anaesthesia 1991 Elsevier Science Publisher B.V. pp 1-3* 2. Jacobs JR, Williams EA. *Algorithm to control "effect compartment" drugs concentration in pharmacokinetic model-driven drug delivery. IEEE Trans Biomed. Eng. 1993;40(10):993-9* 3. Schuttler J, Schwilden H, Stoeckel H. *Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Anaesthesia 1983;38(Suppl.):53-56* 4. Kenny NC. *The development and future of TCI. Acta Anaesthesiol. Belg. 1997;48:229-32* 5. Deepak K. Tempe. *In search of a reliable awareness monitor Anesth. Analg. 2001;92:801-4* 6. Sandin RH, Enlund G, Samuelson P, Lenmarken C. *Awareness during anaesthesia: a prospective case study. Lancet 2000;355:707-11* 7. J.F.Coetzee. *Low flow and intravenous anesthesia: Allies or combatants? Appl. Cardiopul. Physiol. 9:135-144, 2000,* 8. E.Mortier, M.Struys et al. *Closed- loop controlled administration of propofol using bispectral analysis Anesthesia 53(8):749-54 1998* 9. Eich E, Reeves JL, Katz RL. *Anesthesia, amnesia and the memory awareness distinction. Anesth. Analg. 1985;64: 1143-48* 10. Mantzaridis H, Kenny GNC. *Auditory evoked potentials index: a quantitative measure of changes of auditory evoked potentials during general anaesthesia. Anaesthesia 1997;52:460-72* 11. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al. *Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group Anesthesiology 1997;84(4):808-15* 12. Thornton C, Sharpe RM. *Evoked response in anaesthesia. Br J Anaesth. 1998;51:107-113*

DESFLURANE AND GENERAL ANESTHESIA: ADVANTAGES, INCONVENIENCES, TECHNIQUE OF ADMINISTRATION

Raoul Muchada

Anesthesia and Intensive Care, Andre Hospital, Lyon- France.

Desflurane (Suprane) is a fluoric halogen inhalatory narcotic whose chemical formula is the following one: $CF_2H-O-CFH-CF_3$.

Its synthesis arises from an investigation project where more than 700 potential products were tested. Desflurane was the no. 653 of the series (1).

PHYSICAL PROPERTIES

Its molecular weight is 168, its density 1.46, its boiling point 22.8° C (1). The pressure of vapor saturation varies with temperature, being 612 mm Hg at 18° C and 869 mm Hg to 26 °C.

The solution of the product does not contain preservatives.

In contact with the soda lime, the Desflurane at 15% of concentration loses its stability and it is degraded in a proportion of 1.6% ± 0.2% per hour if temperature overpasses 80°C (2).

The partition coefficient of Desflurane-soda lime is 1.00.

Similarly to other halogen anesthetics (3) a very low inflammability has been experimentally verified, with concentrations higher than 18% when mixed with O₂, N₂O or O₂+N₂O. Desflurane can be considered as a non inflammable vapor.

MAC (4, 5)

The MAC of Desflurane is 6% in O₂, for adults between 30 and 60 years old. The factors that modify the MAC are:

- the mixture N₂O-O₂ 50/50: the MAC diminishes to 4%
- the age of the patients:
 - 9% for patients between six months and three years
 - 8.5 to 7.25% between 4 and 25 years
 - 6 to 5 % between 45 and 65 years
- the simultaneous use of morphine and derivatives
- the body temperature. Linear decrease from 6% to 3% for a delta of temperature between 37° and 25 °C.

PHARMACOKINETIC (6-9)

Desflurane presents the lowest gas partition coefficient (0.42±0.02) among all the halogen products.

It is solely overcome by the N₂O.

Thanks to this particularity the patient's saturation is obtained quickly and the elimination of the product, when alveolar ventilation is correctly maintained, is also very rapidly achieved.

Even if the anesthetic induction cannot be performed with this agent, the narcosis depth, enough for a correct neurovegetative protection, is quickly reached provided that a high concentration should be used during the beginning of the administration of Desflurane (10% in a mixture of N₂O/O₂ at 50%), until obtaining an expiratory fraction (EF) of 6%.

The maintenance concentration should be adapted to the patient's necessities (currently 4 to 5%) but in any case it will be under an EF of 3%.

The anesthetic recovery is rapid, progressive and quite. When Desflurane is used to perform a balanced general anesthesia with the previous protocol, the average time to recover spontaneous respiration is 4 to 7 min, after the closing of the vaporizer and the opening the respirator circuit and ventilating with a FiO₂ of 1. The anesthetic time of recovery for a maximal Alderette score (8 to 11 min.) is sensibly lower than for the other halogen narcotics.

Post anesthetic agitation manifestations are not observed during the recovery.

The duration of the anesthesia doesn't modify the time of the awakening up, or of the recovery. But certainly, the recovery time can be influenced and delayed by the characteristics of the curare or analgesics used near the end of the operation.

SOLUBILITY IN THE MATERIALS OF ANESTHETIC CIRCUIT (10)

Desflurane presents the lowest coefficients of solubility in the ventilatory circuit components. This fact prevents the secondary reintroduction of the gas, after the vaporizer closing (11).

CARDIOVASCULAR EFFECTS (12-14) Like all the halogens, the Desflurane has a direct myocardial inotropic negative action. In experimental and clinical conditions, a decrease of the Cardiac Output (CO) is observed. But this action can be rapid reversed with endogenous or exogenous B1 stimulant catecholamines (15). The Desflurane has a moderate positive chronotropic action.

The bathmotropic positive effect is very modest.

It has a potentially endogenous B1 cardio stimulation.

The Desflurane has the lowest arrhythmogenic action even with the progressive concentrations of the circulating epinephrine.

The arterial pressure decreases initially for a fall of the CO and secondarily for a total systemic vascular resistances (TSVR) reduction.

In the normovolemic patient, the central venous pressure (CVP) is practically not affected, or slightly decreased.

These cardiovascular actions are concentration dependents, but with a large margin of security.

They are not influenced for the duration of the anesthesia.

RESPIRATORY EFFECTS (18-20)

Irritation of the superior airway, with cough and hypersecretion, are systematically observed when Desflurane is used to induce anesthesia. This situation can endue broncho-constriction if the anesthesiologist persists with the manoeuvres. A respiratory depression is quickly reached with a concentration higher than 4.8% in O₂. For this reason a narrow surveyor of the patient is necessary when the patient is breathing with a spontaneous ventilation under Desflurane narcosis.

No bronchodilatation is observed under Desflurane.

NEUROMUSCULAR ACTION

The synergic action with relaxant drugs is modest. The muscular tone is practically not affected.

CENTRAL NERVOUS SYSTEM ACTION

Depression of the electric activity of the EEG and reduction of the width of the somato-sensoria evoked potentials (21, 22) are observed under Desflurane. This inhibition is maximal with a 1.5 MAC.

The cerebral blood flow does not present important modifications, when there are not central factors that could explain its variations (23).

The intracranial pressure increases under the Desflurane action, starting at 0.8 MAC with a maximum at 1.1MAC (24).

The Desflurane does not have epileptogenic action.

RENAL ACTION (28-29)

No renal alterations have been demonstrated with the use of Desflurane. The renal blood flow evolves parallel with the CO.

HEPATIC ACTION (25-27)

Total absence of hepatic toxicity. Stability of the portal blood flow. The hepatic arterial blood flow varies correlatively with the CO.

METABOLISM (30)

Only 0.02% of the absorbed Desflurane is metabolized. The main metabolic product is the trichloroacetic acid which is eliminated by the renal way at a very low concentration, far away from the toxic levels.

COST OF USE (31)

Compared, under the same use conditions, the cost of Desflurane is equivalent to that of Sevoflurane.

ADMINISTRATION – VAPORIZATION

The physical characteristics of Desflurane make necessary a conditioning in specific flasks. The transfer of Desflurane toward the vaporizer is easy. Even under continuous mechanic ventilation the Desflurane can be introduced in the vaporizer without close the fresh gas stream.

The vaporizer presents a double interior circuit: fresh gas and heated Desflurane vapor. The heated vapor is in fact, liberated toward the inhalatory gas mixture which insure the transport to the lungs.

Looking at the characteristics of the Desflurane it is possible to resume its advantages and inconvenients:

ADVANTAGES

- 1 - Low blood solubility, allowing to reach a very rapid equilibrium circuit / patient (IF/EF, "saturation" effect), in less than 2 min., when an adequate concentration is used.
- 2 - Absence of metabolism. Only 0.02% of the absorbed gas is metabolized. This implies:
 - a) absence of hepatic or renal toxicity, due to degradation products
 - b) maintenance of the concentration when the respiratory circuit is opened or closed, or when the volume of fresh gases is modified.
- 3 - Low solubility in the materials of the anesthetic circuit. Low reintroduction of the Desflurane gas after closing the vaporizer.
- 4 - No degradation in contact with the soda lime. No CO production when the anesthesia is driven with a minimal gas flow of 1.5 l/min.
- 5 - Indirect B1 positive inotropic effect, allowing to:
 - a) Sensitize the B1 myocardic receptors to the action of the endogenous or hexogenous catecholamines.
 - b) Facilitate the cardio stimulation, without risk of bathmotropic complication, when a decrease in the heart performance is treated, with an adequate dose of a B1 stimulating drug.
 - d) Progressive and relative control modulation of the TSVR.
 - e) In spite of the B1 inotropic positive action, the chrono, dromo and over all batmotropic effects are not very important.
 - f) The use of high concentrations after the induction avoids the manifestations of secondary cardiovascular stimulation.
 - g) The post-anesthetic awakening and recovery is rapid, progressive and without agitation.
 - h) Quick control of the level of narcosis, given the specific characteristics of solubility of Desflurane.
 - i) Anesthetic stability even with modification of the circuit or of the fresh gases flow.
 - j) No preservatives in the solution. Toxic or allergic risk, reduced.

Advantages shared with other halogens:

- l) Narcotic action powered by the morphinomimetic agents;
- m) Myorelaxant action of the curares increased by Desflurane.

INCONVENIENCES

- 1) Impossibility of anesthetic induction with Desflurane alone.
- 2) High production cost.
- 3) Complexity and cost of the old heated vaporizer. New solutions are proposed today.
- 4) Production of CO when Desflurane is used in a circuit with a low fresh gas flow under 1.5 l/min.
- 5) In common with other halogens: a) Variable MAC

Semiclosed circuit, minimum gas flow 1.5 l/min.

Theoretically the narcotic concentration of Desflurane in 50 % N₂O, can produce hypoxia in brochopathic patients. Another factor implies a particular advantage when desflurane is used. It is the:

POTENTIALLY B1 MIMETIC ENDOGENOUS EFFECT

The work of Gueugnaioud (16) on the isolated myocardic fiber of the rat, shows a direct Desflurane cardiodepressive action. But when this action is compared with the same observed with other halogens, the effect seems to be less important with Desflurane. The same author detects an intrinsic B1 positive action that would drive to a sensitized of the heart B1 receptors, to the action of the catecholamines. These observations were confirmed later on the human myocardic fibers (17).

Clinical observations of our group, not yet published, have shown that:

- a) The intra-anesthetic myocardial depression is less frequent when Desflurane is used.
- b) In the event of an exogenous B1 stimulation, the necessary doses for the inotropism recovery are lower than when other halogen products are used.
- c) Frequently when the inotropic depression is recovered, the dose of the exogenous inotropic stimulation can be diminished or completely discontinued.
- d) During the introduction of Desflurane, an inadequate stimulation B1 can appear, if the initial concentration of Desflurane is increased slowly and progressively. The same fact could be observed if the vaporizer is closed, letting the respiratory circuit with a low fresh gas flow.

To avoid this fact, our proposition to introduce Desflurane, in the respiratory circuit with 50% O₂-N₂O, at high concentration (10%) and to reduce it after 2 min. or when EF Desflurane arrived to 6%, seems to be efficacious to preserve a cardio and vascular stability, Desflurane dependant, during all the time of the anesthesia.

The MYOCARDIAL PRE CONDITIONING stimulation is another supplementary positive action of Desflurane. Certainly, the same action is obtained when other halogen are used. But thanks to its particular cardio vascular proprieties the Desflurane seems to have a more consistent myocardial precondition action.

USE

The maintenance of the narcosis, with mechanical ventilation and low flow circuit for practically all types of inhalatory anesthesia, is possible.

But certain risks have to be evaluated in the case of neurosurgery:

- b) arterial hypertension (over all in "white" hypertensive patients)
- c) cardiovascular hyperkinetic syndrome
- d) patients with obstructive respiratory bronchospasm

The Desflurane, when administered after a short action narcotic starter like is adapted for the day surgery because:

A very rapid Desflurane level of narcosis is reached in less than 2 min.

- Preservation of the spontaneous ventilation, if necessary, is possible.
- Stable anesthesia with a wide margin of security.
- Cardiovascular protection.
- Rapid, quite and agreeable recovery without hangover.
- Less vomiting episodes
- No electrical cerebral stimulation

In the same way, cardiovascular and coronary patients, epileptic patient, renal and hepatic insufficient can potentially profit of the inhalatory Desflurane anesthesia.

In any case the choice of the product must be made looking for the needs of the patient, the experience of the anesthesiologist, the equipment of the operating room and the possibility to directly and continuous survey of the patient evolution.

References. 1. Eger El II. *Partition coefficients of 1-653 in human blood, saline and olive oil.* *Anesth Analg* 1987; 66: 971-973 2. Eger El II. *Stability of 1-653 in soda lime.* *Anesth Analg* 1987;66:983-985 3. Leonard PF. *The lower limits of flammability of halothane, enflurane, and isoflurane.* *Anesth Analg* 1975;54:238-240 4. Rampil IJ, Lockhart SH, et al. *Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration.* *Anesthesiology* 1991;74:429-433 5. Taylor RH, Lerman J. *Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates, infants and children.* *Anesthesiology* 1991;75:975-979 6. Yasuda N, Lockhart SH, Eger El II et al. *Kinetics of desflurane, isoflurane and halothane in humans.* *Anesthesiology* 1991;74,489-498 7. Yasuda N, Lockhart SH, Eger El II et coll. *Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans.* *Anesth Analg* 1991;72:316-324 8. Jones RM, Cashman JN, Eger El II, et al. *Kinetics and potency of desflurane (I-653) in volunteers.* *Anesth Analg* 1990;70:3-7 9. Ghouri AF, Bodner M, White PF. *Recovery profile after desflurane-nitrous oxide versus isoflurane-nitrous oxide in outpatients.* *Anesthesiology* 1991;74:419-424 10. Eger El II, Strum DR. *The absorption and degradation of isoflurane and 1-653 by*

- dry soda lime at various temperatures. *Anesth Analg* 1987; 66: 1312-1315
11. Liu J, Laster MJ, Eger El II, Taheri S. Absorption and degradation of sevoflurane and isoflurane in a conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg* 1991;72:785-789
 12. Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger El II et al. Cardiovascular actions of desflurane in normocapnic volunteers. *Anesth Analg* 1991;73:143-156
 13. Cahalan MK; Weiskopf RB, et al. Hemodynamic effects of desflurane/nitrous oxide anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1991; 73: 157-164
 14. Rampil IJ, Zwass M, et al. Hemodynamics of 1653 in patients. *Anesthesiology* 1989;71:A25
 15. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:444-453
 16. Gueugniaoud PY, Hanouz JL, et al. Effects of Desflurane in rat myocardium. *Anesthesiology* 1997;98:599-609
 17. Hanouz JL, Massetti M, et al. In vitro effect of Enflurane, Sevoflurane, Isoflurane and Halothane in isolated human right atria. *Anesthesiology* 2000;92:116-121
 18. Jones RM, Cashman JN, Mant TKG. Clinical impression and cardio respiratory effects of a new Fluorinated (I-653), in volunteers. *J Anaesth* 1990;64:11-15
 19. Rampil IJ, Lockhart SH, et al. Clinical characteristics of desflurane in surgical patients minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 1991;74:429-433
 20. Calverley RK, Smith NT, et al. Ventilatory and cardiovascular effect of enflurane anesthesia during spontaneous ventilation in man. *Anesth Analg* 1978;57:610-618
 21. Rampil IJ, Lockhart SH, Eger El II, et al. The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:434-439.
 22. Black S, Konstadt SN, et al. Effect of I-653 (desflurane) on somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology* 1990;73:A 181.
 23. Ornstein E, Young WL, et al. Comparative effects of desflurane and isoflurane on cerebral blood flow. *Anesthesiology* 1991;75:A209
 24. Muzzi DA, Daltner C, et al. The effect of desflurane and isoflurane with N2O on cerebrospinal fluid pressure in humans with supratentorial mass lesions. *Anesthesiology* 1991;75:A167
 25. Jones RM, Koblin DD, et al. Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). *Br J Anaesth* 1990;64:482-487
 26. Weiskopf RB, Eger El II, et al. Desflurane does not produce hepatic or renal injury in human volunteers. *Anesth Analg* 1992;74:570-574
 27. Holmes MA, Weiskopf RB, et al. Hepatocellular integrity in swine after prolonged desflurane (I-653) and isoflurane anesthesia: evaluation of plasma alanine aminotransferase activity. *Anesth Analg* 1990;71:249-253
 28. Zaleski L, Abello D, Gold MI. Desflurane vs isoflurane in patients with chronic hepatic and renal disease. *Anesth Analg* 1993;76:353-356
 29. Merin RG, Bernard J-M, et al. Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1991;74:568-574
 30. Sutton TS, Koblin DD, et al. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg* 1991;73:180-185
 31. Eger El II. Comparing the cost of Inhaled Anaesthetics. *Anesthesiology* 1993;79:1413-1418.

APPROCCIO CLINICO - TERAPEUTICO ALLA SEPSI

Pierluigi Viale

Istituto di Malattie Infettive – Dipartimento Ricerche Mediche e Morfologiche, Università di Udine

La sepsi rappresenta una sindrome clinica indotta da agenti microbici, caratterizzata da elevato rischio di evoluzione verso condizioni di estrema gravità clinica, quali Shock Settico e Sindrome da Fallimento Multiorganico. La progressione verso condizioni cliniche critiche può avere una tempistica variabile in rapporto alle caratteristiche di patogenicità e virulenza dell'agente etiologico, alle condizioni di base del paziente, alla localizzazione primitiva di infezione, ma è sempre direttamente correlata alla correttezza dell'approccio diagnostico e terapeutico. In effetti il monitoraggio dei segni e sintomi di SIRS permette di identificare precocemente i pazienti a rischio di evoluzione sfavorevole, garantendo così un algoritmo terapeutico corretto, con riferimento sia all'antibiotico-terapia sia alle terapie di supporto, sia, nel prossimo futuro, alle terapie in grado di interferire con la cascata infiammatoria.

Con riferimento all'antibiotico-terapia, più esperienze cliniche ed epidemiologiche hanno dimostrato che un trattamento di prima linea scorretto (per scelta, posologia e tempistica di somministrazione), condiziona un'elevata mortalità attribuibile, non più correggibile significativamente dalle successive variazioni terapeutiche. Alla luce di tali evidenze, e considerato che la gravità clinica del paziente con sepsi non consente di perseguire ipotesi di terapia mirata, è fondamentale garantire la massima efficacia della terapia empirica. Il principio che deve guidare la terapia empirica è rappresentato dal fatto che questa deve assolvere sempre un duplice contratto terapeutico: nei confronti del paziente, a cui deve essere garantita la terapia migliore, ed al contempo nei confronti dell'ecosistema ospedaliero, al quale deve essere evitata un'eccessiva pressione antibiotica, al fine di contenere l'emergenza, sempre più preoccupante, delle resistenze microbiche. I criteri su cui fondare la scelta dell'antibiotico o della combinazione a potenziale maggiore performance terapeutica sono molteplici e devono essere correttamente considerati: 1. la definizione di un evento sepsi come comunitario ovvero nosocomiale, e nel secondo caso la distinzione tra precoce o tardivo in rapporto alla data di ricovero, rappresentano variabili di grande significato nella selezione dei patogeni potenzialmente in causa; 2. l'identificazione del distretto primitivo di infezione, quando possibile, è altrettanto fondamentale, in quanto esistono microrganismi prevalenti per ogni tipo di localizzazione di infezione; 3. la valutazione della presenza di fattori di rischio specifici per determinati microrganismi può consentire un'ulteriore focalizzazione relativa al pannello di microrganismi coinvolti; 4. il costante aggiornamento relativo all'epidemiologia delle resistenze microbiche nella comunità ed all'interno dell'ospedale, rappresenta il presupposto su cui mediare scelte terapeutiche empiriche in grado di soddisfare sia criteri di efficacia sul singolo paziente sia linee di comportamento in grado di proteggere l'ecosistema nosocomiale; 5. la attenta considerazione delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche delle diverse classi di molecole antibiotiche garantisce, a parità di spettro antimicrobico, l'opzione terapeutica dotata di miglior rapporto rischio/beneficio per il paziente.

Una volta raggiunta la decisione clinicamente ed epidemiologicamente più corretta è necessario considerare che il paziente settico presenta caratteristiche biologiche, che, con elevata frequenza, possono rendere poco prevedibile la farmacocinetica di molte categorie di farmaci, tra cui gli antibiotici, evidenza che rende imperativo il costante ricorso al monitoraggio in tempo reale delle concentrazioni ematiche degli stessi.

Appare evidente da quanto esposto che l'approccio clinico all'universo sepsi deve essere basato sul principio della multidisciplinarietà, la sola in grado di garantire al paziente l'accesso razionale alle molteplici risorse necessarie per raggiungere l'obiettivo della risoluzione clinica.

NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE NEL TRATTAMENTO DELLE SEPSI DA GRAM+

Paolo Grossi

Clinica Malattie Infettive e Tropicali e Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università degli Studi dell'Insubria Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, 21100 Varese, Italy.

Nel corso degli ultimi decenni, lo spettro dei patogeni nosocomiali ha subito una graduale trasformazione quale conseguenza dell'introduzione di nuovi agenti antimicrobici, dell'uso sempre più estensivo di dispositivi invasivi e di materiale protesico e della crescente gravità dei pazienti ospedalizzati. *Staphylococcus aureus*, unitamente ad altri patogeni nosocomiali, quali stafilococchi coagulasi-negativi ed enterococchi, sono diventati i più frequenti agenti responsabili di infezioni gravi in pazienti ospedalizzati. Con la crescente pressione antibiotica questi microrganismi sono diventati inoltre progressivamente resistenti ai farmaci comunemente impiegati. E' noto che numerosi ceppi di stafilococco aureo isolati in ospedale hanno sviluppato una resistenza alla meticillina e a numerosi altri antibiotici e sono generalmente indicati con l'acronimo MRSA (*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente). Enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE) ed a tutti gli antibiotici disponibili, sono stati identificati negli Stati Uniti agli inizi degli anni '90. Alle prime segnalazioni ha fatto seguito una progressiva diffusione, dapprima nell'ambito degli Stati Uniti, e più recentemente in Europa e anche in Italia. Tali microorganismi sono causa di gravi infezioni nosocomiali a carico di numerosi organi e apparati in pazienti ospedalizzati. Le manifestazioni cliniche più frequenti sono rappresentate da batteriemie, polmoniti, infezioni di ferita, infezioni su materiale protesico, infezioni delle vie urinarie e meningiti. Tali complicanze infettive comportano un prolungamento della degenza e richiedono spesso il ricorso a nuovi antibiotici con spiccata attività nei confronti dei Gram-positivi multiresistenti. Alcuni di questi antibiotici, quali quinupristin/dalfopristin (Q/D) e Linezolid, il primo di una nuova classe di antibiotici, gli oxazolidinoni, sono già commercialmente disponibili in Italia mentre altri quali oritavancina, daptomicina e gliciclicine sono ancora in fase di sviluppo. Linezolid e Q/D presentano uno spettro d'azione sovrapponibile fatta eccezione per *Enterococcus faecalis* verso il quale Q/D non risulta attivo. Alcune differenze esistono inoltre nella modalità di somministrazione che prevede per Q/D l'infusione attraverso un catetere venoso centrale mentre Linezolid può essere somministrato sia per via venosa periferica che per via orale, con biodisponibilità del 100%. Le esperienze condotte nel corso degli studi registrativi hanno evidenziato una eccellente attività, comparabile a quella dei farmaci di confronto, nel trattamento delle infezioni polmonari nosocomiali e comunitarie e delle infezioni di cute e tessuti molli. Le esperienze cliniche sin qui accumulate hanno evidenziato un'ottima attività di entrambi i farmaci in infezioni gravi sostenute da MRSA e VRE. Le eccellenti caratteristiche farmacocinetiche di Linezolid rendono questo farmaco un eccellente candidato per il trattamento in elezione di infezioni gravi sostenute da Gram-positivi multiresistenti.

IL RUOLO DELLA DEPURAZIONE EXTRACORPOREA NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI SETTICI.

Giuseppe Susini

Direttore Istituto di Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva – Università degli Studi di Sassari

La sepsi è l'attivazione infiammatoria sistemica dell'ospite in risposta ad un insulto infettivo (endotossina, parete Gram⁺, parete fungina etc). Questa attivazione si attua mediante stimolazione delle cellule effettrici del sistema immunitario che successivamente rilasciano potenti mediatori di infiammazione cellulare. L'aumento in circolo di citochine pro-infiammatorie è solo parte di questo quadro immunologico in evoluzione: coesiste con questo processo uno stato antinfiammatorio profondo caratterizzato da aumentati livelli plasmatici di mediatori antinfiammatori.

Attualmente si tende a considerare la sepsi un evento nel quale è proprio questo disturbo immunologico il responsabile del quadro clinico e della successiva evoluzione. In effetti la risposta infiammatoria è normalmente vantaggiosa, ma quando incontrollata, o eccessiva, diventa deleteria per l'organismo. Essendo noto l'effetto di soppressione della risposta immunitaria dei corticosteroidi, è parso ovvio usarli nel trattamento della sepsi. I risultati però non sono stati incoraggianti ed il loro impiego sembrerebbe migliorare la prognosi solo in sottogruppi di pazienti selezionati (febbre tifoidea, meningite batterica). L'attenzione è stata quindi rivolta verso una terapia immunomodulante specifica che fosse in grado di antagonizzare l'effetto delle citochine proinfiammatorie (anticorpi monoclonali anti TNF, antagonisti dei recettori di IL1). Al momento attuale tuttavia questa linea di condotta non ha incontrato il risultato sperato. Da ciò nasce il quesito se tecniche di depurazione extracorporea (EBPT) aspecifica, con la rimozione di mediatori pro e antinfiammatori, potessero avere risultati migliori.

I dati relativi alla sopravvivenza di pazienti settici trattati con CVVH sono abbastanza contrastanti (1). Di fatto molti studi osservazionali descrivono un effetto positivo dell'emofiltrazione sul quadro emodinamico: aumento delle SVR, aumento della PAM e riduzione dei dosaggi di farmaci vasopressori (2). Malgrado ciò la percentuale di mortalità era ampiamente paragonabile ai gruppi di controllo storici o non randomizzati senza emofiltrazione (3). In alcuni studi questi effetti non sembravano però correlati alla rimozione delle citochine; in effetti esperimenti in vitro, dati ottenuti da animali e studi clinici non dimostrano variazioni importanti delle concentrazioni plasmatiche dei fattori pro e/o antinfiammatori, nonostante la loro presenza sia rilevabile nell'ultrafiltrato (4). E' pur vero che il maggiore problema allo stato attuale di evoluzione delle EBPT applicate alla sepsi rimane la mancanza di specifici bersagli molecolari che ci guidino nelle scelte terapeutiche.

Per questi motivi il futuro delle EBPT è strettamente correlato al progresso nel campo dell'immunologia molecolare, progresso che ci consentirebbe di rispondere a domande ancora insolite e tuttavia fondamentali quali: quando un sistema molecolare è importante o è di scarso impatto clinico? Quali sistemi sostengono la sepsi o l'infiammazione nel momento in cui l'intervento clinico è più realizzabile (5)?

Altri autori hanno esaminato l'effetto della CVVHF associata a TPE in pazienti chirurgici critici dopo trattamento della fonte infettiva. I risultati dimostravano che il trattamento combinato aveva un effetto positivo sulla prognosi dei pazienti settici con insufficienza d'organo singola o doppia soprattutto se applicato precocemente (APACHE II tra 21 e 25) (6).

Per aumentare l'efficacia depurativa extracorporea sono state apportate alcune modifiche che comprendono l'emofiltrazione ad elevato volume, l'emodiafiltrazione, la sostituzione frequente **delle membrane e l'impiego di membrane ad assorbimento**.

Tra queste ultime quelle che sfruttano come adsorbente resine a scambio ionico e quelle che utilizzano la PMX-F. Le resine a scambio ionico sono state utilizzate come adsorbente nelle CPFA (Couplet Plasma Filtration Adsorption). I risultati hanno mostrato un miglioramento dei parametri emodinamici in alcuni trials clinici e un miglioramento della sopravvivenza in uno studio condotto su animali (7).

Utilizzando invece come adsorbente la PMX B si è osservata una significativa diminuzione dei livelli plasmatici di endotossina accompagnata ad un miglioramento dello stato emodinamico e ad una diminuzione del numero di organi insufficienti (8). In questo caso il successo della tecnica è limitato a pazienti trattati nelle prime fasi della malattia

mentre non si osservano miglioramenti del tasso di sopravvivenza nella sepsi già severa (9). Di fatto l'endotossina è uno dei bersagli della terapia della sepsi e secondo questi autori andrebbe rimosso dall'organismo precocemente (8).

Conclusioni

La controversia sull'effetto potenzialmente benefico delle tecniche di depurazione extracorporea resta tuttora aperta. Ciò è principalmente dovuto alla mancanza di studi clinici controllati, randomizzati, sufficientemente ampi e alla difficoltà a definire un gruppo di controllo. Tuttavia, alcuni dati incoraggianti sull'impiego di queste metodiche, la ricerca continua per comprendere meglio i meccanismi patogenetici che stanno alla base della sepsi e la fiducia che in un prossimo futuro la tecnologia possa essere di aiuto per la messa a punto di materiali più idonei, fanno sì che attualmente la depurazione extracorporea sia considerata di grande interesse nel trattamento della sepsi.

Bibliografia. 1. Lee PA, Weger GW, Pryor RV, Matzon JR (1998) *Effects of pore size on efficacy of CAVHT for Staphylococcus aureus-induced septicemia in immature swine. Crit Care Med 26:730-737* 2. De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual NM, Lameire NB, Colardin FA (1999) *Can inflammatory cytokines be removed efficiently by CCKRT? Intensive Care Med 25:903-910* 3. Grooteman MPC, Groeneveld ABJ (2000) *Vi è indicazione alla rimozione del plasma durante sepsi? Intensive Care Med 26:493-495* 4. Klouche K, Cavadore P et al. (2002) *CVVHF improve hemodynamics in septic shock with acute renal failure without modifying TNF and IL6 plasma concentrations. J Nephrol 15:150-157* 5. Bellomo R, Ronco C, Baldwin I (2001) *Extracorporeal blood purification therapy for sepsis and systemic inflammation: its biological rationale. Contrib Nephrol. Basel, Karger, vol 132, pp367-374* 6. Schmidt J, Mann S, Mohr VD et al. (2000) *Plasmapheresis combined with CVVHF in surgical patients with sepsis. Intensive Care Med 26:532-537* 7. BrendoSan A, Bellomo R, Letta C (2001) *Coupled Plasma Filtration Adsorption in the Treatment of septic shock. Contrib Nephrol Basel, Karger vol 132, pp383-390* 8. Shoji H, Talli T, Hanasawa K, Kodama M (1998) *Extracorporeal endotoxin removal by PMX-F: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. Therapeutic Apheresis 2(1); 3-12* 9. Nemoto H, Nakamoto H, Okada H et al. (2001) *Newly developed PMX-1' improve the survival of patients with severe sepsis. Blood Purif 19(4):361-8*

LO STUDIO DELLA PROTEINA C ATTIVATA DURANTE LA TERAPIA CON AT III

I. Volpe Rinonapoli; R. Calimici; C. Ceraso; A. Cianfoni; L. Morrone; M. Rossi; A. Salvi

UOD di Anestesia e Rianimazione I - Dipartimento di Emergenza Accettazione

Azienda Ospedaliera Complesso Ospedaliero San Giovanni Addolorata - Roma

Riassunto: Il follow-up e la quantificazione dei livelli ematici di Proteina C attivata, durante la terapia sostitutiva con AT III (Antitrombina III), rappresentano un problema tecnico-laboratoristico di non facile soluzione. Si è tuttavia tentata una interpretazione fisiopatologica del fenomeno “cascata coagulativa”, innescata durante i vari gradi di CID (Coagulazione Intravascolare Disseminata). L'andamento della Proteina C attivata è apparso modificarsi, nel senso di un suo incremento “spontaneo”, in corso di terapia sostitutiva con AT III.

Tipo di ricerca. Studio clinico osservazionale sequenziale. Metodologia. Sono stati arruolati nello studio pazienti che classicamente necessitavano di terapia con AT III, che appariva deficitaria, calcolata in termini di attività.

Descrizione. Si sono arruolati 21 pazienti con livelli di attività di AT III, valutata, prima della sua somministrazione farmacologica, in 55% di attività (range tra 40 – 70%), di età media di 50 anni (range 35 – 65). Prima dell'inizio della terapia con AT III sono stati valutati i livelli di AT III, Proteina C attivata, Proteina S, d-dimeri e TM (Trombo-Modulina). Si è osservato in particolare i livelli di Proteina C attivata ed AT III. Ulteriori e più complesse osservazioni sono attualmente ancora in studio e faranno parte di ulteriori comunicazioni scientifiche. I tassi di Proteina C attivata e di AT III sono stati valutati con cadenza quadraria per un'osservazione continuata di 36 ore.

Risultati. I livelli iniziali di AT III e di Proteina C attivata, calcolati in termini di attività %, sono in tutti i pazienti risultati molto inferiori alla norma. Dopo le prime quattro ore di somministrazione di AT III, in quantità calcolata per un target terapeutico tendente al raggiungimento del 120% di attività, si è notata una immediata e cospicua risalita dei livelli di AT III, coincidenti con un decremento dei livelli di Proteina C attivata. Dopo la quarta ora di terapia con AT III, i livelli ematici della stessa continuavano a salire, raggiungendo in alcuni casi la soglia del 90% di attività già nelle prime 6-8 ore di trattamento, mentre si osservava una più lenta ma evidente risalita dei livelli di Proteina C attivata. La stessa Proteina C attivata mostrava, dal tempo 12 al tempo 36, una decisa risalita dei livelli ematici, fino al raggiungimento di valori dell' 80-100% di attività.

Laboratorio e discussione. Le metodiche di laboratorio usate nella presente osservazione clinica sono quelle comunemente accettate per la determinazione delle prove coagulative. Pertanto sicuramente la valutazione dei tassi di attività di Proteina C attivata sono stati ottenuti, in laboratorio, artificialmente, con sostanze non fisiologicamente presenti nella realtà dei processi coagulativi umani. Tuttavia la variazione riscontrata degli stessi tassi di Proteina C attivata, innegabilmente ci da conto almeno della “attività” della stessa. Non esiste per contro uno studio scientifico che indichi come e perché la Proteina C non attivata non possa essere attivata, in certi casi di patologie quali la Sepsis o la Sepsis grave; restano valide le acquisizioni scientifiche che dimostrano l'attività antinfiammatoria delle terapie con la somministrazione di Proteina C attivata e la stessa AT III in tali patologie.

Considerazioni clinico-terapeutiche. Lo studio PROWESS ha dimostrato l'efficacia della terapia con Proteina C attivata nella Sepsis, in termini di riduzione percentuale di mortalità. Ulteriori e più mirate ricerche hanno pure messo in evidenza la possibilità di gravi fenomenologie emorragiche durante la terapia con Proteina C attivata. Per contro lo studio KyberSept non ha mostrato l'efficacia della terapia con AT III in termini di riduzione di mortalità. Esula da questo lavoro la disamina circa alcune osservazioni metodologiche riguardanti i due studi citati. Non si segnalano in letteratura a carico della terapia con AT III fenomeni collaterali di tipo emorragico grave, se la stessa non viene somministrata in concomitanza di altri farmaci anticoagulanti. Rimane pertanto valida la terapia con AT III, per i suoi supposti effetti antinfiammatori.

Conclusioni. Alla luce delle suddescritte osservazioni cliniche, considerati anche i possibili effetti negativi emorragici della terapia con Proteina C attivata, nonché l'alto costo di questa terapia, finché non saremo confortati da riferimenti di laboratorio più fini e convincenti, la scelta terapeutica dell'AT III versus Proteina C appare la migliore. Ovviamente il presente studio ha da una parte caratteristiche di mera osservazione clinica e dall'altra forse è meritevole di ulteriori indagini ed estensioni casistiche.

LA PROTEINA C ATTIVATA

Paolo Pettinao

Anestesia e Rianimazione. Az. Ospedaliera "G. Brotzu" - Cagliari

Come tutti sanno, la Proteina C attivata (APC) è un derivato dalla Proteina C (PC) plasmatica, sostanza prodotta dal fegato con un meccanismo enzimatico di tipo "epossidasico" vitamina K-dipendente. Il processo di attivazione inizia con la produzione di Trombina (T), composto centrale nel meccanismo della coagulazione, ed il suo successivo legame con la PC e con la Trombomodulina (TM), una glicoproteina prodotta dalle cellule endoteliali; il complesso "T-TM-PC", a sua volta, subisce un ulteriore processo di attivazione mediante il legame con dei recettori glicoproteici, presenti anch'essi nelle cellule dell'endotelio, Endotelial Protein C Receptors (EPCR), trasformando in tal modo la PC, inattiva, nella APC, ossia PC attivata; questa è il principio attivo in grado di neutralizzare il fatt. V ed il fatt. VIII, ossia i due cofattori che svolgono un ruolo fondamentale nel processo della coagulazione. Da ricordare ancora che tale effetto di inattivazione dei due cofattori è notevolmente accelerato dalla Proteina S (PS), anche essa sintetizzata nel fegato, con un meccanismo del tutto simile a quello della PC; tale processo necessita inoltre della presenza di Ca ioni. E' pertanto evidente che il sistema APC/PS rappresenta un meccanismo tipo "servo-freno" nel processo della coagulazione.

Questi sono dati ben noti da tempo; ciò che forse può rappresentare una novità è la scoperta, più recente, che la APC è dotata di altre azioni, oltre quella anticoagulante. Questi effetti sono almeno due:

- 1°) Attivazione della Fibrinolisi, principalmente per inibizione dell'Inibitore dell'Attivatore Tissutale del Plasminogeno (TPA-1) e del Thrombin-Activable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI); in pratica la APC, bloccando gli inibitori della fibrinolisi, esercita un effetto pro-fibrinolitico.
- 2°) Azione anti-infiammatoria, a sua volta dovuta a:
 - ridotta produzione di TNF, IL-1, IL-6 da parte di Monociti, Macrofagi, PMN;
 - ridotta interazione LPS/CD14, ossia tra endotossina e recettori linfocitari;
 - ridotta produzione di Selectine, proteine endoteliali che svolgono un ruolo fondamentale nella sepsi (diapedesi, lesione cellule endoteliali, ecc.).

E' stata proprio la scoperta di questi effetti che ha fatto della APC un oggetto di molti studi, sperimentali e clinici, volti a valutare la possibilità di un suo diverso utilizzo in patologia umana e segnatamente nella sepsi. Che la sepsi, d'altra parte, rappresenti tuttora un problema clinico insoluto, è un fatto assodato; per quanti sforzi si siano fatti e si facciano, per quante proposte terapeutiche vengano portate all'attenzione dei clinici, la sua incidenza e la sua mortalità sono ancora altissime. Si calcola che nel mondo, ogni anno, si verifichino oltre 2 milioni e mezzo di casi di sepsi grave con oltre un milione di morti. In Italia, nell'anno 2000, si sono avuti oltre 20.000 casi di sepsi grave, con una mortalità attorno al 35%. Sono quindi ampiamente giustificati gli sforzi tesi a sondare la possibilità di utilizzare nuove vie terapeutiche.

In tale contesto si inserisce, con dei risvolti che paiono estremamente lusinghieri, un lavoro pubblicato sul *New England J of Med* nel marzo 2001 (GR Bernard, JL Vincent et al, vol 344, March 2001: *Efficacy and safety of Recombinant Human Activated Protein C for severe sepsis*). Si tratta di uno studio multicentrico in fase 3, effettuato con metodo randomizzato in doppio cieco, in cui i pazienti ricevevano o placebo o APC (Dotrecogin alfa), in infusione continua alla dose di 24 mcg/ Kg/h per un totale di 96 ore; vennero trattati 1690 paz. in 164 centri di 11 paesi. L'inclusione nel *trial* era fatta sulla base dei criteri classici formulati dalla ASCCM e dal ACCP e tutti i pazienti presentavano un quadro di "Sepsi grave", ossia sepsi con segni manifesti di danno d'organo, (vedi Tab. 1). Lo studio fu interrotto un pò prima del tempo stabilito, per una marcata (statisticamente assai significativa) differenza tra i due gruppi, riscontrata nel corso della consueta periodica analisi dei dati; infatti nei casi trattati si è avuta una riduzione assoluta di mortalità pari al 6.1% ed una riduzione del rischio relativo di morte da qualunque causa, entro 28 gg., pari al 19.4%, ovviamente a confronto col "gruppo placebo". Si tratta di dati estremamente interessanti, anche per la numerosità dei casi trattati e, per quanto siano auspicabili ulteriori conferme, purtuttavia il risultato del *trial*/non può

essere sottacciuto, tanto che, tra non molto, il preparato verrà messo in commercio in Italia, con delle precise indicazioni, e, ovviamente, controindicazioni (es. sanguinamento in atto o rischio evidente di sanguinamento, ictus, neoplasie cerebrali, recenti interventi neurochirurgici, ecc.).

Il citato studio ha infatti dimostrato un aumentato rischio di sanguinamento durante il periodo di controllo, ossia 28 gg., specie nei pazienti che dovevano essere sottoposti, per cause varie, ad interventi chirurgici di una certa portata.

Il motivo per il quale la APC nella sepsi potrebbe svolgere un ruolo rilevante, in associazione ovviamente con la terapia classica (antibiotici, terapia chirurgica, controllo della volemia, inotropi/vasoattivi, ossigeno-terapia e quant'altro) è spiegabile con quanto detto precedentemente, anche in considerazione del fatto che, in corso di sepsi, il livello di APC è fortemente ridotto. Tale riduzione è legata a diversi fattori, quali:

- ridotta sintesi epatica di PC (deficit di produzione di vit K da parte della flora intestinale, ridotto assorbimento della stessa, sua ridotta utilizzazione nel fegato, ecc.);
- ridotta trasformazione in APC (diminuita sintesi di TM, sua inattivazione da parte delle esterasi dei PMN, riduzione del numero e dell'attività degli EPCR);
- distruzione della APC comunque formata, ad opera delle già citate elastasi.

D'altra parte si sa che nella sepsi vi è una attivazione dei processi coagulativi, sia con meccanismo intrinseco (danno endoteliale mediato da TNF ed Interleuchine), sia attraverso la via estrinseca, per attivazione del fattore tissutale (in pratica i Fosfolipidi cellulari); il tutto con iperproduzione di Trombina e conseguenze ben note. Non solo ma nella sepsi si verifica anche una riduzione dei processi di fibrinolisi per aumentata produzione del PAI-1 e del TAFI, inibitori appunto del processo;

Questo complesso quadro fisiopatologico di attivazione della trombino-genesi e di inibizione della fibrinolisi è dovuto alle già descritte alterazioni anatomiche e funzionali di quello che, a buon diritto, può essere considerato un vero e proprio organo: ossia l'endotelio; si parla appunto di "Disfunzione Endoteliale Sistemica".

Negli ultimi tempi nuovi tentativi sono stati fatti per utilizzare altri farmaci capaci di incidere nel terribile meccanismo della sepsi. Per esempio è stato sperimentato, per ora solo su animali, l'uso della TM: i risultati finora conseguiti non sono incoraggianti; come pure non lo sono gli studi effettuati sulla PC nativa, ossia la forma non attivata, peraltro di costo assai più limitato della forma attivata. E d'altra parte ciò non fa meraviglia, in quanto l'uso della forma inattiva presuppone, perchè essa possa funzionare, la sua attivazione, nei modi e con i passaggi precedentemente descritti, proprio quelli che sono fortemente deficitari o francamente alterati nella sepsi. Peraltro l'uso della PC è indicato per correggere i deficit congeniti ed acquisiti del fattore plasmatico.

In conclusione, pur attendendo ulteriori positive conferme, è ragionevole considerare l'uso della APC quale un ulteriore mezzo terapeutico, in aggiunta agli altri ben conosciuti e codificati, nella sepsi, tenendo ben presenti le sue notevoli limitazioni, rappresentate sia dalla esclusione dei pazienti con sanguinamento in atto o con sanguinamento potenziale, come precedentemente esposto sia dal rischio di sanguinamento comunque, durante l'uso terapeutico, rischio reale, che richiede un attento e continuo monitoraggio.

Tabella .1

La Sepsis o è la risposta infiammatoria sistemica ad una moltitudine di agenti infettanti (batteri, miceti, virus) manifestata da due o più delle segg. condizioni:

- Temperatura > 38°C o < 36°4
- Frequenza cardiaca > 90 batt/m'
- Frequenza respiratoria > 20/m' o PaCO₂ < 32 mmHg
- Conta dei leucociti > 12.000/ml o < 4.000

La sepsi grave è caratterizzata, oltre a quanto sopra indicata, da evidenti segni di danno d'organo

Bibliografia. 1. **Angus DC et al:** *Epidemiology of severe sepsis in the U.S.: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29:1303* 2. **JE Parrillo:** *Pathogenetic mechanism of septic shock. N Engl J Med 1933; 328:1471* 3. **T van der Poll, SJ van Denver:** *Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. Infec Dis Clin*

North Am 1999; 13:413 4. **ID McGilvray, OD Rotstein:** *Role of the coagulation system in the local and systemic inflammatory response. World J Surgery 1998; 22:179* 5. **CJ Fisher, SB Yan:** *Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. Crit Care Med 2000; 28(suppl):S49* 6. **JA Lorente et al:** *Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. Chest 1993; 103:1536* 7. **GR Bernard et al:** *Safety and dose relationship of recombinant human activated Protein C for coagulopathy in severe sepsis. Crit care Med 2001; 29:2051* 8. **CT Esmon:** *The normal role of APC in maintaining homeostasis and its relevance to critical illness. Crit Care Med 2001; 5(suppl):S7* 9. **GR Bernard et al:** *Efficacy and safety of recombinant human APC for severe sepsis. N engl J Med 2001; 344:699*

FLUCONAZOLO AD ALTE DOSI IN RIANIMAZIONE TERAPIA INTENSIVA

Pasquale De Bellis

Anestesia e Rianimazione Cardiocirurgia, Azienda Ospedaliera S. Martino - Genova

Introduzione

Per i pazienti critici non neutropenici ricoverati in Terapia Intensiva (T.I.) la candidosi disseminata ematogena, causata da un'infezione fungina nosocomiale, può rappresentare una complicanza potenzialmente letale.

Negli USA, i dati riportati dal NNIS (National Nosocomial Infectious Surveillance) dimostrano che tra il 1980 ed il 1990 la percentuale di incidenza di infezioni fungine nosocomiali è raddoppiata e che il maggiore incremento è stato osservato nei pazienti chirurgici (1,2).

I maggiori fattori di rischio per l'instaurarsi di tale patologia sono rappresentati da: terapia immunosoppressiva, neutropenia, emodialisi, utilizzo di cateteri venosi centrali, nutrizione parenterale, monitoraggi invasivi, terapia steroidea, diabete, ustioni, traumi, trapianti, chirurgia addominale, insufficienza renale ed uso di antibiotici a largo spettro. Per questi ultimi la colonizzazione fungina gastrointestinale aumenta con l'utilizzo di antibiotici ad attività anaerobica (per es. l'ac.clavulanico) o ad alta concentrazione gastrointestinale (per es. il ceftriaxone) e viceversa diminuisce per antibiotici a bassa concentrazione gastrointestinale (per es. l'imipenem) o a scarsa attività anaerobica come il ceftazidime o l'aztreonam (2).

La diagnosi di infezione da *Candida* spp. può essere difficile da confermare con i metodi convenzionali di laboratorio (ad esempio, solo il 50% delle emocolture sono positive in pazienti con candidosi sistemica) e l'isolamento di *Candida* o *Aspergillus* spp da un paziente di Terapia Intensiva può talvolta rappresentare una "colonizzazione" piuttosto che una vera "infezione".

Alle difficoltà di diagnosi di candidosi si associa sempre la necessità di instaurare prontamente una terapia antifungina adeguata che permetta di prevenire le forme più gravi di infezione, cioè la candidosi con localizzazioni viscerali disseminate (3).

La candidemia risulta l'infezione fungina nosocomiale più frequente, anche se sono sempre più spesso coinvolti funghi meno comuni della *Candida albicans* (4).

Un altro aspetto che può complicare la gestione di queste infezioni è lo sviluppo di una resistenza ai farmaci antifungini ed in particolare agli azoli (5, 6), legata soprattutto all'uso di basse dosi di farmaco per la "profilassi".

1) *Epidemiologia delle infezioni fungine*

Da uno studio condotto su 10.038 pazienti in 1.417 TI di 14 Paesi Europei con dati raccolti in un singolo giorno del 1992 è risultato che i pazienti trattati per infezioni erano il 44,8% dei quali il 17,1% aveva una infezione fungina. I funghi sono pertanto risultati essere il 5° patogeno più frequente dopo gli Enterobatteri, lo *Staf. aureus*, lo *Pseudomonas aer.* e lo *Staf. coagulasi-neg* (2).

L'infezione fungina può anche presentarsi in pazienti che normalmente non si considerano a rischio. Per esempio negli ustionati e nei traumatizzati 16 pz. su 1000 ricoverati sono infettati da infezioni fungine così per i pazienti sottoposti a chirurgia maggiore si hanno 10 per 1000 (1).

Le *C. spp* sono responsabili del 7,5 % o più di tutte le infezioni fungine nosocomiali (1).

Sebbene la *C. albicans* sia la specie più frequentemente coinvolta nelle infezioni fungine, negli ultimi anni le *spp.* non *albicans* hanno assunto un ruolo sempre più importante.

Infatti, in alcuni centri, la *C. tropicalis* è stata riscontrata specie dominante in pazienti sottoposti a terapia citotossica. La *C. parapsilosis* è stata riscontrata frequentemente in pazienti di Terapia Intensiva, soprattutto in associazione con contaminazione dei presidi di monitoraggio emodinamico, cateteri vascolari e nutrizione parenterale totale (7).

Dal punto di vista microbiologico il cambiamento più importante nei pazienti chirurgici è l'avvento della *C. glabrata* come patogeno importante. L'aumento di incidenza della *C. glabrata* potrebbe essere dovuto ad una selezione causata dalle terapie antifungine a basse dosi e per periodi molto lunghi (superiori ai 20 gg) praticate nelle T.I.. La *C. glabrata* può essere sensibile alla terapia in modo dose-dipendente oppure può essere francamente resistente (8)

2) *Fattori di rischio e diagnosi*

La diagnosi di candidosi è problematica poiché la presentazione clinica è variabile ed aspecifica.

La febbre appare nell'80% dei casi e la leucocitosi nel 50%. La presentazione clinica può essere insignificante oppure esordire con un quadro di shock settico. In assenza di riscontri certi di candidosi, come l'endoftalmite (9-15% dei casi), lesioni cutanee o artrite settica (più rare), oppure come un esame istologico, la diagnosi viene confermata dalla candidemia (2).

La candidemia è definita da almeno una emocoltura positiva per *C.sp.*

Candidosi disseminata è l'infezione da *C.* in organi multipli non contigui, instauratasi per via ematogena a probabile partenza gastrointestinale.

3) Metodologie Terapeutiche

La candidosi disseminata è una patologia difficile da eliminare, persino nell'ospite immunocompetente, e la terapia deve mirare a risolvere la candidemia prima che si sviluppi l'infezione disseminata. Nel 1994 la British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) propose delle linee guida che individuavano 4 tipi di approccio alla terapia antimicotica (9):

1-Profilassi. La profilassi interessa solo una popolazione ben definita di pazienti (ad es. AIDS, trapianto di midollo osseo). La BSAC sconsiglia assolutamente questo approccio nei pazienti di Terapia Intensiva o post-chirurgici.

2-Terapia Pre-emptive. E' il trattamento preventivo di individui che presentino un'alta probabilità di sviluppare micosi in mancanza di qualunque evidenza di infezioni fungine. L'inizio del trattamento è basato sulla valutazione di specifici fattori di rischio. Ad es. possono essere candidati per questa terapia i soggetti con pancreatite acuta o post-operati del tratto gastro-intestinale pazienti con colonizzazione da candida in molti siti, pazienti in cui siano stati identificati due o più fattori di rischio (somministrazione di antibiotici diversi, catetere venoso centrale, alto indice di gravità, grave patologia di base).

Anche se la terapia pre-emptive nelle Terapie Intensive ha avuto di recente un uso molto più ampio che in passato, tuttavia vi sono pochi dati che indichino il valore relativo dei fattori di rischio e che guidino la scelta dei farmaci antifungini adatti, il loro dosaggio ottimale e la durata del trattamento.

La BSAC sconsiglia la terapia pre-emptive in quanto gli aspetti negativi che la caratterizzano (resistenza, interazioni, effetti avversi, costo) devono essere ben valutati in confronto con i benefici.

3-La terapia empirica (per una sospetta candidosi profonda). E' il trattamento di pazienti che presentano un quadro clinico suggestivo di una infezione fungina, ma senza evidenza microbiologica, sierologica od istologica (nella candidosi disseminata possono esserci delle emocolture negative; nella candidosi polmonare può essere impossibile procedere alla biopsia polmonare di conferma). In altre parole i pazienti sono solo "sospettati" di avere una candidosi sistemica. Il caso più comune è rappresentato da un paziente di T.I. con febbre non remittente, con valori di CRP persistentemente alti o in salita, emocolture negative di candida spp, candiduria, risposta negativa agli antibiotici ad ampio spettro.

La scelta del farmaco in questi casi è molto importante in quanto è necessario che esso possieda un ampio spettro ed inoltre che abbia una tossicità minima dal momento che in molti casi sarà somministrato di fatto a soggetti che "non hanno" una infezione fungina.

L'anfotericina B, pur avendo uno spettro molto ampio ed una buona attività (è un fungicida), ha una notevole tossicità oltre che un costo molto elevato.

Al contrario il fluconazolo è molto ben tollerato ma possiede uno spettro più ristretto, non essendo attivo contro l'*Aspergillus*, scarsamente attivo verso le spp *C. non-albicans* ed avendo una attività fungistatica e non fungicida.

E' verso questo tipo di terapia "empirica" e verso quest'ultimo farmaco che ci siamo rivolti, alla fine del 1994, nella nostra Rianimazione, per affrontare in modo lineare ed organico il problema delle infezioni fungine. Il presente studio è rivolto alla valutazione di quella metodologia adottata negli anni successivi e di mettere a confronto i risultati.

4- Terapia mirata (trattamento della candidosi profonda documentata). La scelta dei farmaci dipenderà dalla suscettibilità del paziente, dalla patologia di base e da altri fattori quali la formulazione, la farmacocinetica, la tossicità e le possibili interazioni dell'antifungino. La BSAC raccomanda l'uso della anfotericina -B per infezioni da *Candida* in pazienti chirurgici e di Terapia Intensiva.

L'anfotericina B, agente fungicida nato negli anni 50, è considerato il farmaco di prima scelta nelle micosi stabilizzate.

Esso agisce legandosi all'ergosterolo (principale sterolo di i che l'uso di un farmaco antifungino al giusto dosaggio è un aspetto che bisogna rivalutare membrana) e sottolinea formando con esso dei pori attraverso i quali passano gli ioni, così provocando la morte cellulare. E' assai raro che provochi resistenza (10).

Tutto ciò premesso, lo scopo di questo nostro studio è stato quello di realizzare un'analisi retrospettiva riguardante l'approccio terapeutico alle infezioni fungine in pazienti non neutropenici ricoverati nel nostro reparto di Rianimazione e Terapia Intensiva polivalente dal 1995 al 1999, evidenziando le strategie adottate nell'utilizzo dei farmaci antifungini, le quali hanno tenuto conto delle linee guida della BSAC, sia pure con alcune varianti rappresentate principalmente dal farmaco usato e dalla presenza di un fattore di rischio importante quale la urinocultura positiva.

Per quel che riguarda il farmaco, infatti, diversamente da quello che è consigliato dalla BSAC e sulla base di dati farmacologici e di indicazioni cliniche (11) avevamo adottato (come farmaco di prima scelta ed in alternativa all'anfotericina-B) il fluconazolo, usato però ad alte dosi (800 mg/die) rispetto ai dosaggi più bassi solitamente utilizzati (200-400 mg/die). Anche se è noto che gli studi retrospettivi non hanno la stessa valenza probatoria di quelli prospettivi, tuttavia il gran numero di casi esaminati garantisce la significatività dei risultati ottenuti.

Il fluconazolo è un agente antimicotico di sintesi appartenente ai triazoli (12). Esso agisce inibendo la sintesi dell'ergosterolo mediante inibizione selettiva del citocromo P450 dei funghi con conseguente aumento della permeabilità di membrana cellulare fungina. Possiede un'azione primariamente fungistatica.

E' caratterizzato da una elevata idrosolubilità che ne permette un migliore assorbimento gastrico anche in assenza di cibo, oltre che la possibilità di somministrazione per via parenterale (3).

Le concentrazioni seriche sono dose-correlate. Possiede una buona diffusibilità tissutale e raggiunge concentrazioni elevate nel liquor a meningi integre o infiammate (60-80% dei livelli plasmatici), nelle urine, nella cute, nelle unghie e nella saliva. Viene scarsamente metabolizzato a livello epatico e per la maggior parte (80%) eliminato con le urine in forma immodificata (3-11-12).

Probabilmente il problema più significativo legato all'uso del fluconazolo nei pazienti critici è rappresentato dalla possibile interazione con altri farmaci: corticosteroidi, miorilassanti, anticoagulanti, molto usati in T.I., possono interferire con la sua azione, alterandone gli effetti sia in senso di maggiorazione che di diminuzione. Infine, si sottolinea che esso, Bisogna ricordare che le emocolture possono essere negative pur in presenza di infezione sistemica mentre una emocoltura positiva o altro esame colturale da sito sterile è sempre da considerare significativo per infezione.

Usato a basse dosi (sotto i 400 mg/die) può provocare la selezione di ceppi resistenti.

Si sottolinea che alla luce degli studi sulla resistenza e sensibilità dimostrata negli ultimi anni dalle diverse spp. di Candida (5-6-12) verso i farmaci antifungini, per quel che riguarda le Terapie Intensive un ruolo importante potrebbe averlo avuto l'uso di dosi basse e inappropriate (5-6), che hanno contribuito al cambiamento dell'epidemiologia delle infezioni fungine selezionando patogeni meno sensibili alle terapie.

Per quel che riguarda la seconda variante rispetto alle linee guida BSAC, è stato da noi preso quale punto di riferimento importante, nell'ambito del quadro clinico distante " sospetto ", la presenza di una urinocultura positiva per micosi, fattore determinante per l'inizio della terapia " empirica ".

Materiale e metodi

Abbiamo preso in considerazione 1933 casi di pazienti ricoverati dal 1995 al 1999 nella nostra Rianimazione e Terapia Intensiva polivalente (TAB I).

In questi 1933 casi erano state effettuate 1211 urinocolture (TAB.II). Le urinocolture positive per Candida spp ("colonizzazione urinaria") erano state 384 su 1211 casi (32 %) (TAB III).

I 384 pazienti con urinocultura risultata positiva, tutti non neutropenici, considerati ad alto rischio per la presenza di due o più classici fattori di rischio, erano stati immediatamente sottoposti a "terapia empirica" (secondo i criteri della BSAC, 1994 da noi modificati) con fluconazolo ad alti dosaggi (800 mg./die) per una durata media di 12 ± 2 giorni. Le urinocolture venivano ripetute settimanalmente.

I fattori di rischio, a parte la positività dell'urinocultura (colonizzazione), erano costituiti da:

- somministrazione di antibiotici diversi ed ad ampio spettro,

- catetere venoso centrale,
- nutrizione parenterale,
- alto indice di gravità (SAPS II >20),
- grave patologia di base (ad es. politraumi),
- insufficienza renale.
- altre colonizzazioni

Sei pazienti dei 384 considerati, oltre ad avere l'urinocoltura positiva presentavano anche l'emocoltura positiva per *Candida* spp.

Per questi 6 pazienti abbiamo approntato un protocollo di raccolta dati che ci fornisce precise informazioni su : 1. età 2. sesso 3. patologia di base 4. reparto di provenienza 5. SAPS II 6. outcome 7. terapia 8. n° di emocolture positive 9. a quanti giorni dal ricovero la 1° emocoltura positiva 10. uso di antibiotici nelle due settimane precedenti il primo riscontro colturale positivo 11. eventuali colonizzazioni delle vie respiratorie e/o urinarie 12. farmaco antimicotico usato ed a quali dosaggi.

Risultati

Abbiamo verificato la percentuale di incidenza delle diverse specie di *Candida*, sia per quanto riguarda le "colonizzazioni" sia per quanto riguarda le "infezioni" ematogene confermate almeno da una emocoltura positiva. (TAB VI).

Dalla tabella prodotta la *Candida albicans* non risulta essere il patogeno più coinvolto nelle forme di "infezione" mentre guadagna il primato per quanto riguarda le "colonizzazioni".

I patogeni più pericolosi sono risultati altri (*C. glabrata*, *C. parapsilosis*), in quanto associati sistematicamente a forme di infezione con disseminazione ematica.

Abbiamo poi rilevato il risultato dell'evoluzione della patologia fungina in tutti i 384 pazienti presi in esame.

A) Nei 378 casi con sola candiduria, dopo una (21%) o due settimane (79%) dall'inizio del trattamento con fluconazolo 800 mg/die, si era verificata la negativizzazione dell'urinocoltura (TAB.V); in questi stessi pazienti non era mai stata riscontrata candidemia.

B) I restanti 6 casi che avevano presentato, oltre che candiduria, anche "candidemia" (TAB. VIII) erano stati trattati:

- 5 pazienti con fluconazolo 600-1200 mg/die
- 1 paziente con anfotericina B deossicolato (Fungizone) a 1 mg/Kg/die.

Di questi 6 pazienti, 3 erano guariti dopo 18, 15 e 21 giorni di terapia e quindi erano stati dimessi; gli altri 3 erano deceduti dopo 12, 5 e 14 giorni di terapia (TAB. VIII).

1) Per quanto concerne i pazienti con sola urinocoltura positiva sottoposti a "terapia empirica" con fluconazolo ad alte dosi, la durata media del trattamento è stata di 12 ± 2 giorni. Poiché solo nel 10% dei casi si è avuta una elevazione delle transaminasi epatiche maggiore di otto volte i valori normali (fenomeno sempre transitorio), abbiamo potuto confermare il dato che il fluconazolo è generalmente ben tollerato. In nessun caso abbiamo riscontrato significative alterazioni della clearance della creatinina.

2) Per quanto concerne i 6 casi di infezione grave, con disseminazione ematogena, su 1933 ricoveri (di cui 5 chirurgici ed 1 trauma cranico non trattato chirurgicamente, tutti pazienti non neutropenici), 3 erano sopravvissuti e poi dimessi, dopo essere stati trattati anch'essi mediante terapia empirica due volte con fluconazolo 800 mg/die ed una volta con anfotericina B, rispettivamente per 16, 21 e 15 giorni; anche questo dato depone per una buona tolleranza del fluconazolo. Gli altri 3 pazienti (di cui 2 per cause non collegabili alla candidosi) erano deceduti dopo 12, 5 e 14 giorni di terapia con fluconazolo.

Le spp. di *Candida* coinvolte in questi 6 casi sono state: in tre casi la *C. glabrata*, in 2 la *C. parapsilosis* ed in un caso la *C. torulopsis*. In tutti i pazienti era stato posizionato un catetere venoso centrale ed il catetere vescicale. In 6 casi su 6 l'urinocoltura era positiva ed in 5 su 6 il broncoaspirato era positivo. In un caso si è avuto uno shock settico direttamente correlato all'infezione da *Candida* con esito infausto (TAB.VIII).

In 2 casi si è verificata un'infezione legata a catetere.

In tutti i 6 casi (TAB.IX) risultava in atto la somministrazione di antibiotici a largo spettro iniziata nelle due settimane precedenti la prima emocoltura positiva. La prima emocoltura risultava positiva dopo un intervallo di

tempo variabile dai 18 gg ai 58 dal ricovero.

Il numero di emocolture positive sono state, rispettivamente, nei 6 pazienti : 2/3, 5/5, 2/3, 3/3, 3/9, 2/9 (TAB. IX). Entrando nei particolari, per quel che riguarda la terapia antifungina di questo gruppo di 6 pazienti, in tre casi si è somministrato fluconazolo a 800 mg/die ed in un caso a 600 mg/die (paziente cachettico, di 52 Kg.) ed infine, in un'occasione si è usato un dosaggio pari a 1200 mg/die (peso corporeo 100 Kg.). Solo in un'occasione si è usata l'anfotericina B deossicolato (Fungizone) a 1 mg/Kg /die in quanto dopo 48 ore di terapia con fluconazolo non si era ottenuto miglioramento "clinico"; il paziente è guarito.

Nel caso del paziente operato per K esofageo si è verificato uno shock settico direttamente imputabile alla candidosi e con exitus a distanza di 24 ore dal riscontro colturale ematico positivo. In due casi su tre si è verificato il decesso per cause non direttamente attribuibili alla candidosi.

In un caso l'infezione è stata messa in relazione al catetere venoso centrale e pertanto, oltre alle misure farmacologiche adeguate, si è provveduto alla sostituzione del catetere venoso centrale mediante nuovo accesso venoso.

Discussione

Per praticare una corretta terapia delle infezioni fungine, il punto fondamentale è quello di sospettare tempestivamente una possibile infezione da *Candida*, tenendo conto della situazione clinica, della presenza di fattori di rischio anche in assenza di dati microbiologici, puntando così decisamente sulla prevenzione della disseminazione da colonizzazioni. Nel nostro reparto abbiamo stabilito da alcuni anni (1994) le regole di comportamento da osservare, tenendo in gran parte conto di quanto suggerito dalla BSAC (1994).

Tali norme si possono così rappresentare:

1. Sensibilizzare il personale medico e paramedico alle problematiche legate alla trasmissione orizzontale delle infezioni fungine (lavaggio delle mani da un paziente all'altro etc.).
2. Limitare l'uso degli antibiotici e delle associazioni ai casi di effettiva necessità
3. In caso di candiduria sostituire il catetere vescicale e ripetere l'urinocoltura. In caso di recidiva di candiduria in un paziente clinicamente molto instabile, verificare la presenza di lesioni del fundus e/o dermatologiche, verificare lo stato del catetere venoso centrale ed eseguire emocolture e contemporaneamente iniziare la "terapia empirica" antifungina con fluconazolo ad alte dosi (800 mg/die) fino a negativizzazione dell'esame colturale e miglioramento del quadro clinico (10-14 giorni).
4. In caso di sospetta sepsi collegata al catetere venoso centrale: rimozione del catetere ed esecuzione di coltura della punta ed emocoltura, ricerca di un nuovo accesso venoso.
5. Se necessario, mantenere in situ il catetere: esecuzione di prelievi con il sistema di lisi-centrifugazione dal catetere venoso centrale e da vena periferica e due emocolture da vena periferica possibilmente controlaterale.

In attesa dei risultati , sulla base dell'esame microscopico e di condizioni cliniche instabili del paziente inizio di terapia antifungina "empirica" con fluconazolo 800 mg/die.

In caso di "emocoltura positiva", oltre che di urinocoltura positiva, ci siamo comportati nel modo seguente:

1. Sorveglianza colturale continua di sangue, broncoaspirato , urine, ferite drenaggi etc.
2. Esame del fundus se positivo, ripetizione settimanale
3. Gestione del catetere venoso centrale (come già indicato sopra)
4. Terapia con fluconazolo 800 mg/die, per 48-72 ore in attesa di miglioramento clinico
5. Passaggio all'anfotericina B nelle sue più moderne formulazioni lipidiche nel caso vi sia evidenza clinica di resistenza alla terapia con fluconazolo dopo 48-72 ore ,nel caso i ceppi isolati siano costituiti da *C. glabrata* oppure nel caso in cui i ceppi siano costituiti da *C. krusei*, o *C. norvegensis*.

Anche se l'anfotericina B costituisce l'agente antifungino "gold standard", non si deve dimenticare che essa è potenzialmente nefrotossica e può provocare turbe elettrolitiche importanti, oltre ad essere molto costosa. E' per questi motivi che, anche nel caso di emocoltura positiva abbiamo adottato, come prima scelta, una terapia empirica precoce con fluconazolo ad alte dosi, confidando sulle sue proprietà farmacologiche, sulla sua ampia tollerabilità e sui dati clinici riportati da altri Autori (11-13), pronti a passare quando opportuno, all'anfotericina B.

I risultati che si evincono dall'analisi retrospettiva eseguita su 1933 pazienti ricoverati nel nostro reparto di Rianimazione e Terapia Intensiva in cinque anni consecutivi, a noi paiono confortanti e degni di considerazione. Anche se gli studi retrospettivi non sono statisticamente altrettanto significativi quanto quelli prospettici, tuttavia l'alto numero di pazienti esaminati valida efficacemente i risultati ottenuti.

Senza una terapia precoce con un farmaco antifungino che possieda una buona attività sistemica, una candidosi disseminata può essere frequentemente fatale. Anche dagli studi di Voss e di De Pauw (11) risulta che pazienti con probabile o provata infezione da Candida possono avere un outcome favorevole se trattati con dosi giornaliere di fluconazolo di 800 mg o anche maggiori: in sostanza le risposte sono simili a quelle ottenute con anfotericina B. In particolare, per i pazienti critici, vista l'ottima tolleranza del fluconazolo e la sovrapposizione dei risultati clinici, è ovvio preferire il suo uso.

Per quel che riguarda il problema della resistenza agli azoli che si è sempre temuto potersi sviluppare in particolare nelle Rianimazioni e T.I., è stato suggerito che basse dosi di fluconazolo (al di sotto dei 400 mg/die) possono incoraggiare l'emergenza di specie resistenti. D'altra parte la stessa Casa farmaceutica produttrice del fluconazolo inizialmente e sino a poco tempo fa suggeriva l'uso della terapia profilattica o empirica con dosi di 100-200 mg/die. Infine, due ampi trials clinici nei quali si usavano dosi maggiori di 400 mg/die di fluconazolo non riportarono alcuna crescita di organismi resistenti (14,15,16,17,18,19).

Risultati molto simili sono stati ottenuti nella nostra revisione retrospettiva.

Conclusioni

I dati del nostro studio confermano che le infezioni fungine sono diventate una delle complicanze emergenti nei pazienti sottoposti a terapia intensiva. Per questo motivo risulta importante praticare tempestivamente un'adeguata terapia in grado di prevenire la disseminazione ematica.

Il sospetto di possibile infezione e il conseguente inizio tempestivo della cosiddetta "terapia empirica" con alti dosaggi di fluconazolo, da noi praticata da diversi anni, possono ridurre l'alta morbilità associata alle infezioni da Candida nei pazienti di Terapia Intensiva, come risulta anche dall'osservazione dei dati riportati nel nostro lavoro che confermano quelli emersi da studi di altri Autori (20,21,22,23). La "profilassi" con antimicotici che prevede la somministrazione di farmaci in soggetti che non presentano fattori di rischio non è mai stata da noi adottata, così come non è mai stato utilizzato il metodo "pre-emptive".

I nuovi azoli ed in particolare il fluconazolo offrono una opzione di trattamento meno tossica rispetto all'anfotericina B ed egualmente efficace per queste infezioni, a patto che si usi un dosaggio adeguato (800-1200 mg./die) e si sappia identificare i pazienti a rischio su cui poter applicare la terapia "empirica" (12).

Da rilevare infine che nei nostri pazienti la terapia con fluconazolo non ha indotto significativi aumenti di resistenza come dimostrato dal fatto che in un solo caso di candidemia su 384 (0,26%) si è dovuto ricorrere all'anfotericina B.

Tab. I (Casistica generale : numero di pazienti studiati, ricoverati in Rianimazione e Terapia Intensiva polivalente degli OO Galliera di Genova negli anni 1995-1999: 1933)

Tipo di pazienti	Numero di pazienti	Percentuale
Medici	687	35,6%
Chirurgici complicati	708	36,6%
Politraumi	176	9,1%
Neurologici e Neurochirurgici	381	18,7%
TOTALE	1933	100%

Tab. II (Pazienti sottoposti ad urinocultura)

N° di pazienti studiati	1933	100%
N° di pazienti sottoposti ad urinocultura	1211	62,2%

Tab. III (Pazienti con colonizzazione urinaria ed emocultura positiva da Candida spp)

N° di pazienti sottoposti ad urinocultura	1211	100%
N° di pazienti con urinocultura positiva	378	31,2%
N° di pazienti con urinocultura positiva ed emocultura positiva	6	0,5%

Tab. IV (Pazienti trattati con “terapia empirica”: totale 384 su 1211 esaminati = 32%)

N° di pazienti con urinocultura positiva sottoposti a terapia empirica con fluconazolo ad alte dosi	378	31,5%
N° di pazienti con candidemia (oltre che con urinocultura positiva) sottoposti a terapia empirica con fluconazolo ad alte dosi	3786	0,5%

Tab. V (Descrizione dei 378 pazienti con candiduria e sottoposti a “terapia empirica” con fluconazolo ad alte dosi per 10-14gg con successiva negativizzazione dell’urinocultura.)

Tipo di pazienti	Numero di pazienti	Percentuale di 378 pazienti
Medici	166	44%
Chirurgici complicati	82	22%
Politraumi	50	13%
Neurologici e Neurochirurgici	80	21%
TOTALE	378	100%

Tab. VI (Percentuali di Candida spp. come colonizzazione e infezione ematogena)

Specie	Colonizzazioni (384 casi)	Infezione ematogena (6 casi)
C. albicans	54%	0%
C. glabrata	28%	50%
C. tropicalis	14%	17%
C. parapsilosis	4%	33%

Tab. VII (Descrizione dei 6 pazienti con infezione ematogena, oltre che con candiduria)

Pazienti/età	Sesso	Patologia	Saps II	Outcome
A/74 aa	M	Aneurisma Aorta Addominale	30	Dimesso
B/74 aa	F	Emorragia Subaracnoidea	45	Dimesso
C/84 aa	M	Emorragia Subaracnoidea	35	Deceduto per cause non collegabili alla candida
D/72 aa	M	Neoplasia esofagea	23	Deceduto per shock settico da candida
E/68 aa	M	Emorragia Subaracnoidea	30	Deceduto per cause non collegabili alla candida
F/33 aa	M	Trauma cranico non chirurgico	23	Dimesso

Tab. VIII (Terapia antimicotica applicata nei 6 casi di candidemia)

Paziente	Peso	Patogeno	Terapia	Durata	Outcome
A	65 Kg	C. Glabrata	fluconazolo 800 mg/die	18 giorni	Dimesso
B	60 Kg	C. Glabrata	anfotericina B 1mg/Kg/die (Fungizone) dopo 48 ore di fluconazolo	15 giorni	Dimesso
C	66 Kg	C. Glabrata	fluconazolo 800 mg /die	12 giorni	Deceduto
D	69Kg	C. Torulopsis	fluconazolo 800 mg/die	5 giorni	Deceduto
E	52 Kg	C. Parapsilosis	fluconazolo 600 mg/die	14 giorni	Deceduto
F	100 Kg	C. Parapsilosis	fluconazolo 1200 mg/die	21 giorni	Dimesso

Tab. IX (Esami colturali nei sei casi di candidemia)

Pazienti/età	Antibiotici a largo spettro nelle 2 settimane precedenti	Broncoasp. positivo	Urinocoltura positiva	Prima Emocoltura positiva: gg dal ricovero	Numero emocolture positive
A/74 aa	Sì	No	Sì	A 54 gg	2/3
B/74 aa	Sì	Sì	Sì	A 19 gg	5/5
C/84 aa	Sì	Sì	Sì	A 18 gg	2/3
D/72 aa	Sì	Sì	Sì	A 12 gg	3/3
E/68 aa	Sì	Sì	Sì	A 28 gg	9/9
F/33 aa	Sì	Sì	Sì	A 40 gg	2/9

Bibliografia. 1. Beck-Sague C, Jarvis WR. *Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990, NNIS.* *J Infect Dis.* 1993;167:1247-1251. 2. Vincent JL, Anaissie E, et al. *Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic Candida infection in surgical patients under intensive care.* *Intensive Care Med.* 1998 ; 24:206-216. 3. Kramer KM, Debra J. Skaar, Bruce H, Ackerman H. *The Fluconazole Era: Management of hematogenously disseminated candidiasis in the non-neutropenic patients.* *Pharmacotherapy* 1997; 17:538-548. 4. Garbino J, Pittet D. *Candida infections in the ICU.* *Intensive Care* 1997, 8:187-200 5. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN. *Development of interpretative breakpoints for antifungal susceptibility testing: Conceptual framework and analysis of in vitro- in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole and Candida infections.* *Clin. Infect Dis* 1997; 24:235-47. 6. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg H. *National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): Variations in rates of bloodstream infections due to Candida species in seven surgical intensive care units.* *Clin. Infect. Dis.* 1999;29:253-258. 7. Rex JH. *Editorial Reponse: Catheters and Candidemia.* *Clinical Infectious Diseases* 1996 ;22:467-470. 8. Lawrence ND, Liberati DM, et al. *Synergistic Effects of Candida and E. Coli on gut barrier function.* *J. of Trauma* 1999;47: 1045-1051. 9. **British Society Antimicrobial Chemotherapy.** *Management of deep candida infection in surgical and intensive care unit patients.* *Intensive Care Med.* 1994; 20:522-528. 10. Pittet D, Anaissie E, Solomkin JS. *When to start antifungal therapy in the Non neutropenic Critically ill? Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 1996, 567-577, Mosby Ed. 11. Voss A, de Paw BE. *High-dose Fluconazole Therapy in patients with severe fungal infection.* *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis* 1999;18: 165-174. 12. Patterson TF. *Role of Newer Azoles in Surgical Patients.* *J. of Chemotherapy* 1999; 11:504-512. 13. Nolla-Salas JC, Leon J M, et al. *Treatment of Candidemia in Critically Ill Surgical Patients with Intravenous Fluconazole.* *Clin. Infec. Dis.* 1992;14:952-954 14. Pfaller MA, Jones RN, et al. *For the Sentry participant group International Surveillance of bloodstream Infections due to Candida Species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for SENTRY Program.* *J. of Microbiology* 1998;36: 1886-1889 15. Burnie JP , Odds FC, et al. *Outbreak of systemic Candida albicans in Intensive Care Unit caused by cross infection.* *Br. Med. J.* 1985;290: 746-748 16. Brooks RG. *Prospective Study of Candida Endophthalmitis in hospitalized patients with candidemia.* *Arch. Intern. Med.* 1989;149 : 2226-2228. 17. A. Voss, Le Noble L, et al. *Candidemia in Intensive care Unit Patients: Risk Factors for Mortality.* *Infeccion* 1997;25: 8-11 *Candidemia in a Tertiary Care Hospital: Epidemiology, Risk factors and Predictors of Mortality.* *Cl. Inf. Dis.*

1992;15:414-21. 19. Voss A, Hollis RG, et al. Investigation of sequence of colonization and candidemia in non neutropenic patients. *J. of Cl. Microbioloy* 1994;32:975-980. 20. Anaissie EJ, Darouiche RO, et al. Management of invasive candidal Infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus anfoB and review of literature. *Cl.Inf. Dis.*1996;23:964-72 21. Anaissie EJ, Vartivarian SE, et al. Fluconazole versus AnfoB in the treatment of Hematogenous Candidiasis:a matched cohort study. *American J. M.* 1996; 101:170-176 22. Lelarge P, Mariot J. Systemic candidiasis. *Ann Fr.Anesth. Réanim.* 1992;11:558-575. 23. Demajo WA , Guimond JG, Rotstein C, Tweeddale M and the Canadian Candidemia Advisory group. Guidelines for the management of nosocomial candida infections in non-neutropenic intensive care patients. *Can J. Inf.Dis.*1997;8:38-88

LE INFEZIONI FUNGINE IN RIANIMAZIONE

Venditti Mario

Responsabile Cons. Internistico Infettivologiche – Roma

Nelle ultime tre decadi i grandi progressi nella profilassi e nella terapia antibiotica, oltre che nella gestione intensiva postoperatoria dopo gli interventi più complessi, hanno consentito sostanziali miglioramenti in chirurgia. E' oggi possibile praticare trapianto di più organi, impiantare svariate protesi o condurre estese ablazioni di apparati o tessuti. Da queste situazioni si sono selezionate popolazioni di pazienti ad elevato rischio infettivo ed infezioni gravi causate da germi una volta considerati scarsamente virulenti. La pressione antibiotica legata all'uso sempre più esteso, fino all'abuso, di tali farmaci per la profilassi ed il controllo delle infezioni batteriche ha viepiù aperto la strada a patogeni opportunisti come i funghi.

Di fatto, queste condizioni hanno portato negli anni 80 ad un incremento di oltre 10 volte delle infezioni fungine in varie popolazioni di pazienti chirurgici. La quasi totalità di queste, sino causate da lieviti quali *Candida albicans*. Tuttavia l'impiego di corpi estranei quali catetere venoso centrale (cvc) e catetere vescicale, ha selezionato anche altre specie dotate di particolare tropismo per le superfici inerti quali *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii*.

Se le infezioni fungine non sono sempre facilmente diagnosticabili, di fatto la loro evenienza modifica sostanzialmente la prognosi in senso negativo. E' pertanto essenziale iniziare nei pazienti più critici precocemente il trattamento antifungino sulla base della presenza di specifici fattori di rischi per infezione micotica. Questi includono la febbre non responsiva agli antibiotici, la terapia antibiotica stessa, la presenza di un cvc, la chirurgia addominale (in particolare: interventi per perforazione intestinale o per deiscenze anastomotiche).

Gran parte delle candidemie sono sostenute dalla contaminazione del cvc. In questa circostanza la rimozione del dispositivo intravascolare decapita sia la febbre che la fungemia. Tuttavia, è sempre indicato praticare la terapia antifungina per 7-10 giorni. Prima di interrompere tale corso di terapia va esclusa la retinite/e endoftalmite fungina attraverso un esame del fondo oculare: questa complicanza evolve e progredisce fino alla cecità in maniera subdola, senza causare febbre.

Una osservazione relativamente frequente nei paziente con catetere vescicale è la candiduria, che si definisce significativa per conte superiore a 10.000 unità formanti colonie per ml. Altri fattori di rischio associati sono diabete mellito, la terapia antibiotica, la terapia cortisonica: in genere rimuovendoli e/o correggendoli la candiduria si estingue. Tuttavia, in presenza di una febbre persistente che non trova altre spiegazioni, specie se associata a deterioramento delle funzione renale è opportuna una terapia antifungina.

Negli ultimi anni il fluconazolo a dosi di 400-800 mg al giorno ha sostituito la amfotericina B quale farmaco di scelta per le infezioni gravi sostenute da *Candida* species per la pari efficacia associata ad una minore tossicità e migliore maneggevolezza.

Da una punto di vista microbiologico è fondamentale la identificazione a livello di specie per meglio definire la importanza clinica della *Candida* isolata (ad esempio *Candida tropicalis* è la specie più invasiva) o la sua sensibilità agli antifungini (*Candida kruzei* e *Candida glabrata* sono fluconazolo-resistenti, *Candida lusitanae* e amfotericina B resistente).

CONTINUOUS AND NON INVASIVE HEMODYNAMIC PROFILE MONITORING INCLUDING AORTIC BLOOD FLOW, SYSTOLIC TIME INTERVALS, AORTIC BLOOD ACCELERATION AND PETCO₂ MEASUREMENTS.

Raoul Muchada

Anesthesia and Intensive Care, Andre Hospital, Lyon- France.

Abstract

The benefit of non-invasive continuous hemodynamic monitoring Blood Flow and simultaneous follow up of the PetCO₂ in patients at risk can be summarized by the following points:

1. Possibility of access to a rapid objective non-invasive diagnosis of hemodynamic and tissue perfusion modifications.
2. Monitoring of the hemodynamic profile including information on the ABF and on the factors involved in its regulation, particularly on left ventricular contractility (STI and/or ABA).
3. Preload cannot be assessed directly but can be evaluated either by analytical deduction from the changes in the various parameters, or by a filling test under continuous hemodynamic non-invasive control.
4. Simultaneous monitoring of the PetCO₂ under restricted conditions of observation, gives clear global but not local information on the state of tissue perfusion during General Anesthesia and would also seem useful in intensive care, but this fact needs to be confirmed by other larger, more thorough comparative studies.
5. The diagnosis, the choice of a treatment and continuous follow-up of cardiovascular and tissue perfusion evolution has gradually and simply become accessible with this new approach to non-invasive monitoring.

Key Words: Non Invasive. Hemodynamic. Echo-Doppler. Aortic Blood Flow.

Systolic Time Intervals. PetCO₂.

Hemodynamic profile

Non-invasive hemodynamic profile monitoring can be performed nowadays thanks to a device recently introduced on the market, the Hemosonic, (Arrow USA). The combination of a 10 mHz ultrasonic echo scan and a 5 mHz Doppler velocimeter connected to an endo-esophageal probe allows continuous measurement of the aortic diameter and of the blood flow velocity in the descending aorta. These two parameters not only make measurement of the aortic blood flow (ABF) possible, but also accurate and reproducible, avoiding some of the criticism made of this technique.

The addition of external devices (electrocardiogram and sphygmomanometer) provides the signals and data necessary for obtaining a **non-invasive hemodynamic profile**, which includes information on the ABF and factors affecting its regulation (afterload, left ventricular contractility, heart rate, and electrical intracardiac conduction and stimulation). Preload cannot be assessed directly, but can be evaluated indirectly by continual analysis of the evolution of the different parameters or by a filling test under continuous monitoring of the hemodynamic data.

To complete the information, the main cardiovascular function that is Tissue Perfusion is evaluated thanks to the simultaneous follow up of cardiovascular and end tidal CO₂ pressure (PetCO₂) modifications.

The new information coming from the continuous follow up of the non invasive hemodynamic profile based in three main parameters :

- 1- Aortic Blood Flow
- 2- Systolic Time Intervals
- 3- Pet CO₂

The following description of the measurement and integration of these three main parameters in the non invasive hemodynamic profile may help to understand the technical procedure to obtain data and the interest that such a monitoring may have in the diagnosis, in the choice of the therapeutic decisions and in the surveyor of the patients evolution.

Noninvasive Aortic Blood flow Measurements: Doppler ultrasound method

Principle of the measurement

By definition, flow (q) as a function of time, passing through a section of a vessel is written:

$$q(t) = s(t) \cdot v(t)$$

where s is the section of the vessel at time t ; and v is the mean velocity of the blood through the whole of the vessel's section (mean spatial velocity), that is the speed which could replace all the different speeds occurring on a section, with the flow remaining the same.

Calculation of the flow q requires measurement of:

- 1) the section at any time
- 2) and the mean velocity on the whole of the section at any time.

The different techniques on offer differ according to the methods used measure the section and the velocity and by the measurement site, which can be suprasternal, esophageal or tracheal.

Measurement of the section

For a circular vessel, the section $s(t)$ is linked to the diameter by:

$$s(t) = \frac{\pi d^2(t)}{4}$$

where $d(t)$ is the diameter at time (t).

There are four different possibilities to act :

1) Absence of diameter measurement

When this solution is chosen, it is not possible to speak of flow. It has been used for a long time by devices using a suprasternal approach. Light and Cross named it aortovelocity (1) If the aortic diameter is not measured, even if ascending aortic diameter changes may be less important than in others arterial sectors, the values of the ascending aortic blood flow are very inconsistent.

2) Use of tables

Tables exist which give the diameter of vessels in function of physiological parameters of an individual. Taking into account the poor correlation between diameter and the morphological parameters, and the width of standard distributions curves, this solution leads to enormous errors (2). To suggest the use, as do some manufacturer, is verging on dishonesty.

3) Measurement of diameter using an external method

Measurement of the diameter of a vessel, in which velocity is to be measured is possible either by X-ray or by ultrasound (3, 4). The measured diameter is taken as constant with time, a fairly accurate assumption for the ascending in adults, but often incorrect for the descending aorta or for children. Measurement of the diameter by X-ray makes the method complicated and measurement by ultrasound on the chosen site can often be tricky. Some authors recommend a compromise, where the diameter of a different artery than the to be used later is measured, a correction then being made using tables.

4) Continuous measurement of the diameter.

This method allows the diameter to be monitored continuously when correct positioning of the transducer can be checked. Two methods are available: either directly when the diameter being measured by an ultrasonic time motion system (5), or by measurement of the energy reflected back from the target zone, which varies according to the section of the vessel (6). This last technique is less accurate than the other one, because the variation in the energy reflected back depends on the tissues in between and on the positioning at any one time of the transducer with respect to the different surfaces.

Measurement of blood flow velocity

Measurement of the blood flow velocity is performed using a continuous or pulsed emission Doppler velocimeter.

Doppler effect

Let us consider a vessel and a particle p moving at a speed v . If f_e is the frequency of the ultrasound emitted, it can be shown that the frequency difference between the frequency of the ultrasound emitted and the ultrasound received is

called the Doppler frequency, this being written:

$$fd = \frac{v (\cos \theta_1 + \cos \theta_2)}{c}$$

where c is the speed of the ultrasound which is equal to 1520 m/s in the blood.

This relationship only allows the velocity to be calculated if the angle θ , is known and if it remains constant during measurement. In the suprasternal method already mentioned, the angle is near 0 degrees and any errors produced by not knowing the exact angle are smaller than in some other aortic sides of measurement. For the esophageal method, there is a region between the 5th and 6th posterior intercostal space where the esophagus is practically parallel to the aorta and therefore θ can be known accurately. In the tracheal method, the angle is only known if an X ray film is taken.

Influence of the distribution of the velocity

The speed inside a vessel is not constant over the whole of the section. Using a narrow beam can lead to measurement errors (7). In fact, the operator generally directs the ultrasonic beam in such a way as to obtain the greatest possible deviation. The operating mode inevitably leads to overestimation of the flow at any one moment in time. In some configurations, the spatial distribution of the flow is not in the axis of symmetry of the vessel, and so the probe is badly positioned. During diastole, the distribution of the velocity is complex and it is possible to have positive, negative and zero velocities at the same time. The surface covered by zero velocity may represent practically the whole of the vessel's area. Nevertheless, if the transducer of the velocimeter is directed towards the red blood cells that are moving, it shows a velocity that unfortunately is multiplied by the total surface of the vessel, greatly overestimating the flow at that moment. This phenomenon is at the origin of highly negative flows at the end of diastole.

Some manufacturers try to solve this by filtering out the low frequencies, but this only masks the problem. A more accurate solution consists of estimating the relationship between the surfaces of the rested zones with the zones which are still in movement and correcting the measurement according to this relationship (5).

A new approach, is now day tested to improve Doppler devices and precision of velocity measurements. The way pass through the development of the Doppler multi gate concepts (22), over which Pro. Tortoli and our teams, are working on.

The approach

Suprasternal approach

This technique allows the cardiac blood flow (excluding the coronary arteries) to be measured, because the measurement can be made at the ascending aorta, if the following problems are resolved (1).

- False estimation of the angle θ because of curving of the aorta
- Poor reproducibility because the velocity is not constant on the whole transversal surface of the vessel.
- Difficulty in keeping the sensor in place over long periods
- The need to filter out frequencies which correspond to movements of the wall and the valves, especially when a continuous emission velocimeter is used.

Esophageal approach

The probe is situated facing the descending aorta and the blood flow measured excludes the coronary arteries and the brachiocephalic trunk. As the esophagus is parallel to the aorta between the 5th and 6th posterior intercostal space, the angle θ is therefore determined by the geometrical position of the probe (5). With an uncovered probe, coupling between the esophagus and the probe is mediocre and causes interferences and errors in the measurement of the velocity. A better form of coupling is gained by using a probe with transducers which move inside a jacket. Positioning of the probe with respect to the aorta is performed either by timing the whole of the probe inside the esophagus (uncovered probe) or by timing a flexible probe which is inside a soft immobile sheath in esophagus. The last solution is much safer and more comfortable for the patient. We feel this is essential for neonates, whose esophagus is a fragile organ, and also for long-term monitoring (8).

Tracheal approach

This method is practically abandoned because of the difficulty in measuring the angle between the ascending aorta and the ultrasonic beam. This fairly inaccurate measurement of the diameter increases further the measuring errors.

The main advantage is that the probe is cheap and disposable (9).

In conclusion, monitoring of the aortic blood flow seems to be simplest by an esophageal, rather than a suprasternal or tracheal approach. Comparisons made by our team (8) of measurement of the blood flow by the esophageal route and by an electromagnetic flowmeter in the pig, rabbit or dog are excellent provided that the precautions mentioned in the previous paragraph are taken into account.

Solutions for measurement of the blood flow, which do not include measurement of the diameter or with calculated section from morphological tables, are unsuitable.

The Association of measurement of the blood flow with other hemodynamic or physiological parameters should allow the clinical condition of the patient to be known more accurately.

Continuous Measurement of the Systolic Time Intervals.

The left ventricular contraction determines the generation of a force, the shortening of the ventricular walls, the blood ejection towards the aorta and the reduction of volume in the ventricular cavities.

The quality of the left ventricular contraction can be appreciated by its capacity to expels a volume (pump function = stroke volume - cardiac output), by its ability to generate a force (measured indirectly by the time of increase of intraventricular pressure [Dp/Dt maximum]), by its shortening capacity (ejection fraction), by the time relation of contraction (Systolic Time Intervals, STI and Aortic Blood V acceleration ABA) and by the evolution of these different parameters.

Of all these parameters, the STI and the ABA allow an estimation of the left ventricular systolic function taking into account only one variable, *the time* (10), which allows, when the timing sequence measures are well defined, to reduce the possibilities of methodological errors.

The measure of the STI has been largely used for the evaluation of the left ventricular systolic performance variations (11). Nevertheless, the introduction of new techniques, fundamentally the echo-Doppler cardiography, has progressively modified the interest for the STI.

This said, the measure of the STI can keep an important place in the evaluation of the left ventricular function if it is used as a parameter for monitoring, non invasively, in continuous way and integrated in a hemodynamic profile.

Measurement's principle

The measure of the STI necessitates the identification of the beginning of the ventricular electrical stimulation, the opening and closing of the aortic valve.

The original principle necessitated the integration of three signals: the plethysmographic curve of the carotid pulse, the ECG signal, and a phonocardiographic signal (12).

These three signals allowed to detect the Q wave of the ECG, the opening and closing, of the aortic valve on the mechanical events of the carotid pulse and the closing of the aortic valve on the first vibration of the second sound, given by the phonocardiogram.

The left ventricular ejection time (LVET) was represented by the time difference between opening and closing of the valve on the plethysmographic curve of the carotid pulse. The electromechanic systole (QS2) corresponded to the time between the Q wave of the ECG and the first vibration of the second sound given by the phonocardiogram. The difference between QS2-LVET calculated the pre-ejection period (PEP). With this method, it was impossible to measure directly the PEP since the opening of the aortic valve was detected with an unpredictable and irregular delay determined by the transmission of mechanical events on the arterial wall and cervical tissues.

The measure of the LVET and the QS2 allowing the secondary calculation of the PEP standardizes the calculation of the latest by avoiding the unpredictable variations. The three signals were then saved on paper at a speed of 100 mm/s and the distance between the different events above described were measured for the data of the STI. The measures were made manually; the results were obtained with a delay in relation to the monitoring needs.

Even though this method has had a certain success for the evaluation of the left ventricular performance (13) several critics could be made on it:

- The use of the three different systems to obtain the necessary signals implied three different constants of time

(mechanic for the carotidian plethysmograph, electrical for the ECG, sound for the phonocardiogram).

- Each time constant was influenced by the individual characteristics of the patient explored and the technical specifications of the measuring devices including that of the storing data system.
- The use of the three different sensors of which the positioning standardization was difficult to obtain, was surely an important obstacle for the repetitive measurement of the STI.
- The search for the “best” plethysmographic and phonocardiographic signals introduced a subjective part to it and therefore implied an important fluctuation of the measures obtained.
- Finally, the STI were considered in an isolated way as evaluating, tools to perform a diagnostic and a prognostic about the left ventricular function.

In terms of evaluation, the STI must be analyzed in a context of a hemodynamic profile and its variations must be interpreted in parallel to the variation of other hemodynamic parameters included in a cardiovascular profile.

For all these reasons, the primary method had little reliability, sensitivity, reproducibility, precision and insufficient practicality to integrate the STI in a monitoring system.

Cardiac echo Doppler improvements have rendered the STI measurements easier to make. The view of the aortic valve on echographic images allows to detect the opening and closing of the valve in a more accurate way. If at the same time we can see the ECG signal and with a software, calculating the time between the different events, the STI can be directly measured (14) even for evaluation of right ventricular function (15).

In the same way, the identification of a blood flow with a Doppler system who explores at the level of the aortic valve, helps us to detect the beginning and end of the ventricular ejection period (10). With the simultaneous view of the ECG and with a similar software, it is once again possible to measure the STI.

Of course, however, the information obtained with cardiac echo-Doppler methods are much broader than those given only by the STI. Thus, when it is possible to explore the functions and myocardial structure with an echo-Doppler device (allowing to notice septum and wall thickness, ventricular diameter, ejection fraction, valvular function, etc.), the STI have but a very modest role.

Even if it seems easier to measure the STI with an echographic system or a cardiac echo-Doppler, it may present some difficulties linked to the detection of the landmark events in the patients.

More than looking for just measurement, we also look for a continuous and evolutive follow-up of the trends so as to analyse the variations caused by a pathologic incident and its corresponding therapeutic treatment. However, these purposes seem impossible to obtain when speaking of continuous and long monitoring periods explored with a classic echo-Doppler device since:

- the identification of the different intracardiac mechanical or circulatory elements require a certain experience from the user.
- even though the echo-Doppler image definition has been increased, the appreciation of the beginning and end of the temporal triggers are still subjective, and sometimes thus generates fluctuating values, difficult to interpret when taking into account the small error tolerance determined by the very short time periods explored (milliseconds).

The automatic measurement method of the STI

The possibility of measuring the STI based on a Doppler signal of the aortic blood flow had been proposed by some authors (16).

If the opening of the aortic valve can easily be identified at the beginning of the systolic acceleration, the detection of the closing of the valve, on the Doppler curve, is more difficult.

However by transforming the velocity signal into its first derivative (acceleration), we are able too detect 2 deceleration peaks on the systolic descending slope. The second peak corresponds to the closing of the valve, as it demonstrated by our team during simultaneous tracing of both velocity and acceleration curves compared to the aortic pressure wave, detected on the same anatomical area.

As of that, and keeping in mind that the trans-esophageal echo-Doppler of the non invasive hemodynamic system of monitoring, Dynemo 3000, gives us continuously the velocity wave, by simultaneously looking at the ECG, it seems possible to easily obtain an automatic measure of the STI (17).

Nevertheless, the achievement of a valid measure requires a search of the temporal triggers which must be extremely precise and repeatable in time. For this reason, a special software was created inside the Dynemo 3000. Composed of different phases, this software integrates the signals coming from the hardware, compress numerically in groups of 32 consecutive samplings, detects the R waves and identifies the Q waves on the ECG, adapts the time synchronisation for both Dynemo 3000 and ECG module used, controls the Q waves identified and accepts or eliminates the sample accordingly, detects the opening of the aortic valve by analyzing the ascending slope of the acceleration, and the closing of the aortic valve by analyzing the curve of the systolic deceleration, indexes the resulting values to the heart rate (HR) according to the Weissler formula (18), computes the ratio PEP/LVET, inserts results in a hemodynamic profile, presents the values on a screen table and renews the values once every 8 seconds.

Therefore, this is a new method to measure STI whereby the features of objectivity, reproducibility, automatic function, non invasiveness and continuous data measurement need to be underlined. For it they can be integrated in a noninvasive hemodynamic monitoring system, for a use in anesthesia an intensive care.

Complete STI measurements were performed on the Dynemo 3000 device. The Hemosonic 100 is not able to determine the PEPi value. This parameter was replaced for the Aortic Blood Acceleration. It one allows too, to appreciate the systolic left ventricular performances variations. But on the contrary of the PEPi, the acceleration is measured after the opening of the aortic valve. So its variations can be much more influenced for the after load conditions. In any case the easier way to measure it and the appropriated interpretation of its modification authorized the use for a clinical monitoring.

Non Invasive Hemodynamic Profile and PetCO₂ Monitoring

Although if the non invasive hemodynamic monitoring allows survey cardiovascular modifications to be seen, no information is obtained on the main function of the cardiovascular system, that is, *tissue perfusion*.

For this reason, by integration of the recorded variations of PetCO₂ into the cardiovascular profile, an attempt can be made to provide additional information in order to ascertain if an improvement in the hemodynamic conditions helps to Maintain tissue perfusion (19). The following facts justify this integration:

Expired CO₂ is produced by metabolism and is the result of O₂ consumption in the mitochondria. After several enzymatic reactions, the cycle ends with the production of ATP, heat, H₂O and CO₂. Thanks to its specific characteristics and to a pressure gradient, CO₂ diffuses easily into the interstitial space and into the venous capillaries. If perfusion is sufficient, the CO₂ is transported, to be eliminated by the ventilated lungs. In the absence of perfusion, the remaining intracellular O₂ (PcellularO₂, = 40 mm Hg.) allows aerobic metabolism to be maintained in the mitochondria (P mitochondriaI O₂ = 4 mm Hg) for a short period of time. During this time, CO₂ continues to be produced. In the absence of perfusion, the CO₂ produced accumulates in the intracellular interstitial spaces and the venous capillaries, followed by a reduction in the PetCO₂ (20).

When normal perfusion is restored after a brief period of hypoperfusion, a wash out phenomenon occurs with an increase in expiratory CO₂. This then produces an increase in the PetCO₂. Variations in the PetCO₂, are generally used as a parameter in respiratory monitoring, but when combined with simultaneously recorded ABF variations or changes in other circulatory parameters, they can provide an index of tissue perfusion, as long as certain restricted observation conditions are observed (stable metabolism, stable alveolar ventilation, no large changes in the ventilation-perfusion ratio (V/Q) as calculated by the arteriolar-PetCO₂ gradient [P(a-et) CO₂].

Variation in the P(a-et)CO₂ has been described as being, the main factor responsible for variations in PetCO₂, under stable metabolic and ventilation conditions (21). However, if the measurement of this gradient is to remain reliable, reproducible and useful, a number of fundamental rules need to be adhered to. The sucker of the side stream capnograph should be positioned as close as possible to the patient's respiratory tract, so that artifacts caused by an increase in the dead space (intratubular compression volume and reduced in true alveolar ventilation produced by variations in lung compliance) can be avoided. In addition, the capnograph should be calibrated using the same gas mixture as that used to calibrate the apparatus used by the laboratory to measure the blood gases. Finally, the blood sample for measuring PACO₂, which is needed for calculationg the gradient, should be taken using a glass syringe and should be tested less

than 5 min after sampling. The blood sample must be taken during a period of stability as regards ventilation, metabolism and circulation.

Variations in the ABF-PetCO₂

When the variations in ABF and PetCO₂, are observed simultaneously, three main modifications may be detected:

1. A rapid drop in the PetCO₂, without change in the ABF. This is due mainly to an alteration in the alveolar ventilation or a problem with the ventilatory device.
2. A slow, gradual drop in both PetCO₂, and ABF followed by stabilization. This is often seen under general anesthesia (GA) and may be the result of a gradual slowing of the cellular metabolism caused by the GA.
3. A rapid simultaneous drop of both the PetCO₂, and the ABF. Taking into account the restricted observation conditions described above, this fall should be interpreted as an alteration in tissue perfusion. These are the most interesting variations for our monitoring of the hemodynamic and PetCO₂ profile. These changes should be rapid (occurring in less than 5 min) and in order to be recorded, the drop of the PetCO₂ should be at least 10% to 15% from the initial value. Once again, it should be underlined that the changes should be observed in patients without any variation in the ventilatory status. In our own experience, standard ventilation with a tidal volume (TV) of 8 ml/kg at a frequency of 12 cycles/min, in patients without any respiratory disease, allows the PetCO₂, to be maintained between 35 and 40 mm Hg. This means that even without any drop in the PetCO₂, the observation of a PetCO₂ less than 30 mm Hg in patients being ventilated according to the constants recommended in the previous paragraph already suggests that there is an alteration in tissue perfusion.

This can be confirmed by the hemodynamic profile monitoring included the ABF.

References. 1. Cross G, Light LH (1974) *Non invasive intra-thoracic blood velocity measurement in the assessment of cardiovascular function. Biomed Eng. 464-470.* 2. Klotz KF et al (1995) *Continuous measurement of cardiac output during aortic cross-clamping by oesophageal Doppler monitor O.D.M. 1. Br J Anesth 74:655-660.* 3. Lang-Jensen T, Beming J, Jacobsen E (1983) *Stroke volume measured by pulsed ultrasound Doppler and M. Mode echocardiography. Acta Anaesthesiol Scand. 27:454-457.* 4. Kumar A et al (1989) *Non invasive measurement of cardiac output during surgery using a C.W. Doppler oesophageal probe. Am J Cardiol. 64:793-798.* 5. Lavandier B, Cathignol D et al (1985) *Non invasive aortic blood flow measurement using an intraoesophageal probe. Ultrasound Med Biol. 11(3):451-460.* 6. Evans JM, Skidmore R, Luckman NP, Wells PNT (1989) *A new approach to the noninvasive measurement of cardiac output using an annular array Doppler technique-I. Theoretic considerations and ultrasonic fields. Ultrasound Med Biol. 15(3):169-178.* 7. Vieli A, Jenni R, Anliker M (1986) *Spatial velocity distributions in the ascending aorta of healthy humans and cardiac patients. IEEE Trans Biomed Eng. BME-33(1):28.* 8. Lavandier B, Muchada R et al (1991) *Assessment of a potentially non invasive method for monitoring aortic blood flow in children. Ultrasound Med Biol. 17(2):107-116.* 9. Abrams JH, Weber RE et al (1989) *Transtacheal Doppler: a new procedure for continuous cardiac output measurement. Anesthesiology 70(1):134-138.* 10. Boudoulas H (1990) *Systolic time intervals. E Heart J. 11:93-104.* 11. Lewis RP, Rittgers SE, Forester WF et al (1977) *A critical review of the systolic time intervals. Circulation 56:146-158.* 12. Ahmed SS, Levinson GE, et al (1972) *Systolic time intervals as measures of the contractility of left ventricular myocardium in man. Circulation 46:559-571.* 13. Weissler AM, Haris WS, Schoenfeld CD (1969) *Bedside techniques for evaluation of ventricular function in man. Am J Cardiol. 23:577-583.* 14. Stefadourous MA, Witham AC (1975) *Systolic time intervals by echocardiography. Circulation 51:114-117.* 15. Gutgesell HP, Pinsky WW, Adams J et al (1979) *Left and right ventricular systolic intervals in the newborn. Brit Heart J. 42:27-34.* 16. Scher AM (1976) *Medical events of the cardiac cycle. In: Physiology and Biophysics. Chure TC, Patton HD (eds.) WB Saunders and C. Philadelphia, 550-570.* 17. Spodick DH, Doi YL, Bishop RL et al (1984) *Reevaluation of the pre-ejection period: absence of relation to heart rate. Am J Cardiol 53:1667-1670.* 18. Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD (1978) *Systolic time intervals in heart failure in man. Circulation 37:149-159.* 19. Brunel D, Muchada R (1991) *Evaluation de la perfusion tissulaire par surveillance simultanée du débit aortique et de la capnographie. Presse Med 20:1665-1666.* 20. Gazmuri RJ, von Planta M, Weil MH, Rackow EC (1989) *Arterial PCO₂ as an indicator of systemic perfusion during CPR. Crit Care Med 17:237-240.* 21. Sholomo A. (1991) *Can changes in end tidal PCO₂ measure changes in cardiac output? Anesth Analg. 73:808-881*

COMUNICAZIONI

ANESTESIA COMBINATA PER INTERVENTI PROCTOLOGICI IN DAY-SURGERY

E. Businco, S. Mancosu S., E. Denotti, D. Atzeni

Servizio Di Anestesia E Rianimazione, P.O. "Ns. Signora di Bonaria", S. Gavino Monreale, CA

Introduzione

Il regime di Chirurgia Ambulatoriale pone all'Anestesista una fra le sfide più interessanti ed impegnative: gli si richiede una tecnica sicura, dalle veloci cinetiche, maneggevole, scevra da effetti collaterali sia maggiori che minori, piacevole per il paziente, adattabile alle problematiche chirurgiche, economica: praticamente l'Anestesia Perfetta!

Ciò implica: adeguata selezione e preparazione dei pazienti, ottimale collaborazione coi colleghi chirurghi e paramedici, utilizzo di monitoraggio completo ed adeguato, profonda conoscenza dei farmaci e delle tecniche utilizzate: non sottovalutare i rischi confidando in un atto di breve durata!

Nel nostro caso specifico, la chirurgia proctologica, ci siamo trovati di fronte ai seguenti problemi: pazienti con ASA I o II, giovani (età media anni 49), ansiosi (e per la tipologia della patologia, e perché spesso reduci da svariati interventi precedenti non risolutori), tempi di esecuzione dell'intervento ridotti (in media minuti 28), presenza di fasi molto riflessogene (infiltrazione di anestetico locale in zone riccamente innervate, necessità di una divulsione dello sfintere anale), particolare posizionamento (rischio di rigurgito per compressione addominale da parte degli arti), necessità di una dimissibilità nell'arco della giornata.

La tecnica chirurgica originale prevedeva l'infiltrazione a livello dello sfintere anale esterno di Bupivacaina 0.16% (100 mg) + Carbocaina 0,7% (40 mg) + Adrenalina, tecnica che presenta una fase iniziale caratterizzata da un dolore bruciante intenso, fastidioso per il paziente, e foriero di eventuali complicazioni (broncospasmi, riflessi vagali, scariche adrenergiche), e che copre insoddisfacentemente una eventuale divulsione.

Abbiamo perciò optato per una tecnica "blended", con un "flash" di anestesia generale (rapido raggiungimento di un profondo piano di anestesia) subito prima dell'esecuzione del blocco in AL da parte del chirurgo, e prosecuzione in AG fino all'instaurazione del blocco stesso, ed eventualmente "in copertura", se il blocco stesso risultasse inadeguato. L'industria farmaceutica ci ha messo a disposizione farmaci caratterizzati da veloci cinetiche, metabolismi ben conosciuti e di sicuro uso sia nel paziente epatopatico che nefropatico, ed i cui eventuali metaboliti sono dotati di scarsissima o nessuna attività residua.

Le nostre scelte, dopo un periodo di sperimentazione, si sono ristrette ai seguenti farmaci:

Premedicazione: Midazolam (cinetiche rapide, buon effetto amnesico);

Induzione endovenosa: Propofol (cinetiche rapide e ben conosciute, induzione piacevole, rapida perdita di coscienza e dei riflessi, permette un rapido controllo delle vie aeree), potenziato dall'**Alfentanil** (rapide cinetiche, minor effetto depressore sul respiro rispetto ad altri farmaci simili, blanda ma valida coda antalgica).

Mantenimento Inalatorio: Sevoflurano (buona maneggevolezza, rapido recupero, costo relativamente contenuto).

Materiale e metodi.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita preanestesiologica, per prendere contatto in anticipo col paziente per informarlo e studiarlo esaurientemente; da tutti è stato ottenuto un **consenso informato**.

All'arrivo nel blocco operatorio si è provveduto all'incannulazione di una via venosa, attraverso la quale si è effettuata la **premedicazione** (midazolam 0,07 mg/kg) ed un preriempimento vascolare (SF 7 ml/kg), in fase precedente il posizionamento.

Una volta posizionato il paziente sul tavolo operatorio si è provveduto a **monitorizzare**: ECG, FC, NiBP, SpO₂, EtCO₂, O₂ insp/exp, Sevoflurano insp/exp. Si è quindi posizionato il paziente, e si è provveduto alla denitrogenazione: 8 respiri profondi in O₂ 100%. Si è quindi provveduto all'induzione tramite: Alfentanil 0,15 mg/kg, Propofol 2 mg/kg, quest'ultimo somministrato in 30" per ridurre il calo pressorio, assistendo la ventilazione con Sevoflurano 3% + O₂/N₂O 50% tramite maschera facciale, o, quando ritenuto opportuno (p.es.: difficile "fit" della maschera, blocco inadeguato e/o procedura prevista lunga) tramite maschera laringea, per circa 3'. Al raggiungimento di un adeguato piano di anestesia si è permesso al chirurgo l'effettuazione del blocco in A.L., e dopo aver atteso l'instaurarsi del blocco e

l'effettuazione delle manovre a più alto rischio riflessogeno (divulsione, posizionamento di particolari presidi attraverso lo sfintere anale) si è provveduto alla sospensione degli anestetici inalatori. La ripresa di un valido livello di coscienza è sempre avvenuto con l'atto chirurgico ancora in corso: mediamente dopo circa 4'-5' dalla sospensione dell'anestesia inalatoria. Al momento della dimissione dal blocco operatorio, si sono rivalutati stato di coscienza, parametri vitali, e grado dell'analgesia.

Risultati.

Nell'arco del periodo compreso fra il 21/Settembre/2001 e il 12/Aprile/2002 sono stati sottoposti a tale tecnica 104 pazienti: 67 maschi, 37 femmine, età media 49 aa. (23 - 75), di peso medio 80 Kg (40 Kg - 120 Kg), ASA I -II. La durata media dell'anestesia è stata di 10 minuti (5'-45'), la durata media dell'intervento di 28 minuti (50' - 5'). Per quanto riguarda le variazioni emodinamiche, si è riscontrato una variazione della P.A. nel 20% dei casi, in media del 12% rispetto ai valori basali, mentre per quanto riguarda la frequenza cardiaca nel 23% dei casi si è manifestato un incremento medio del 18% rispetto ai valori basali. In 4 casi si è utilizzata la maschera laringea: pazienti obesi o con difficile assistenza ventilatoria in maschera facciale. In 3 casi si è avuto un blocco AL insoddisfacente, e si è quindi proseguito come per un'AG "classica". Il tempo medio di dimissione dal blocco operatorio è stato di 15 minuti. Il grado di "gradimento" della tecnica anestesiológica è stato nel 67% dei casi ottimo, nel 24% buono, nel 6% sufficiente, nel 3% insufficiente: inadeguata copertura antalgica in post-operatorio con ricorso in un caso a nuova infiltrazione locale e negli altri due a terapia antalgica parenterale. La percentuale di pazienti dimessi in giornata è stata >70%, e in nessun caso la dimissione è stata rinviata per problematiche anestesiológicas.

Discussione.

L'utilizzo di una tecnica combinata, anestesia generale più infiltrazione locale, ci ha permesso di sfruttare le caratteristiche vantaggiose di ambedue le tecniche, minimizzando o evitandone gli svantaggi: 1) l'infiltrazione di a.locale permette un'ottima e prolungata analgesia, ed una notevole riduzione dei farmaci depressori dello stato di coscienza, con conseguente più rapido risveglio; 2) l'anestesia generale facilita l'effettuazione del blocco coprendone la fase irritativa.

Tutto questo presuppone una ottimale collaborazione tra il chirurgo e l'anestesista: 1) e nella fase preoperatoria per individuare i pazienti che per caratteristiche cliniche e comportamentali si prestano a tale tecnica; 2) e nella fase intraoperatoria per permettere la conoscenza delle rispettive problematiche; 3) e nella fase postoperatoria per garantire al paziente una completa copertura da qualsivoglia problema legato alla tecnica anestesiológica e chirurgica.

Riteniamo fondamentale l'approccio col paziente, che deve essere preventivamente informato esaurientemente sulla tecnica, a partire dalle visite preintervento, passando per il suo arrivo in S.O., il posizionamento, sino al risveglio e il ritorno in reparto, per terminare col ritorno al domicilio: aspetto imprescindibile di ogni tecnica di day-surgery è un paziente collaborante ed informato sulle procedure chirurgico/anestesiológicas e loro possibili complicanze. Il paziente deve essere conscio che l'invio al domicilio non deve essere inteso come il termine dell'assistenza, ma che l'equipe operatoria rimane a sua disposizione per garantirgli il massimo del comfort e della sicurezza.

Bibliografia. 1. White PF, *Ambulatory anesthesia in the 21st century, Curr Op in Anaestesiology* 1998; 11:593-594; 2. Gruppo di studio SIAARTI per la sicurezza in Anestesia e Terapia Intensiva: *Raccomandazioni per l'anestesia nel day hospital, Min An* 1997, 63:287-90 3. Prhabu A, Chung F. *Patient selection: how far can we go, Ambulatory Surgery in new millenium, Stockholm August 2001.*

CONFRONTO CLINICO FRA ROPIVACAINA E LEVOBUPIVACAINA NEL BLOCCO DEL PLESSO BRACHIALE PER VIA ASCELLARE

R. Lenza*, A. Rotini*, A. Poddighe*, D. Ledda°, G. Carta°.

*Servizio di Anestesia e Rian. Osp. Marino ° Istituto di Anestesia e Rianimazione Università - CAGLIARI.

Per lungo tempo gli interventi complessi sull'arto superiore hanno dovuto essere eseguiti in anestesia generale, in quanto gli anestetici disponibili non erano in grado di garantire una copertura superiore alle 2-3 ore, mentre la Bupivacaina esponeva a possibili problemi di tossicità. Negli ultimi anni, due anestetici locali commercializzati in forma levogira pura hanno permesso di superare questo inconveniente. Questi sono la Ropivacaina (R) e la più recente Levobupivacaina (L).

La R è ormai da alcuni anni entrata nell'uso di routine, garantendo un'ottima durata dell'anestesia e limitato blocco motorio. La L, di più recente commercializzazione, secondo i dati della letteratura avrebbe minore tossicità ma identica durata rispetto alla Bupivacaina racemica.

L'iniziale utilizzo clinico ha messo in evidenza le buone caratteristiche di questi farmaci, ma anche il lungo onset, che supera i 30 minuti se utilizzati come unici anestetici, verosimilmente a causa del pK_a elevato. Nel presente studio si è verificata la possibilità di abbreviare l'onset e di mantenere le favorevoli caratteristiche di durata d'azione miscelando ai singoli farmaci un adeguato volume di Mepivacaina. Abbiamo inoltre verificato quali differenze esistessero fra i due anestetici sia per la durata dell'analgesia, sia per il protrarsi del blocco motorio.

Materiali e metodi

Abbiamo arruolato 50 pazienti, 19 femmine e 31 maschi di età compresa fra 14 e 73 anni (media 42,6) da sottoporre a chirurgia ortopedica in elezione del tratto distale dell'arto superiore, in anestesia plessica per via ascellare. I pazienti sono stati divisi a random in due gruppi: Gruppo RM: 25 pazienti in cui l'anestesia è stata praticata con Ropivacaina 75 mg e Mepivacaina 200 mg in 30 ml di soluzione; Gruppo LM: 25 pazienti in cui l'anestesia è stata praticata con Levobupivacaina 75 mg e Mepivacaina 200 mg in 30 ml di soluzione.

Per facilitare l'esecuzione del blocco si è fatto ricorso alla ricerca dei rami terminali del plesso mediante TENS, previo monitoraggio pressorio ed ECG, iniziando la ricerca con intensità 1 mA 2 Hz, e iniettando qualora il twitch significativo persistesse a intensità $< 0,5$ mA.

Successivamente si è valutato l'onset rilevando il tempo intercorso fra la somministrazione e la scomparsa della motilità al gomito (onset motorio), nonché l'assenza di risposta termica (applicazione di ghiaccio) e dolorosa (pin prick test). Nel postoperatorio i pz sono stati controllati ogni 4 h, rilevando i principali parametri emodinamici; si è inoltre valutato il **recupero motorio** mediante una scala di Bromage modificata per l'arto superiore, considerandolo completo alla ripresa della motilità del gomito. Il **recupero sensitivo** è stato valutato con la ripresa della sensibilità termica, in quanto più facilmente obiettivabile.

Inoltre abbiamo distribuito una scheda in cui è stato annotato dai 25 pazienti stessi il momento del recupero motorio e sensitivo nonché la richiesta di analgesia. Nella stessa scheda i 25 pazienti potevano esprimere un loro giudizio sull'anestesia e, soprattutto, se in futuro avrebbero eventualmente richiesto lo stesso trattamento.

I dati raccolti sono stati esaminati per quanto riguarda i tempi di onset e di recupero con il t-test di Student a varianza identica di due campioni, accettando come significativo un $P < 0,05$.

Risultati

I due gruppi sono omogenei per numero e tipologia di interventi. I risultati relativi all'**onset time** medio sono risultati nel Gruppo RM di 18,8 min (d.s. $\pm 6,1$), minimo 10' massimo 30'; nel Gruppo LM di 17,4 minuti (d.s. $\pm 5,02$), minimo 10' massimo 30' $P = NS$. Non si sono manifestate differenze degne di nota riguardo all'onset fra i due gruppi. Anche riguardo al **recupero della motilità**, non si sono riscontrate differenze fra i due gruppi, in quanto i tempi sono assolutamente sovrapponibili essendo risultati per il Gruppo RM di 8h14' in media (d.s. $\pm 3h 55'$), per il Gruppo LM di 8h 15' (d.s. $\pm 3h 46'$).

Più indicative le differenze riguardo al **recupero della sensibilità**: nel Gruppo RM la durata media del blocco sensitivo

è stata di 7h 26' (d.s.±1h 55'), minimo 5h 15' massimo 12h 5', mentre nel Gruppo LM la durata media è stata di 9h 35' (ds ±4h 35'), minimo 3h 40' massimo 17h 25'.

I risultati sono riassunti nelle tabelle I e II.

Gruppo RM	18,8 (± 6,1)
Gruppo LM	17,4 (±5,02)
P	N.S.

Gruppo RM	8h 14' (±3h 55')
Gruppo LM	8h 15' (±3h 46')
P	N.S.

Gruppo RM	7h 26' (14h 55)
Gruppo LM	9h 35' (4h 35)
P	0,05

Conclusioni

Entrambi gli anestetici testati sono validi e forniscono un'adeguata coda analgesica, anche se la Levobupivacaina ha dato un'analgesia di maggiore durata. L'associazione con la Mepivacaina ha consentito di abbreviare l'onset e quindi di accelerare il turnover operatorio. Il gradimento della tecnica da parte dei pazienti è stato buono, essendo stato espresso giudizio negativo solo in un caso.

Bibliografia. 1. McCellan KJ, Spencer CM. *Levobupivacaine. Drugs. 1998 Sep; 56(3):355-62* 2. Casati A, Chelly JE, et al. *Clinical properties of levobupivacaine or racemic bupivacaine for sciatic nerve block. J Clin Anesth. 2002 Mar; 14(2):111-4.* 3. Foster RH, Markham A. *Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. Drugs. 2000 Mar; 59(3): 551-79* 4. Santorsola R, Casati a, et al. *Levobupivacaina per i blocchi periferici dell'arto inferiore: un confronto clinico con bupivacaina e ropivacaina. Minerva Anesthesiol. 2001 Sep; 67(9 Suppl 1): 33-6.* 5. D'Ambrosio A, DeNegri P, et al. *S(-)bupivacaina (levobupivacaina) nei blocchi periferici: risultati preliminari. Minerva Anesthesiol. 2001 Sep; 67(9 Suppl 1): 37-43.* 6. Casati A, Borghi B, Fanelli G, et al. *A double-blinded, randomized comparison of either 0.5% levobupivacaine or 0.5% ropivacaine for sciatic nerve block. Anesth Analg. 2002 Apr; 94(4): 987-90.*

CONFRONTO FRA INFUSIONE EPIDURALE DI ROPIVACAINA-MORFINA E DI ROPIVACAINA-SUFENTANIL NEL DOLORE POSTOPERATORIO ORTOPEDICO

Rotini A*, Loches S°, Ledda D°, Lenza R*, Poddighe A* Castaldi P*, Madeddu P°

**Serv. Anest. e Rian. Osp. Marino Cagliari - °Ist. di Anest. e Rian. Università di Cagliari*

Fra i suggerimenti presenti in letteratura, allo scopo di alleviare il dolore postoperatorio di pratiche chirurgiche caratterizzate da dolore intenso e necessità di recupero precoce, quali la chirurgia ortopedica, molti autori^(1,2,3) consigliano l'infusione epidurale continua di oppiacei e anestetici locali allo scopo di ridurre i dosaggi dei singoli farmaci. In questo studio abbiamo confrontato l'efficacia di due diversi oppiacei μ -agonisti: la morfina e il sufentanil, singolarmente somministrati in miscela con la ropivacaina in pz da sottoporre a chirurgia ortopedica in elezione. I due oppiacei considerati differiscono profondamente per caratteristiche farmacocinetiche: la **morfina** è un alcaloide naturale dell'oppio, ampiamente utilizzato in terapia antalgica, ha scarsa liposolubilità, scarso legame proteico e agisce iniettata per via epidurale con meccanismo essenzialmente spinale, mostrando però una certa tendenza alla progressione rostrale; il **sufentanil** è un oppioide di sintesi, presenta un'elevata liposolubilità associata a un indice terapeutico notevolmente favorevole⁽⁴⁾, la sua potenza in vitro è circa 800 volte superiore a quella della morfina⁽⁵⁾, il suo uso è stato recentemente proposto nel dolore acuto in alternativa alla morfina^(1,2,3), in quanto accreditato di minore progressione rostrale e di azione prevalentemente segmentaria, cosa che limiterebbe l'insorgenza di depressione respiratoria tardiva.

Materiali e metodi.

La nostra casistica è costituita da 50 casi di pz ASA I e ASA II, 14 maschi e 36 femmine, di età compresa fra 19 e 84 anni da sottoporre a interventi ortopedici in elezione; ovvero: 24 protesi di anca, 21 protesi di ginocchio e 5 ricostruzioni del LCA; sono stati esclusi gli interventi su pz traumatizzati. Tutti i pz sono stati premedicati con lorazepam per os la sera prima dell'intervento. L'intervento è stato eseguito in analgesia epidurale lombare continua, con monitoraggio intraoperatorio standard. Per l'analgesia postoperatoria i pz sono stati suddivisi in modo random in 2 gruppi: **Gruppo M**= 25 pz trattati con infusione, tramite catetere epidurale e mediante pompa elastomerica da 2 ml/h, di una miscela di Ropivacaina 0,2% e morfina 10 mg per le prime 48h postoperatorie. **Gruppo S**= 25 pz trattati ropivacaina 0,2 % e sufentanil 0,1 mg, per 48 h con la stessa modalità del gruppo M. Il livello di blocco motorio-sensitivo ottenuto, per l'anestesia chirurgica, è stato pari al metamero T¹⁰ nei due gruppi. Lo start dell'infusione antalgica è avvenuto dopo circa 30' dall'inizio dell'intervento. Dopo l'intervento si sono valutati per 48 h a intervalli di 4 h i **parametri emodinamici**; il **dolore** con una VAS a 10 punti; il consumo di **analgesici supplementari**; la **sedazione** secondo la scala di Ramsay; la **motilità** secondo la scala di Bromage; la comparsa di **effetti collaterali** quali nausea, vomito, prurito; infine si è chiesto un **giudizio sulla qualità dell'analgesia** mediante una scala a 5 punti. I risultati delle osservazioni relative al dolore postoperatorio sono stati valutati distintamente mediante il test-t di Student a due campioni a varianza dissimile, considerando significativo un $P < 0,01$. L'incidenza degli effetti collaterali è stata valutata fra i due gruppi e, con un confronto retrospettivo, su un gruppo di 20 pz che avevano ricevuto lo stesso trattamento chirurgico in anestesia subaracnoidea e analgesia postoperatoria con FANS ev (**Gruppo Sp**).

Risultati.

Per quanto riguarda il **controllo del dolore** i risultati migliori si sono ottenuti nel **gruppo M** in cui il dolore medio è stato di 0,35, in un solo pz di questo gruppo è stato necessario praticare 60 mg di ketorolac. Nel **Gruppo S** su 25 pz, il dolore medio è stato valutato in 1,9; in questo gruppo il ricorso ad analgesici supplementari è stato precoce, in totale si sono somministrati 420 mg di ketorolac e 0,6 mg di buprenorfina. Inoltre mentre nel gruppo M il dolore presentava completa remissione dopo 24h, nel gruppo S il sintomo era ancora presente in 14 pz dopo 24h dall'intervento. Il **recupero motorio** non ha presentato differenze significative tra i due gruppi, essendo praticamente regredito entro le prime 4h nell'80% dei casi, e completamente nelle prime 8h, successivamente non si è presentato alcun problema di motilità. **Gradimento**: è stato valutato come ottimo in 24 pz del gruppo M; nel gruppo S è stato dato un giudizio di ottimo da 12 pz, buono da 9 pz e discreto da 4 pz. I risultati sono riassunti qui di seguito.

Periodo postoperatorio	Gruppo M	Gruppo S	P
4 - 24 h	0,35	1,9	< 0,01
24 - 48 h	0	1,2	< 0,01

	Prurito	Nausea	Vomito	Depressione respiratoria
Gruppo M 25 pazienti	8 (32%)	4 (16%)	1 (4%)	0
Gruppo S 25 pazienti	4 (16%)	4 (16%)	0	0
Spinale 20 pazienti	0	8 (40%)	6 (30%)	0

Discussione e conclusioni

Nonostante la maggiore affinità recettoriale in vitro del sufentanil, la morfina si è rivelata notevolmente più efficace nel controllo del dolore postoperatorio. Questo può essere imputato a due ordini di fattori. Un fattore farmacodinamico: la maggiore affinità della morfina per i k-recettori, presenti in gran numero nelle vie spinali di modulazione del dolore⁽⁵⁾. Un fattore farmacocinetico: la maggiore liposolubilità e il maggiore legame proteico del sufentanil che potrebbero comportare una minore disponibilità e un maggiore wash-out a livello liquorale^(6,7,8). Gli effetti collaterali molto spesso imputati all'uso degli oppiacei, in realtà si sono manifestati con maggiore frequenza nei pz sottoposti ad anestesia subaracnoidea, nei quali non è stato fatto uso di oppiacei né nel preoperatorio né nel postoperatorio. Verosimilmente questo effetto può essere legato alla più intensa ipotensione iniziale e all'uso massiccio di FANS nel postoperatorio. Si può pertanto concludere che l'utilizzo di basse dosi di morfina e di ropivacaina in infusione epidurale è un metodo pratico per il controllo del dolore postoperatorio in chirurgia ortopedica maggiore.

Bibliografia. 1. Coppe E, Willaert J. *Postoperative analgesia for major abdominal surgery with continuous thoracic epidural infusion of bupivacaine with sufentanil, versus bupivacaine with morphine. A randomized double blind study. Acta Anaesthesiol Belg.* 1992; 43 (2): 131-7. 2. Berti M, Fanelli G, Casati A, et al. *Comparison between epidural infusion of fentanyl/bupivacaine and morphine/bupivacaine after orthopaedic surgery. Can J Anaesth,* 1998 Jun; 45 (6): 545-50. 3. Kampe S, Weigand C, et al. *Postoperative analgesia with no motor block by continuous epidural infusion of ropivacaine 0,1 % and sufentanil after total hip replacement. Anesth Analg,* 1999 Aug; 89 (2): 395-8. 4. Bailey PL, Stanley TH. *Narcotici per via endovenosa. In: Miller RD. Trattato di Anestesia. Terza Edizione Italiana. Delfino Editore Roma. 1990: 303-94.* 5. Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED. *Le basi farmacologiche dell'anestesia. Edizione italiana. Delfino Editore Roma 1999: 149-77.* 7. Donadoni R, Rolly G, et al. *Epidural sufentanil for postoperative pain relief. Anaesthesia,* 1985 Jul; 40(7): 634-8. 8. Menigaux C, Guignard B, et al. *More epidural than intravenous sufentanil is required to provide comparable postoperative pain relief. Anesth Analg,* 2001 Aug; 93 (2): 472-6. 9. Taverne RH, Ionescu TI, Nuyten ST. *Comparative absorption and distribution pharmacokinetics of intravenous and epidural sufentanil for major abdominal surgery. Clin Pharmacokinet,* 1992 Sep; 23(3): 231-7. 10. Turner G., Blake D., et al. *Continuous extradural infusion of ropivacaine for prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery. Br J Anaesth,* 1996 May; 76 (5): 606-10.

EFFICACIA DELLA CLONIDINA NELLA PREANESTESIA PEDIATRICA IN ORL

G.M. Pisanu - A. Pedemonte* - G. Ruiu** - G. Murru**

Servizio di Anestesia P.O. San Giovanni di Dio * Servizio Anestesia e Rianimazione P.O. Marino ** Istituto di Anestesia e Rianimazione Università degli Studi - CAGLIARI

Introduzione.

E' nota ormai da molto tempo l'utilità degli alfa₂-agonisti quali adiuvanti anestetici in fase sia intra che postoperatoria, per la loro capacità di indurre un'efficace sedazione e soprattutto di ridurre in toto l'output del sistema nervoso centrale, di attenuare le risposte simpato-adrenergiche agli stimoli dolorosi evocati tanto dalle manovre anestesiolgiche che chirurgiche, migliorando complessivamente la stabilità emodinamica ed ormonale perioperatoria (1). Il loro utilizzo intraoperatorio, inoltre, è legato alla riconosciuta capacità di accrescere gli effetti degli agenti analgesici ed anestetici e di ridurre le dosi, con benefici potenziali postoperatori, quali la riduzione dei tempi di dimissione dalla recovery room, la migliore funzione respiratoria e la minor incidenza di PONV. Meno consueto è il loro impiego in preanestesia in età pediatrica, laddove tutti gli effetti predetti potrebbero associarsi alla loro importante azione sedativa, sfruttabile per far giungere in sala operatoria un paziente sedato ed allo stesso tempo collaborante (2).

Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare se la preanestesia eseguita con clonidina o con midazolam avessero uguale efficacia nell'ambito perioperatorio in bambini sottoposti ad intervento di tonsillectomia.

Materiali e metodi. Abbiamo studiato 48 pazienti [M/F 25/23; Età media 5.3 aa (range 3 - 12); Peso 22 ± 9.23 Kg; ASA 1-2] suddivisi a random in 3 gruppi di 16, rispettivamente trattati in *preanestesia*: 1) (*GR-C*) con clonidina, alla dose di $4 \text{ gamma} \cdot \text{kg}^{-1}$, fino ad un massimo di 200 gamma; 2) (*GR-CM*) con clonidina ($2 \text{ gamma} \cdot \text{kg}^{-1}$) e midazolam ($0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$); 3) (*GR-M*) con midazolam, alla dose di $0,3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; somministrati in preanestesia per via rettale in un volume di 3 ml di soluzione fisiologica circa 30 min. prima dell'inizio dell'intervento. Nessuna premedicazione ipnotica è stata data la sera prima dell'intervento. **Tecnica anestesiolgica:** *preinduzione*, 1 min prima dello starter, infusione di remifentanil a $0,5 \text{ microg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ e propofol a $3-4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, atropina $0,01 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ in bolo, betametasona $1 \text{ mg}/10 \text{ kg}$; *induzione* propofol in bolo $2,5-3,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ e mivacurium alla dose di $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, O₂ in maschera. Dopo IOT, il *mantenimento* è stato ottenuto con propofol $3-5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ e remifentanil $0,2-0,4 \text{ microg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ e ventilazione manuale con O₂/N₂O in rapporto pari al 50%. Il trattamento analgico p.o., iniziato circa 30 minuti prima dell'intervento chirurgico, non si è differenziato nei tre gruppi in esame: tachipirina $10 \text{ mg}/\text{kg}$ per via rettale. E' stato valutato lo stato di sedazione ed il livello di ansia per il distacco dai genitori mediante una scala a 4 punti (3)

Scala dello stato di sedazione		Scala del livello di ansia	
1	Allarmato / agitato	1	Combattivo
2	Vigile	2	Piangente
3	Sonnolento	3	Apprensivo
4	Addormentato	4	Calmò

Risultati. I bambini del gruppo GR-C (Clonidina $4 \text{ gamma} \cdot \text{kg}^{-1}$) hanno manifestato un livello di sedazione preoperatoria più accentuato rispetto agli altri due regimi di preanestesia, giungendo in sala operatoria sonnolenti o addormentati (Tab 1), ma soprattutto consentendo un distacco dai genitori meno difficoltoso e la buona accettazione della maschera facciale (Tab 2).

Tab. 1. Stato di sedazione all'arrivo in sala operatoria

	Allarmato	Vigile	Sonnolento	Addormentato
Gr M	5	9	2	0
Gr M/C	2	4	7	3
Gr C	0	2	9	5

Tab. 2. Livello di ansia all'arrivo in sala operatoria

	Combattivo	Piangente	Apprensivo	Calmo
Gr M	3	10	2	1
Gr M/C	3	1	5	7
Gr C	0	2	7	7

Al momento della preinduzione è stata valutata la FC che è apparsa significativamente inferiore nel gruppo GR-C, mentre tra i 3 regimi non è stata rilevata differenza rispetto ai valori pressori.

Nel corso dell'anestesia la stabilità emodinamica è stata notevole in tutti i gruppi, senza importanti episodi perioperatori di bradicardia o ipotensione.

Di notevole rilievo è stata la qualità del risveglio, apparsa soddisfacente e senza effetti collaterali in tutti i gruppi, ma con una prevalente tendenza alla tranquillità e collaborazione nei bambini del gruppo GR-C.

Conclusioni. Il nostro studio conferma come nella chirurgia pediatrica otorinolaringoiatria, in cui particolarmente intensi sono gli stimoli riflessogeni ed algogeni a carico delle prime vie aeree, la premedicazione rettale con clonidina appare molto efficace, soprattutto se raffrontata al midazolam, mentre la combinazione clonidina-midazolam si colloca in una posizione intermedia, come prevedibile. La clonidina ha infatti prodotto una notevole ansiolisi preoperatoria con bambini molto collaboranti, ottenendo inoltre un'attenuazione della risposta ipertensiva all'intubazione tracheale. La somministrazione circa 30 min prima dell'intervento appare adeguata, in quanto la farmacocinetica della via di somministrazione rettale nei bambini conferma il picco plasmatico in media a 50 min e l'emivita finale a 12,5 h (4).

Bibliografia. 1. **Taiitonem M, R. Dirvela, et al.** *Cardiovascular and metabolic response to clonidine and midazolam premedication. Eur J Anesthesiol 1997;14:190-6* 2. **M. Katsuya, N. Maekawa,** *Efficacy of oral clonidine premedication in children. Anesthesiology 1993;79:926-931* 3. **E.J. Reimer, G.S. Dunn e al.** *The effectiveness of clonidine as an analgesic in paediatric adenotonsillectomy Can J Anaesth 1998;45(12):1162-7.* 4. **P.A. Lonnquist, H.T.G. Bergendahl.** *Pharmacokinetics of clonidine after rectal administration in children. Anesthesiology, (1994);81(5):1097-1101*

UN CASO DI AVVELENAMENTO DA MANDORLE AMARE

A. Abbate, G. Cabizzosu, A. Medda, P. Melis, R. Taccori.

Serv. di Anest. e Rianim. Osp. N.S. di Bonaria, San Gavino M.le (CA)

Introduzione.

Le mandorle amare (semi del *Prunus amygdalus* var. *amara*) contengono l'amigdalina, un glicoside costituito da un disaccaride (genzibiosio: β -glucosido 6-glucosio) e da un aglicone che è la cianidrina dell'aldeide benzoica. L'amigdalina libera acido cianidrico per idrolisi sia grazie all'azione di enzimi contenuti nella pianta stessa sia durante la digestione a livello gastrico. L'assorbimento avviene prevalentemente attraverso le mucose dell'apparato digerente e l'insorgenza dei sintomi è molto rapida in caso di ingestione a stomaco vuoto o a pH molto acido. Lo ione CN^- blocca reversibilmente gli enzimi ossidativi che presiedono alla respirazione cellulare; in modo particolare esso reagisce prontamente con il ferro trivalente della citocromo ossidasi a livello dei mitocondri, bloccando quindi l'utilizzazione dell'ossigeno a livello cellulare e provocando un'anossia istotossica. Il CN^- circolante o che spontaneamente si sblocca dalla citocromo ossidasi viene trasformato dall'enzima rodanasi in tiocianato o solfocianuro. Il tiocianato viene eliminato per via renale. Gli antidoti specifici agiscono con due meccanismi: a) distacco del CN^- dalla citocromo ossidasi; b) accelerazione della conversione enzimatica del CN^- in tiocianato. Il cobalto agisce secondo il primo meccanismo competendo efficacemente per il CN^- con il Fe^{+++} dell'enzima cellulare, con formazione di composti atossici che vengono eliminati direttamente per via renale. Esso viene somministrato forma di cobalto edetato, chelante per il CN^- , o di idrossicobalamina che capta il CN^- formando vit. B12. Il secondo meccanismo viene attuato mediante la somministrazione di tiosolfato, che accelera l'attività della rodanasi nel convertire il CN^- in tiocianato.

Caso clinico

Una ragazzina di undici anni gioca in campagna con altri coetanei e gareggia a chi mangia più mandorle amare. Mentre tutti gli altri per il sapore insopportabile non deglutiscono, anzi sputano le mandorle appena masticate, la ragazzina le ingoia intere o quasi, in buona quantità. Sopraggiungono tachicardia con cardiopalmo, astenia, amaurosi e perdita di coscienza. Condotta in Guardia Medica ed attivato il 118, durante il trasporto all'Ospedale di San Gavino M.le (CA) le viene somministrato Inderal $1/2$ fiala (2,5 mg). La piccola giunge in Pronto Soccorso in coma GCS 3 con midriasi areflessica e vomito. Presenta inoltre cianosi diffusa e rossore intenso ai prolabi. La ventilazione autonoma è conservata, ma insufficiente. Si procede ad intubazione rinotracheale con tubo cuffiato 6,5 ID e si posiziona sonda per gastrolusi, che dà esito a materiale alimentare ricco di residui di mandorle amare. L'EGA mostra: pH 7,099, pCO_2 59,9, pO_2 70,6, HCO_3^- att. 18,1, HCO_3^- std 14,9, BE (ecf) -11,5. In attesa di reperire il Cyanokit (idrossicobalamina 2,5 g) ed il Sodio Tiosolfato, si somministra Neocytamen 12 fiale e Bicarbonato di sodio 5% 250 ml, con risoluzione dell'acidosi in un breve arco di tempo. Sotto monitoraggio continua si mantiene il circolo e si garantisce una elevata ossigenazione polmonare. L'Rx torace mostra "una tenue e disomogenea velatura dei campi polmonari superiori e medi bilateralmente, riferibile a edema interstiziale ed alveolare con ispessimento della scissura media per sottile falda di versamento". Dopo circa 135' dall'arrivo in P.S. inizia l'infusione di Sodio Tiosolfato 7 g. Dopo pochi minuti si manifesta crisi tetaniforme, trattata con Ipnovel 10 mg e Ca Gluconato 1g. Dopo circa 40' dall'inizio dell'infusione del sodio tiosolfato la pz. è in contatto con l'ambiente e cosciente. Dopo poco sopraggiunge edema polmonare acuto con tachicardia \approx 150 bpm. La pz. viene sottoposta a IPPV meccanica con sedazione e curarizzazione. Pratica Lasix 50 mg. L'eco-cardiogramma mostra cavità cardiache non dilatate con globale riduzione della cinesi (E.F. 45 %). Nelle successive 5 ore vengono somministrati altre 38 f.le di Neocytamen e 6 g di Sodio Tiosolfato con un nuovo intercorrente episodio di EPA. Diviene quindi disponibile il Cyanokit ed inizia l'infusione continua di idrossicobalamina 200 mg/h. A 8 ore dal primo eco-CG, si evidenzia un miglioramento della funzione ventricolare sinistra con E.F. 48-50%. A 36 ore dal ricovero, visto il miglioramento del quadro radiologico polmonare, il recupero delle condizioni generali e l'assenza di deficit neurologici, la pz. viene estubata. A poco meno di 70 ore dal ricovero la pz. viene dimessa in buone condizioni di salute, con una cinetica cardiaca globale nei limiti della norma ed una risoluzione del quadro radiologico polmonare. Interessante notare i valori, nei tre gg. di ricovero, di Pseudocolinesterasi (471, 873, 2600 UI/

L), CPK (481, 349, 300 UI/L) e CPK-MB (195, 20, 9 UI/L). Il sostegno delle funzioni vitali, la gastrolisi e l'utilizzo dei farmaci antidoti sono riusciti ad aver la meglio su un raro avvelenamento potenzialmente mortale, senza sequele neurologiche e con un totale recupero delle funzioni d'organo.

Bibliografia. 1) **Bozza Marrubini**, *Intossicazioni acute – meccanismi, diagnosi e terapia*. Masson ed. 2^a ed.

EPIDURALE PRE-EMPTIVE E PROTEZIONE DALLO STRESS CHIRURGICO: DATI PRELIMINARI.

A. Rotini^o, S. Murru^o, S. Grassellini*, G. Maccioni*, F. Murrighile*, P. Castaldi^o.

^o Servizio di Anestesia e Rianim. Osp. Marino, Cagliari. *Istituto di Anestesia e Rianim. Università di Cagliari.

L'intervento chirurgico induce nell'organismo, al pari di altri eventi traumatici, una profonda alterazione neurometabolica che coinvolge, in misura direttamente proporzionale alla sua entità, numerosi organi e apparati. Tale risposta va sotto il nome di "reazione da stress" ed è ben conosciuta per l'aspetto metabolico, essa è scatenata da stimoli di natura nervosa (afferenze dolorifiche) e umorale (interleuchine, TNF) e si traduce in una attivazione massiva dell'asse neuroendocrino ipotalamo-ipofisi-surrene, con conseguenze severe sul decorso postoperatorio.

Uno degli scopi dell'anestesia sta proprio nel limitare la reazione allo stress, permettendo un migliore output del pz anche dopo interventi fortemente invasivi.

In questo lavoro, peraltro ancora in fase iniziale, si è tentato di verificare quanto una somministrazione preoperatoria di basse dosi di anestetico locale in epidurale toracica, possa influire sulla liberazione di ormoni da stress in pz sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore.

Materiali e metodi:

Al momento attuale sono stati esaminati quattro pz da sottoporre a chirurgia di elezione. In tutti i pz l'intervento è stato eseguito in anestesia generale con sevoflurano e remifentanil in O₂ + aria, il sevoflurano è stato somministrato a 0,6 MAC, mentre il remifentanil a dosaggio variabile fra 0,25 e 0,10 mcg/kg/min. In due pz (E) tramite cateterino epidurale toracico su T₈ si sono somministrati 40 mg di levobupivacaina (6 ml 0,75%) nel preoperatorio; agli due pz (G) è stato posizionato il catetere senza pre-emptive analgesia. L'analgesia postoperatoria è stata praticata per entrambi i gruppi con identica infusione epidurale di anestetico locale e oppiaceo.

Ad ogni pz sono stati rilevati, mediante Pulsion PiCCO, i parametri emodinamici (CI, SVRI) a partire dall'induzione dell'anestesia, nelle prime due ore dell'intervento, al risveglio, 6h e 24h dopo l'intervento. Inoltre, nel preoperatorio e agli stessi intervalli dei rilievi emodinamici, sono stati prelevati campioni di sangue per le determinazioni ormonali (Prl, GH, ACTH, Cortisolo, Insulina, Adrenalina, Noradrenalina, Aldosterone), agli stessi orari si è praticato emogasanalisi e controllo della glicemia.

Abbiamo quindi cercato eventuali correlazioni fra stress, concentrazione ormonale plasmatica e alterazioni emodinamiche.

Risultati:

I risultati possono essere riassunti in due tabelle:

	ACTH	Cortisolo	Aldoster	Adrenal	N-adren	Insulina	Prolattina	GH	CI	SVRI
Preop	12,90	157,02	20,25	20	30	3,6	16,74	0,44	/	/
start	140	106,89	3,8	10	10	3,7	130,09	5	3,38	1445
1 h	81,2	213,63	14,03	10	10	2,2	124,6	27,1	2,65	1577
2 h	95,4	224,42	20,4	10	10	5,4	113,34	15,7	3,02	1401
6 h	114	240,6	26,5	10	10	8,3	41,19	14,99	3,60	1497
24 h	< 10	220	10,58	10	60	23,5	4,1	14	5,58	1606

Tab. II risultati di due pz con epidurale preemptive, conc ormonale e parametri emodinamici (valori medi)

	ACTH	Cortisolo	Aldoster	Adrenal	N-adren	Insulina	Prolattina	GH	CI	SVRI
Preop	25,5	88,36	29,85	10	20	9,2	15,94	3,8	/	/
start	28,9	102	28,53	10	10	2,8	127,48	0,4	2,2	3054
1 h	15,4	46,4	40,78	10	10	< 2	125,59	0,63	1,7	2951
2 h	27,01	89,02	43,78	10	10	< 2	87,6	4,9	2,07	2746
6 h	754	155,34	52,03	20	130	6,7	41,62	6,9	3,07	2584
24 h	122	325,13	35,6	150	230	19,6	8,33	17,2	3,79	2085

Il dosaggio di remifentanil richiesto dai pz è stato adattato caso per caso al fine di conservare una pressione arteriosa media di circa 90 mmHg e una frequenza cardiaca non inferiore a 60. I pz E hanno richiesto mediamente 10 mcg/kg/min contro i 20 mcg/kg/min necessari nei pz G.

Discussione e Conclusioni

Il nostro campione è attualmente troppo esiguo per poter trarre un valido giudizio sulle due metodiche di trattamento. Si nota comunque che alcuni ormoni dello stress quali cortisolo e aldosterone si attestano su valori mediamente più elevati fra i pz G, mentre altri quali GH e Prolattina presentano un dosaggio assolutamente analogo, l'Insulina ha valori estremamente bassi durante l'intervento, mentre aumenta in entrambi i casi nel postoperatorio, verosimilmente in risposta ad un incremento della glicemia. Infine ACTH e catecolamine presentano dosaggi intraoperatori assolutamente modesti nella globalità dei pz, presentando invece, nel postoperatorio e nei pz G, dei picchi di concentrazione notevoli.

Altri dati rilevanti sono rappresentati dal CI e dal SVRI, che presentano valori, soprattutto intraoperatori, più favorevoli nei pz E.

Pur non essendo scientificamente corretto, si potrebbero trarre delle ipotesi:

1. Entrambe le metodiche garantiscono una adeguata copertura dallo stress durante l'intervento chirurgico, mentre nel postoperatorio la copertura offerta dalla epidurale preemptive limita ulteriormente l'attivazione dell'asse ipofisurrene.
2. L'innalzamento di GH e Prolattina non sembra influenzata dal blocco delle afferenze dolorifiche esercitata dall'epidurale, la risposta in questo caso potrebbe essere prevalentemente legata a stimoli umorali provenienti dal campo chirurgico, che non vengono adeguatamente limitati nelle nostre procedure.
3. Ad eccezione di ACTH e Cortisolo nei pz G, che hanno presentato notevoli picchi postoperatori, nessun dosaggio ormonale ha superato i valori normali.
4. I parametri emodinamici hanno presentato maggiore stabilità intraoperatoria nei pz E, con valori notevolmente migliori di quelli dei pz G. In questi ultimi la maggiore innalzazione postoperatoria di catecolamine ha ripristinato un circolo adeguato.

Prima di concludere per la superiorità di un metodo rispetto all'altro sono sicuramente necessarie ulteriori verifiche.

Bibliografia. 1. Kouraklis G, Glinavou A. et al.: *Epidural analgesia attenuates the systemic stress response to upper abdominal surgery: a randomized trial. Int Surg 2000 Oct-Dec; 85(4):353-7.* 2. Kapral S, Gollmann G. et al.: *The effects of thoracic epidural anesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. Anesth Analg. 1999 Feb; 88(2):402-6.* 3. Kilickan L, Toker K.: *The effects of preemptive intravenous versus preemptive epidural morphine on postoperative analgesia and surgical stress response after orthopaedic procedures. Minerva Anesthesiol. 2000 Sep; 66(9):649-55.* 4. Katz J, Kavanagh BP, et al.: *Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. Anesthesiology. 1991 Sep; 77(3):439-46.*

STRATEGIA TERAPEUTICA ADOTTATA IN TESTIMONE DI GEOVA ANEMICA CANDIDATA AD INTERVENTO CHIRURGICO

G.M. Pisanu, F. Cossu, S. Farci, *A. Pedemonte, **S. Licheri.

*Servizio Anestesia, P.O. San Giovanni di Dio * Servizio Anestesia e Rianimazione, P.O. Marino ** Istituto I° Patologia Chirurgica, Università degli Studi - CAGLIARI*

Introduzione.

Un trattamento farmacologico corretto in un paziente affetto da grave stato anemico, candidato ad intervento chirurgico non urgente, può evitare il ricorso a trasfusione di sangue omologo e consentire l'esecuzione dell'intervento chirurgico in uno stato clinico di maggior sicurezza.

Caso clinico.

Donna di 42 aa d'età, peso corporeo 55 kg e altezza 160 cm, viene ricoverata d'urgenza nel nostro ospedale con diagnosi di "episodio lipotimico per stato anemico grave in paziente affetta da prolasso muco-emorroidario di IV grado". Da circa 2 aa la paziente presenta sanguinamento durante le evacuazioni, talora in quantità abbondante, mentre da circa 20 gg manifesta marcata astenia, evoluta nell'episodio lipotimico causa del ricovero. All'esplorazione rettale si palpano gavoccioli emorroidari dolenti e voluminosi ricoperti da cute integra. La colonscopia evidenzia nell'ampolla rettale la presenza di noduli emorroidari interni rosso-congesti, erosi, non sanguinanti. All'esame obiettivo generale la paziente presenta pallore cutaneo diffuso, con mucose scarsamente irrorate, PA 100/60 mmHg e FC 100/min. Gli esami ematochimici evidenziano un quadro di grave anemia: Hb 4,8 g/dl, Ht 17% GR 1850000/mm³; sideremia 11 microg/dl, Capacità Ferro Legante 467 microg/dl. La proposta di trasfusione di sangue omologo viene respinta dalla paziente per motivi religiosi (Testimone di Geova). Il controllo laboratoristico eseguito il giorno successivo mostra un ulteriore aggravamento dello stato anemico (Hb 4,2 g/dl, Ht 15% GR 1650000/mm³), sebbene in totale assenza di ulteriore perdita ematica. La paziente viene proposta per intervento in elezione, allo scopo di impedire una possibile e temuta nuova proctorragia, ma con tutti i rischi che un così grave stato anemico comporta dal punto di vista chirurgico ed anestesilogico. Considerata l'assenza di sanguinamento in atto e lo stato di stabilità emodinamica e clinica della paziente, si concorda con i chirurghi per un rinvio dell'intervento, con il contestuale inizio di una terapia di ripristino del patrimonio eritrocitario. Viene avviata pertanto terapia con gluconato ferrico (62,5 mg 2 v/die) ed eritropoietina alfa (4000 UI s.c. a giorni alterni) per migliorare la crasi ematica e rinviare l'intervento chirurgico fino al raggiungimento di valori di emoglobina di sicurezza.

Risultati.

Dopo 7 giorni di terapia lo stato anemico è apparso notevolmente migliorato (Hb 10,9 g/dl, Ht 37% GR 4010000/mm³, con sideremia 45 microg/dl, Cap. Fe Legante 330 microg/dl) e l'intervento di prolassectomia (secondo la tecnica di Longo con set PPH01) è stato eseguito in anestesia subaracnoidea senza alcuna complicanza di natura anestesilogica o chirurgica.

Conclusioni.

Grazie ad un'adeguata terapia associata con eritropoietina ricombinante e ferro [1,2], stimolante in modo efficace l'eritropoiesi (è stato ottenuto un incremento di emoglobina ed ematocrito superiore al doppio dei valori di partenza), è stato possibile soddisfare le scelte della paziente, rispettandone il credo religioso, senza esporla peraltro ai rischi potenziali che la trasfusione di sangue omologo può comportare. Inoltre, avendo espanso in modo significativo la massa eritrocitaria e consentito il graduale recupero dell'intero patrimonio ematico (elementi figurati, quote proteiche, fattori della coagulazione) che ogni grave emorragia comporta, è stato possibile garantire condizioni di sicurezza ottimali sia nel corso dell'intervento chirurgico che nell'immediato postoperatorio.

Bibliografia. 1. Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. *Erythropoietin therapy. N Engl J Med 1997;336:933-938* 2. Mercuriali F, Inghilleri G. *Iron administration to optimize the effect of r-HuEPO in the surgical settings. Erythropoiesis 1995;6: 67-76.*

VALUTAZIONE PREOPERATORIA PER I PICCOLI INTERVENTI OSTETRICO-GINECOLOGICI: PROPOSTA DI UN PERCORSO DIAGNOSTICO ED ANALISI DEI COSTI

F. Pala, R. De Fazio

U.O. di Anestesia e Rianimazione- Ospedale S. Giovanni di Dio, Asl 2 Olbia

Introduzione

Esiste da diversi anni consenso sul fatto che una gran parte degli esami preoperatori effettuati di routine nei nostri ospedali sia inutile, non fornendo più dati utili alla conoscenza di eventuali patologie di interesse anestesilogico rispetto ad una visita preoperatoria accurata, con anamnesi ed esame obiettivo ben condotti. Varie consensus conferences e linee guida delle maggiori Società Scientifiche (vedi documento della SIAARTI) invitano a diminuire il numero di esami e di procedure preoperatorie che possono essere anche nocive alla stessa salute del paziente, come per le indagini radiologiche tipo Rx torace preoperatorio, effettuate a tappeto in pazienti in buone condizioni di salute.

Nel nostro servizio da tre anni abbiamo adottato un profilo diagnostico- terapeutico per la preparazione anestesilogica dei pazienti con rischio ASA 1 e 2, che si articola nei seguenti momenti:

- richiesta di alcuni esami ematochimici minimi di routine (glicemia, PT - PTT, emocromo)
- successiva visita anestesilogica ambulatoriale
- attribuzione del rischio ASA, e se questo è 2 o meno, inserimento nelle liste operatorie senza altri accertamenti

Al fine di accertare la sicurezza e la fattibilità di una simile procedura e nel contempo valutare Costi ed eventuali risparmi, è stato condotto uno studio sulle pazienti trattate per piccoli interventi ostetrico-ginecologici.

Materiali e metodi

Sono state seguite N° 1701 pazienti giunte alla nostra valutazione per interventi di tipo ostetrico-ginecologico programmati, tipo IVG, revisioni cavità, esami cavità, isteroscopie operatorie, conizzazioni. Le pazienti venivano visitate alcuni giorni prima dell'intervento presso l'ambulatorio di anestesilogia: di routine effettuavano ambulatorialmente solo un esame della glicemia, emocromo, PT e PTT; se dopo un'accurata anamnesi ed esame obiettivo non veniva riscontrata alcuna patologia grave tale da permettere di classificare un rischio anestesilogico ASA 1 o 2, le pazienti venivano inserite in lista operatoria. L'intervento veniva effettuato in day-hospital, con ricovero al mattino e dimissione la sera salvo complicazioni.

In caso di riscontro di patologie che giustificavano l'introduzione in una classe di rischio 3 o 4 venivano prescritte le procedure diagnostiche, strumentali ed ematochimiche necessarie più eventuali consulenze.

Il costo per l'effettuazione dello screening preoperatorio è di + 20.292,93 dal momento che ogni singolo profilo di esami ematochimici costa + 11,93 e la visita anestesilogica veniva effettuata in orario di servizio.

Risultati e conclusioni

Tutte le pazienti sottoposte ad anestesia per gli interventi descritti non hanno presentato alcun problema di tipo anestesilogico né intra né postoperatorio: al riscontro in anamnesi di una patologia di tipo allergico veniva prescritta una preparazione secondo i protocolli in uso e nient'altro. Così pure per il riscontro di patologie controllate tipo ipertensione lieve in trattamento, ipertiroidismo in trattamento, ecc.

Se si compara il costo per intervento del profilo applicato in questo studio con quello presunto di una batteria di esami preoperatori completa + Rx torace ed ECO (costo stimato + 168,00), si può calcolare un risparmio per intervento di + 156,07; in totale nei tre anni di applicazione del profilo il risparmio è stato di + 265.475,07.

Se si considerano poi i ristretti tempi di ricovero, con degenze ridotte al minimo necessario, sia il confort per le pazienti sia il risparmio sul costo totale della procedura è decisamente notevole. Riteniamo comunque che il punto focale di tutto il profilo sia l'istituzione ed il buon funzionamento dell'ambulatorio di anestesilogia.

Questi risultati ci incoraggiano non solo a perseverare nella strada intrapresa, ma ad estendere le procedure descritte a tutti gli interventi di routine in pazienti con rischio ASA 1 o 2 e con età inferiore a 50 anni d'età.

Risultati:

protocollo ridotto: costo per paziente	€	11,93
protocollo completo: costo per paziente	€	168,00
Totale piccoli interventi (1999 - 2001 - 2002)	N°	1701
costo analisi laboratorio protocollo vecchio	€	285.768,00
costo analisi laboratorio protocollo nuovo	€	20.292,93
Risparmio Totale	€	265.475,37

Bibliografia. 1. Panella M., Marchisio S. e coll.: *“La costruzione, la sperimentazione e l’implementazione dei profili di assistenza: istruzioni per l’uso”*, QA, 2000 Dec, Vol. 11, N°4; 251-262 2. Tong D, Chung F, Wong D.: *“Predictive factors in global and anesthesia satisfaction in ambulatory surgery patients”*. *Anesthesiology* 1997; 87:856-64. 3. Kitchiner d., Davidson C., Bundred P.: *“Integrated care pathways: effective tools for continuous evaluation of clinical practice”*, *J. Clinic. Eval. Pract* 1996 Feb, 2 (1): 65-69

POSSIBILITA' DI IMPIEGO DEL DESFLURANE NELLA MICROCHIRURGIA ENDOLARINGEA A LASER CO₂

F. Cossu, P. Girau, A. Fanni*, R. Puxeddu**, G.M. Pisanu

*Servizio di Anestesia P.O. San Giovanni di Dio * Istituto di Anestesia e Rianimazione Università degli Studi ** Clinica ORL Università degli Studi - CAGLIARI*

Introduzione. La microlaringoscopia diretta in sospensione è una metodica endoscopica che, offrendo la possibilità di eseguire accertamenti diagnostici accurati ed interventi chirurgici con tecnica molto precisa, ha avuto negli ultimi anni un notevole sviluppo grazie anche all'impiego di laser-CO₂ [1]. Qualunque sia la tecnica anestesologica impiegata essa deve consentire rilasciamento della mandibola e del faringe, depressione della attività riflessa della laringe, immobilità delle corde vocali, facile accesso ad ogni parte della laringe, ventilazione ottimale, risveglio post-operatorio rapido con ripristino dei riflessi laringo-faringei di protezione, assenza di complicanze immediate e tardive (spasmo laringeo, accessi di tosse, nausea e vomito post-operatorio, depressione respiratoria post-operatoria) [2]. Nel tentativo di individuare la tecnica anestesologica ottimale, nel presente studio abbiamo voluto valutare vantaggi ed eventuali limiti del Desflurane in questa specificità chirurgica.

Materiali e metodi. Sono stati trattati, previo consenso informato scritto, 10 pazienti (M/F = 7/3) ASA I - II - III, di età compresa tra i 23 e 75 anni (media 63) e di peso corporeo medio di 64 Kg (range 51-86). La durata media delle procedure è stata di 22 minuti (range 9-48 minuti). *Condotta anestesologica. sedazione notturna:* Lorazepam 1 mg per OS; *preinduzione:* Fentanyl 1-2 mcg/Kg + Atropina 10 mcg/Kg; *induzione:* Propofol 1-2,5 mg/Kg + Mivacurium 0,3 mg/Kg O₂-N₂O (40/60%); *intubazione orotracheale:* (tubo per laser - CO₂ D. I. 5-6); *mantenimento:* Desflurane M.A.C. 2-2,5 + O₂/N₂O (30/70%) + Fentanyl 2-4 mcg/Kg in bolo. La ventilazione controllata meccanica in circuito aperto è stata assicurata dal ventilatore Servo C - Elema Siemens. Sono stati ripetuti boli di Fentanyl 1 - 2 mcg/Kg in rapporto alla durata dell'intervento e alla risposta clinica del paziente. Durante l'intervento chirurgico è stato somministrato betametazone 0,15 mg/Kg e Clonidina 0,75 - 1 mcg/Kg. La sospensione dell'erogazione degli anestetici (Desflurane / N₂O) è stata eseguita sempre al termine dell'intervento chirurgico, mentre è stata proseguita l'assistenza ventilatoria mediante O₂ a FiO₂=1 fino alla ripresa della ventilazione spontanea. Il monitoraggio intraoperatorio è stato quello usualmente utilizzato in tale chirurgia: F.C., P.A. non invasiva, SpO₂, ETCO₂, gas ed anestetici alogenati (Viridia Hewlett-Packard). La qualità dell'anestesia (immobilità delle corde vocali, assenza di riflessi, possibilità operative) è stata giudicata secondo la seguente scala empirica da noi usualmente adottata:

- Ottima (corde vocali ben abdotte, nessun movimento, non tosse),
- Buona (minimi movimenti delle corde vocali),
- Insufficiente (movimento delle corde vocali, tendenza alla tosse).

L'estubazione è stata eseguita, previo svuotamento gastrico, in paziente normoventilante e con presenza dei riflessi protettivi. L'intervallo in minuti, compreso tra l'interruzione dell'erogazione del Desflurane e la risposta ai comandi verbali semplici (apertura degli occhi e della bocca, protrusione della lingua, risposta con i movimenti del capo), è stato considerato "tempo di risveglio".

Risultati. L'anestesia è stata giudicata ottima in 6 pazienti, buona in 4 pazienti nei quali è stato necessario supplementare il curaro per l'eccessivo prolungarsi dell'intervento chirurgico. I parametri emodinamici (F.C. e P.A.) sono rimasti stabili durante l'esecuzione dell'intervento chirurgico ad eccezione della diminuzione dei loro valori di circa il 15% all'induzione, in conseguenza della somministrazione degli effetti emodinamici del Propofol e Fentanyl. L'estubazione è stata effettuata in media in 5 minuti (range 3-7) mentre il risveglio in media in 6 minuti (range 4-9). Non sono state segnalate complicanze postoperatorie immediate o tardive.

Conclusioni. La disponibilità attuale di un nuovo anestetico alogeno a rapida cinetica quale il Desflurane, caratterizzato da una farmacodinamica vantaggiosa, ci ha indotto al suo utilizzo in questa specialità chirurgica [3]. Infatti gli effetti depressori del Desflurane possono venire applicati in maniera vantaggiosa nella gestione anestesologica degli interventi chirurgici sulle vie aeree. Grazie alla sua bassa solubilità nel sangue e nei tessuti, il livello di anestesia può

essere modificato con rapidità e precisione. Inoltre la bassa solubilità del Desflurane si traduce in un risveglio completo e più rapido rispetto a quello raggiungibile con altri agenti inalatori potenti in commercio. I pazienti si svegliano prima, in maniera più completa ed i riflessi delle vie aeree vengono ripristinati più rapidamente. Vista la rapidità di eliminazione, piani profondi di anestesia possono essere mantenuti fino alla fine dell'intervento senza per questo prolungare il tempo di risveglio. Il Fentanyl da noi utilizzato ha ridotto la reattività delle vie aeree ed ha potenziato gli effetti del Desflurane sulla loro reattività. La Clonidina [4] oltre ad evitare il brivido postoperatorio ha potenziato gli effetti sedativo-analgesci del Fentanyl particolarmente utili in questa chirurgia. Il Mivacurium cloruro (curaro competitivo di ultima generazione a breve durata d'azione) ha facilitato il recupero rapido della trasmissione neuromuscolare senza necessità di ricorso agli anticolinergici [5]. Da ricordare infatti che la durata dell'intervento chirurgico è frequentemente breve e pertanto è auspicabile sempre l'impiego di un curaro a breve durata d'azione. Alla luce dei lusinghieri risultati ottenuti, l'anestesia inalatoria bilanciata mediante Desflurane e Fentanyl rappresenta, a nostro giudizio, una tecnica anestesiológica sicura, maneggevole e valida alternativa in una chirurgia particolarmente a rischio come quella della microchirurgia endolaringea. Si ritiene tuttavia necessario, per arrivare a conclusioni più certe, testare il Desflurane in un numero maggiore di pazienti di rischio ASA ed età variabili.

Bibliografia. 1. Puxeddu R, Argiolas F, et al. *Surgical therapy of t1 and selected cases of t2 glottic carcinoma: cordectomy, horizontal glottectomy and co₂ laser endoscopic resection. Tumori 86: 405-411, 2000.* 2. Frova G, Concoreggi C. *Anestesia per la chirurgia o.r.l. in Anestesia generale e speciale a cura di E. Romano. UTET. 1997; 515-519* 3. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EL, et al. *Kinetics of desflurane, isoflurane and halothane in humans. Anesthesiology 1991; 74: 489-498.* 4. Cossu F, Lai A, et al. *Impiego della clonidina nella chirurgia o.r.l. Minerva Anesthesiol. 1996 Vol. 62 Suppl. 2 al n°9.* 5. Atza A, Pisanu GM, et al. *Impiego del mivacurium nella mls-laser CO₂. Minerva Anesthesiol. 2001. Vol. 6 Suppl. 2 al n°9.*

RILEVANZA CLINICA DELLA TIVA IN CHIRURGIA TORACICA

F. Diana, L. Patrignani

Serv. di Anest. e Rianim. P.O. Binaghi ASL 8 – Cagliari

L'anestesia totalmente endovenosa, TIVA, è una tecnica sempre più diffusa, con benefici specifici in Chirurgia Toracica⁶. Le conoscenze sulla fisiopatologia respiratoria e i farmaci endovenosi utilizzati, permettono di controbilanciare gli effetti dell'atto chirurgico sull'emodinamica e sulla ossigenazione tissutale determinati dall'apertura del torace, dal decubito laterale e dalla ventilazione monopulmonare (OLV)¹. Normalmente in posizione eretta e in respiro spontaneo la ventilazione e la perfusione sono deputate allo scambio ottimale dei gas alveolari e arteriosi per la migliore ossigenazione tissutale. La distribuzione della ventilazione è regolata dall'influenza che la gravità esercita sulla pressione pleurica.

L'apertura del torace impone la paralisi muscolare, la ventilazione controllata e l'intubazione selettiva. A torace aperto, in anestesia e in decubito laterale, il polmone non dipendente sarà libero di espandersi e di iperventilare ma sarà scarsamente perfuso, mentre il polmone dipendente sarà meno ventilato e più perfuso. Le conseguenze della ventilazione bipulmonare (TLV), in un intervento toracico in decubito laterale e a torace aperto, saranno a carico dello scambio gassoso. La differenza alveolo-arteriosa in O₂ sarà aumentata e l'ossigenazione tissutale sarà diminuita.

Nella OLV, il polmone non dipendente, non ventilato continuerà ad essere perfuso e il suo flusso sarà flusso di shunt, cioè non partecipa agli scambi gassosi. La differenza alveolo-arteriosa in O₂ sarà notevolmente aumentata e la conseguente riduzione della PaO₂ si ripercuoterà negativamente sulla ossigenazione tissutale. La rimozione della CO₂ è assicurata dalla ventilazione del polmone inferiore. Il meccanismo attivo più importante di riduzione del flusso al polmone non dipendente è un meccanismo fisiologico che risponde con la vasocostrizione attiva nelle regioni dove esiste una ipossia alveolare: la vasocostrizione polmonare ipossica (HPV).

Gli anestetici volatili e il N₂O, inibiscono l'HPV, mentre gli anestetici endovenosi non interferiscano con questo meccanismo⁴. La riduzione della FiO₂ da 1 a 0.3 nel polmone ventilato causa lo scatenamento del fenomeno, riducendo la quantità di sangue che gli arriva dal polmone ipossico. L'ipocapnia inibisce in maniera diretta l'HPV, ma non l'ipercapnia.

Il vantaggio della TIVA in Chirurgia Toracica è legato alla ridotta reattività delle vie aeree, alla ridotta produzione di secrezioni, agli effetti sull'HPV, sulla funzione neuromuscolare. Il Propofol³, anestetico endovenoso a rapido recupero, riduce la PA⁵ e la ventilazione, questo effetto è modesto in infusione continua. Agisce sul SNC bloccando la neurotrasmissione GABAergica⁵.

All'induzione riduce la gittata cardiaca e la PA del 25-40%; in infusione riduce la pressione del 20-30% dei valori di base, ma la gittata cardiaca resta inalterata. Il Remifentanyl² è l'oppioido più recente della TIVA. È 250 volte più potente della Morfina, determina una depressione respiratoria e a boli può dare rigidità muscolare, fatto che non si verifica in infusione continua⁷. È stata pertanto applicata la TIVA nei pazienti sottoposti ad intervento di Chirurgia Toracica del nostro Ospedale.

Materiali e metodi: In uno studio aperto abbiamo voluto valutare se la TIVA ha un effetto clinico rilevante sulla riduzione di shunt intrapulmonare, con il mantenimento di adeguata SpO₂, di PA e di FC; in riferimento anche alle variazioni dei dosaggi dei farmaci. I pazienti sono stati informati e scelti in maniera random, escludendo le emergenze e le diatesi allergiche gravi.

In un totale di 32 pazienti, 27 maschi e 5 femmine, di età compresa tra 16 e 74 anni, in classe ASA I - III, sottoposti ad intervento di Chirurgia Toracica (lobectomia, pneumonectomia, bullectomia in VATS, timectomia, exeresi atipica) è stata scelta la TIVA come tecnica di anestesia.

Tutti i pazienti sono stati premedicati e.v. con Atropina 0.01 mg/kg, Bentelan 4 mg, Midazolam 1 mg, Eptadone 5 - 10 mg o Fentanyl 0.1 mg. Sono stati assicurati due accessi venosi periferici: a livello dell'avambraccio e sulla vena safena. L'infusione continua di farmaci è stata assicurata con pompa volumetrica per farmaci. La monitorizzazione prevedeva il tracciato ECG, FC, NIBP, SpO₂, ETCO₂ e la curva capnometrica. La ventilazione è stata effettuata con

ventilatore Servo Ventilator 900 D, con il quale è stata rilevata la spirometria VE, TV, RR, Paw, Paw media, Pplat, FiO_2 .

L'induzione è stata effettuata con Propofol 2 mg/kg in bolo, Cisatracurium 0.2 mg/kg in bolo e si è iniziata immediatamente l'infusione continua di Propofol 100 - 200 mcg/kg/min e Remifentanil 0.25 mcg/kg/min, Cisatracurium 0.1 mg/h. E' stato posizionato un tubo endobronchiale a doppio lume e valutata ascoltatoriamente la ventilazione in tutte le zone polmonari, in decubito supino, laterale e nelle diverse fasi della TLV e OLV, con FiO_2 al 50% in O_2 e Aria. La ventilazione è stata regolata in base al peso corporeo TV 6-8 ml/Kg e modificata in base al valore di $ETCO_2$. Una PEEP di 5 cm H_2O è stata sempre applicata al polmone dipendente; una ventilazione apneica al polmone non dipendente è stata utilizzata quando la SpO_2 era al di sotto del 92%. Sono stati analizzati i valori medi e la deviazione standard di PAS, PAD, FC, SpO_2 , dose media di Propofol e Remifentanil.

Risultati: Nessun paziente ha richiesto colloidali o cristalloidi, e i liquidi infusi non hanno mai superato i 1500 ml di Ringer Lattato. In un solo paziente è stato necessario applicare la ventilazione apneica in O_2 al polmone non dipendente per desaturazione inferiore al 90%.

I valori medi rilevati di PA e FC sono diminuiti rispetto al valore di base del 20 - 30% ma sono rimasti costanti sia durante TLV che OLV. In alcuni pazienti si è rilevato una $FC < 50$ bpm, non rispondente all'Atropina ma sensibile alle variazioni di infusione sia di Propofol che di Remifentanil. I pazienti hanno avuto tempi di risveglio tra 15 e 25 minuti dall'interruzione dell'infusione dei farmaci, con tempi di recupero della coscienza e risposte appropriate molto rapidi.

Discussione: Il Gold Standard nell'anestesia toracica è il mantenimento di una adeguata ossigenazione tissutale, segno di uno shunt transpolmonare intraoperatorio ridotto. Le alterazioni fisiopatologiche cardiopolmonari legata all'intervento chirurgico possono oggi essere controbilanciate dall'uso di farmaci, come il Propofol, che non interferiscono con l'HPV.

Il riscontro interessante dell'anestesia endovenosa in chirurgia toracica è stata la stabilità cardiovascolare, durante tutta la fase di TLV ed OLV con una flessione del 27 % del valore di base della PA, in accordo con tutti i lavori pubblicati sul Propofol. Ancora più interessante per la sicurezza e l'omeostasi generale del paziente toracico è stata il mantenimento di $SpO_2 > 94$ % in TLV e OLV. L'associazione Propofol - Remifentanil è di recente acquisizione nella pratica clinica e sicuramente molto limitate sono le esperienze in Chirurgia Toracica. Resta da chiarire la fisiopatologia cardiopolmonare correlata ai dati clinici che la TIVA dimostra essere favorevoli in Chirurgia Toracica: per questo sarebbe interessante che altre esperienze multicentriche si confrontassero.

Bibliografia. 1. Benumof J.L., *Anesthesia For Thoracic Surgery, Saunders 1995* 2. De Vivo P., Mastronardi P., *Tiva - Anestesia Totalmente Endovenosa. I principi e la pratica clinica, Madeia 2001.* 3. Doenicke A.W, Roizen M.F., et al. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol in a New Solvent, Anesth Analg. 1997, 85: 1399-1403.* 4. Kellow N.H., Scott A.D., et al. *Comparison of the effects of propofol and isofluranae anaesthesia on right ventricular function and shunt fraction during thoracic surgery, Br. J. Anaesth. 1995, 75 (5): 578-582.* 5. Lindgren L., *Anaesthetic activity and side effects of propofol. Curr. Op. Anesth. 1994, 7(4): 321-325.* 6. Padfield N. L., *Total Intravenous Anaesthesia, Butterworth-Heinemann 2000.* 7. Vuyk J., Mertens M.J., et al., *Propofol Anesthesia and Rational Opioid Selection, Anesthesiology 1997, 87 (6): 1549-1562.*

TRATTAMENTO DI UN RARO CASO DI ENCEFALOPATIA DA INTOSSICAZIONE ACUTA DA ALLUMINIO IN UN SOGGETTO NON PROFESSIONALMENTE ESPOSTO

G. Liperi, D. Vidili, S. Lintas, M. Manca, P. Muroi, G. Profili

U.O. Anestesia e Rianimazione Ospedale Civile Sassari

Premesse: l'alluminio è un metallo largamente utilizzato in complessamento con altri metalli per ottenere leghe leggere ma di notevole resistenza che vengono utilizzate per utensili domestici, mezzi di trasporto, nelle industrie edile, tessile e farmaceutica, nonché come materiale da imballaggio. La gran parte delle evidenze nosologiche legate a tale metallo riguarda individui professionalmente esposti. I quadri clinici descritti in tali soggetti interessano l'apparato respiratorio ed il sistema nervoso centrale. Peraltro, è stato descritto un ruolo dell'alluminio nella genesi di patologie neurologiche non legate all'ambiente di lavoro, in particolare nell'encefalopatia dialitica, nella malattia di Alzheimer, nella sclerosi laterale amiotrofica ed in encefalopatie post-chirurgiche conseguenti all'utilizzo di biomateriale contenente alluminio. Le attività tossiche dell'alluminio a livello cellulare risultano particolarmente complesse. Esse possono includere effetti tossici in sede nucleare, citoplasmatica o citoscheletrica come pure riflessi negativi sulla membrana citoplasmatica o sugli enzimi ad essa legati ed infine interferenze sulla neurotrasmissione.

Caso Clinico: Paziente maschio, di anni 36, professionalmente non esposto ad alluminio; nel 1992 intervento di laminectomia L4-L5 per ernia del disco e nel 2001 artrodesi intersomatica L4-L5 con viti e barre con lega mista di titanio e alluminio. In seguito a quest'ultimo intervento il paziente lamenta mioclonie agli arti inferiori e viene ricoverato presso la clinica Neurologica dell'Università di Sassari. Il paziente viene sottoposto a Tc cranio, RMN, EMG che non conducono ad alcuna diagnosi specifica pur evidenziandosi un aggravamento della sintomatologia neurologica con comparsa di dislalia, disartria, e crisi comiziali. Determinazioni della concentrazioni di alluminio nel sangue, nel liquor e nelle urine rivelano valori abnormemente alti (1400 mg / 100 ml nel sangue, 800 mg/100 ml nel liquor e 400 mg/l nelle urine) per cui viene ipotizzata una correlazione tra i mezzi di sintesi contenenti titanio ed alluminio ed i sintomi neurologici e si pone diagnosi di "intossicazione acuta da alluminio". Si decide quindi di procedere alla rimozione chirurgica delle viti e delle placche. Dopo l'intervento, perdurando le crisi comiziali, anzi divenute subentranti e per essere sottoposto ad una adeguata terapia depurativa il paziente viene trasferito presso il nostro reparto. Si rende necessario la somministrazione di TPS endovena in dosi crescenti, sino a 4 g/die, per ottenere la soppressione delle crisi comiziali e degli spikes epilettogeni all'EEG. Tali dosaggi di TPS hanno reso necessaria l'intubazione tracheale con ventilazione meccanica. Nel contempo viene da noi impostata, in accordo col centro antiveneni del Niguarda di Milano e col servizio di emodialisi del nostro nosocomio la seguente terapia depurativa:

- 1) Desferrioxamina alla dose di 5 mg/kg/h in infusione continua con lo scopo di mobilizzare l'alluminio fissato nei tessuti, infatti si è riscontrato a livello ematico un incremento dei valori di Alluminio del 58%.
- 2) Trattamento emodialitico giornaliero con l'utilizzo di filtri a membrane sintetiche.

La risposta terapeutica viene valutata oltre che dal punto di vista clinico anche attraverso il controllo della concentrazione dell'alluminio nelle urine e nel siero sia prima che dopo la somministrazione del chelante e dopo la seduta di emodiafiltrazione. In 6° giornata contemporaneamente alla notevole riduzione dei valori di AL nel sangue pari a 34 mg/100 ml ed a 60 mg/l, viene sospesa la sedazione con tiobarbiturici senza rilevare la ricomparsa di crisi comiziali né di spikes epilettogeni all'EEG, per cui viene estubato e successivamente trasferito in Clinica Neurologica.

Conclusioni: Si evidenzia l'ottimale risposta terapeutica dell'associazione della terapia chelante e dialitica. E' doveroso sottolineare che il caso è stato definito eccezionale dal centro antiveneni del Niguarda di Milano, sia per la modalità d'intossicazione e per la gravità del quadro clinico da essa derivato. Sono comunque tuttora in corso i doverosi accertamenti riguardanti le caratteristiche della lega utilizzata per eseguire l'artrodesi ed eventuali situazioni predisponenti.

Bibliografia. 1. W. Giberti, P. Abetti, et al.: *L'Alluminio - Rassegna di aggiornamento della letteratura*, Società Ed. Universo-1999. 2. P. Hantson, Mahieu, et al.: *Fatal Encephalopathy after of neurosurgery procedure with aluminium containing biomaterial*, *Clinical Toxicology* 1995-33(6)-645/648. 3. McDermott jr, A Smika, et al. : *Brain Alluminium in aging and Alzheimer disease*, *Neurology* 1979-28-809 4. KG Ljungren, V Lidums, et al.: *Blood and urine concentrations of aluminium among workers exposed to aluminium flakes*, *British Journal Ind. M ed.* 1991;48:106-109.

CEC E IPERTENSIONE: CONTROLLO FARMACOLOGICO CON FENOLDOPAM A DOSAGGI ELEVATI

G. Padua, G. Canestrelli, G. Pala, D. Sechi, MC. Spanu.

Unità Operativa di Cardioanestesia e Terapia Intensiva, Osp. Civile "SS Annunziata" - SASSARI

Obiettivo

Controllo della pressione arteriosa su 20 pazienti durante il periodo di CEC con il fenoldopam, agonista selettivo dei recettori DA1, impiegato a dosaggi elevati rispetto ai ranges consigliati.

Introduzione

Il fenoldopam è un agonista selettivo dei recettori DA1, è privo di attività sui recettori DA2 e su quelli adrenergici. Non attraversa la barriera ematoencefalica e quindi è privo di effetti a livello di SNC. La stimolazione dei recettori DA1 produce una vasodilatazione per via diretta. Aumenta il flusso transmurale nel tessuto miocardico normale e in quello dell'area accanto alla zona ischemica. Il fenoldopam inoltre preserva la funzione renale (già a bassi dosaggi: 0,03 mcg/Kg/min), aumenta il tasso di escrezione urinaria e la clearance della creatinina, ha un'azione antiipertensiva promuovendo l'escrezione urinaria di sodio (0,1-0,3mcg/Kg/min).

Le caratteristiche di questa importante molecola ci hanno spinto al suo utilizzo su pz. ipertesi e con livelli sierici di creatinina moderatamente elevati, sottoposti a CEC durante interventi di rivascolarizzazione miocardica in elezione.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati 20 paz. (4 di sesso femminile e 16 di sesso maschile), di età compresa tra i 54 e i 65 anni, Euroscore 2 - 3 (rischio medio) da sottoporre a intervento di rivascolarizzazione miocardica.

Tutti presentavano da almeno 4 anni ipertensione arteriosa sistemica (PAS > 160 - PAD > 100 mmHg), controllata da farmaci del tipo ACE inibitori associati o meno a un diuretico dell'ansa; tutti avevano una creatininemia preintervento maggiore o uguale a 1.4- 2.1 mg/dl e storia di diabete.

Il paz. è stato sottoposto a monitoraggio ecografico ed emodinamico invasivo. L'induzione e l'anestesia generale sono stati eseguiti secondo la sequenza classica: fentanyl 20 mcg/kg, pancuronio 0,15 mg/kg, pentothal 5 mg/kg, + propofol 2% in infusione continua nel mantenimento.

La pompa cuore polmone impiegata è del tipo roller della Stockert con ossigenatore a fibre cave della Ditta Jostra. Il priming di 2000 ml è composto da: Ringer Lattato 1500 ml + emagel 500 ml + albumina umana al 20% 100 ml + eparina (5000U/ml) 0,8 ml/l.

La cardioplegia effettuata è la ematica calda con temperature che oscillano tra i 36 e i 37°C; i tempi di clampaggio aortico sono stati in media sui 50 min. I flussi di sangue sono stati mantenuti con rapporto di 2,4 l/mq con pressioni in pompa di 60-80 mmHg e l'ematocrito tra il 22 e 25%.

Il fenoldopam è stato posto in infusione continua nel periodo pre-CEC ai dosaggi consigliati in tutti i pz che presentavano alterazione dei parametri pressori, renali e glicemici almeno 20 minuti prima dell'ingresso in CEC.

Osservazioni

Durante il periodo di by-pass cardiopolmonare, e più esattamente dal momento del clampaggio aortico fino al suo declampaggio, in almeno 16 pazienti si è osservato un innalzamento della Pressione Arteriosa che oltrepassava i 100 mmHg. Tale innalzamento non era controllabile dall'infusione di fenoldopam a dosaggio descritto, nonostante l'infusione fosse stata avviata già 20 min. prima dell'entrata in CEC. Negli altri 4 pazienti si è ottenuta invece una buona risposta.

Incrementando ulteriormente di due-tre decimi fino al raddoppio della dose consigliata, si raggiungevano gli obiettivi desiderati, riconducendo il livello pressorio a valori di 65-70 mmHg (vedi grafico).

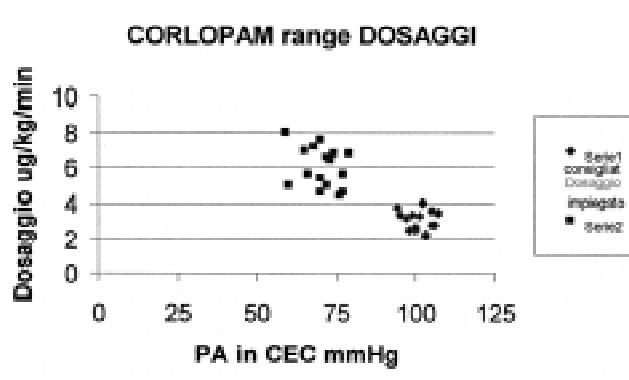
Questo livello di pressione arteriosa si manteneva abbastanza costante durante tutta la CEC, esclusi i decrementi momentanei dovuti all'infusione della cardioplegia potassica.

Il fenoldopam veniva ridotto a 0,03 mcg/Kg/min cinque minuti prima del declampaggio per ottenere unicamente

l'effetto protettivo renale, aggiustando tale dosaggio solo per l'effetto ipotensivo.

Conclusioni

L'impiego del fenoldopam a dosaggi raddoppiati durante la CEC non sembra aver comportato effetti sfavorevoli clinicamente evidenziabili. La diuresi è rimasta sempre valida in tutti i nostri pz (flusso medio di 7-8 ml/kg/h) ; il cuore ha ripreso la sua attività regolarmente e senza supporto inotropico. La creatininemia di fine intervento è sempre risultata sovrapponibile o appena inferiore rispetto a quella di partenza.



Bibliografia 1. Hill AJ, Feneck RO, Walesby RK. *Confronto fra fenoldopam e nitroprussiato nel controllo della pressione dopo chirurgia coronarica. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1993 ; 7: 279-284. 2. Halpenny M, Lakshmi S, et al. *The effect of fenoldopam on coronary conduit blood flow following coronary artery bypass grafting. Hypertension* 1997; 30: 725-726. 3. Garwood S, Davis E, Hines RL. *Fenoldopam: an effective renal preservation agent in cardiac surgery? Ann Intern Med* 1998; 128: 194. 4. Garwood S, Hines R. *Protezione renale peri-operatoria: il fenoldopam. Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 1998 ; 17: 308-318.

VALUTAZIONE EMODINAMICA CON TRUCCOMS. ORIGINALE SISTEMA DI MONITORAGGIO DELLA GITTATA CARDIACA IN CONTINUO. CONFRONTO CON LE METODICHE ABITUALI

G. Padua, G. Canestrelli, G. Pala, D. Sechi, M.C. Spanu.

Unità Operativa di Cardioanestesia e Terapia Intensiva. Ospedale Civile "SS. Annunziata"- Sassari

Obiettivo

Lo scopo di questo studio è verificare l'affidabilità, la correlazione e la prontezza del sistema TruCCOMS (True Continuous Cardiac Output Monitoring System) e raffrontarlo con le altre metodiche a disposizione nella pratica clinica per la determinazione della gittata cardiaca in continuo (CCO).

Introduzione

Il TruCCOMS è un sistema per la misurazione della CCO, utilizzato da due anni nella nostra attività clinica, innovativo grazie ad una intuitiva applicazione del principio del trasferimento del calore. Il catetere (truCATH) di cui si serve è simile al catetere di Swan-Ganz per l'art. polmonare, in PVC, lungo 110 cm, diametro 7F, con due lumi distale e prossimale.

Questo sistema utilizza l'energia termica (calore), prodotta dalla bobina termica posta sul catetere. Due termistori dedicati alla misurazione della T (Temperatura) differenziale sono siti a distanze predeterminate dall'estremità del catetere. Mantenendo una T fissa differenziale di 2°C tra sangue e area per il trasferimento del calore, il calore necessario risulta direttamente proporzionale al flusso in base alla formula termodinamica relativa al trasferimento di calore in un sistema turbolento.

Materiali e metodi

In Sala Operatoria sono stati effettuati sui pz., in sequenza prestabilita, i vari monitoraggi (elettrocardiografico, PiCCO-System, TruCath in arteria polmonare e ecocardiografia con sonda transesofagea in posizione transgastrica, short axis, transpapillare) subito dopo l'induzione e la programmazione dell'anestesia generale secondo gli schemi classici in uso presso la nostra Unità.

Sono stati arruolati 16 pz di età compresa fra 50 e 60 anni, con F.E. $\geq 50\%$, Euroscore fra 1 e 2, tutti da sottoporre a rivascolarizzazione miocardica in circolazione extracorporea (CEC). Le misurazioni della CO sono state effettuate nel perioperatorio in pre-CEC, post-CEC e in UTI con le varie metodiche a confronto per valutare la concordanza dei dati.

Inoltre cinque dei nostri pz che arrivarono in UTI con PCWP ≤ 8 mmHg, furono riempiti in tempo breve con cristalloidi e colloidi preriscaldati fino ad una PCWP ≥ 12 mmHg per migliorare il preload ma con l'intento di saggiare la prontezza di risposta dei vari sistemi all'evoluzione delle variazioni emodinamiche.

Risultati

L'analisi statistica della regressione lineare ha mostrato un'ottima correlazione tra truCCOMS e gli altri sistemi ed in particolare con AvTDCO (metodo della termodiluizione tradizionale e considerato in letteratura "gold-standard"). Anche l'analisi statistica condotta con il bias secondo BLAND e ALTMAN avvalorava l'accuratezza dei dati ottenuti dal truCCOMS rispetto agli altri sistemi impiegati, come evidenziano i grafici.

Discussione e conclusioni

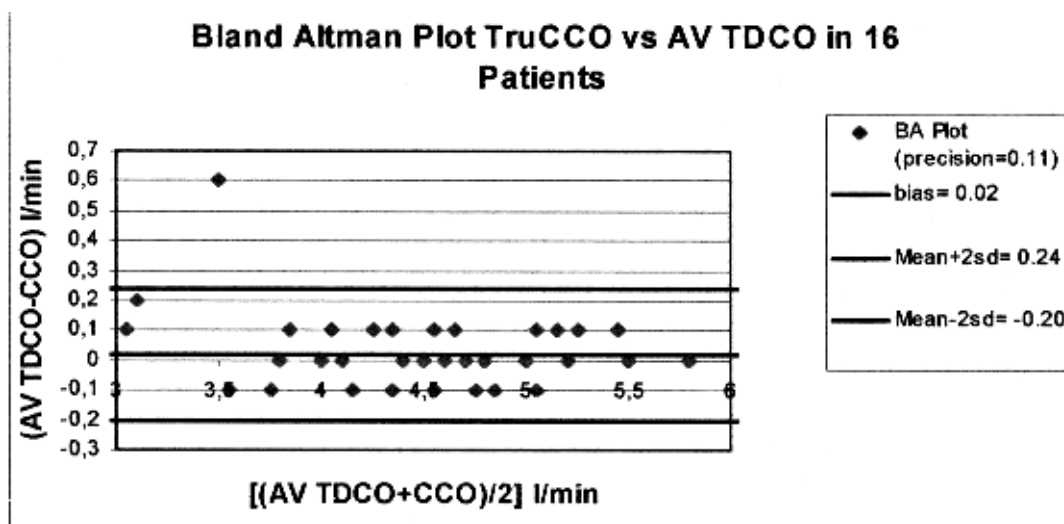
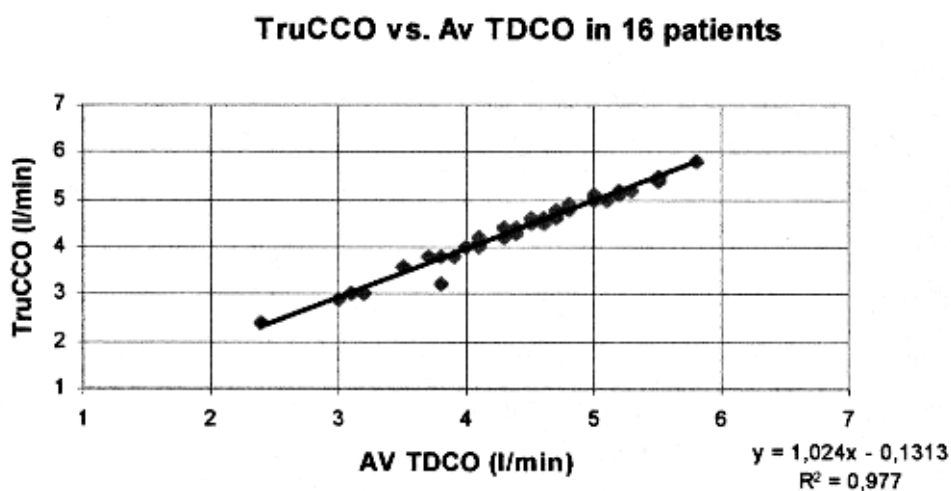
L'indagine, pur condotta con sistemi e metodiche basate su principi differenti, non trascura tutti i fattori di disturbo che inficiano le varie rilevazioni.

Sulla base dei dati analizzati emerge chiaramente la validità ed in particolare la prontezza di rilevamento di essi con il sistema truCCOMS, relativamente ai cambiamenti emodinamici.

Inoltre la stessa analisi statistica, presentata nel nostro studio, dimostra l'attendibilità e la concordanza dei dati rilevati col sistema truCCOMS, rispetto agli stessi ottenuti con gli altri sistemi a confronto.

Tale sistema si esalta non solo per la sua originalità ma soprattutto per la praticità, accuratezza e semplicità d'uso, che

consente una gestione in sicurezza anche da personale non particolarmente specializzato.



Bibliografia. 1. Buchbinder N, Ganz W. *Haemodynamic monitoring invasive techniques. Anesthesiology* 1976; 5(2):146-155. 2. Rodig G, Prasser C, et al. *Continuous cardiac output measurements: Pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. BJA* 1999; 82-4:525-530. 3. Kaplan JA: *Cardiac Anaesthesia 4 Ed. Saunders Company* 1999. 4. Bland JM, Altman DG: *Statistical for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet* 1986, 1:307-10.

INDICE

Simposio di cure palliative

Il controllo dei sintomi	Pag. 78
Il dolore da neoplasia: controllo farmacologico	Pag. 84
Lo psicologo a domicilio. Le dinamiche familiari	Pag. 86
Controversie etico-giuridiche nelle cure palliative	Pag. 88

Controversie in Anestesia Generale

TIVA, Closed Loop Anesthesia	Pag. 95
Desflurane and general anesthesia: advantages, inconveniences, technique of administration	Pag. 99

La sepsi: novità e terapie

Approccio clinico-terapeutico alla sepsi	Pag. 103
Il ruolo della depurazione extracorporea nel trattamento dei pazienti settici	Pag. 105
Lo studio della proteina C attivata durante la terapia con ATIII	Pag. 107
La proteina C attivata	Pag. 108
Fluconazolo ad alte dosi in Rianimazione/Terapia Intensiva	Pag. 111
Le infezioni fungine in Rianimazione	Pag. 120

Luci ed ombre sulle misurazioni del Profilo Emodinamico con l'Eco Doppler Esofageo

Continuous and non invasive hemodynamic profile monitoring including aortic blood flow, systolic time intervals, aortic blood acceleration and $P_{et}CO_2$ measurements	Pag. 121
--	----------

COMUNICAZIONI

Anestesia combinata per interventi proctologici in Day-Surgery	Pag. 131
Confronto fra infusione epidurale di Ropivacaina-Morfina e di Ropivacaina-Sufentanil nel dolore ortopedico	Pag. 135
Efficacia della clonidina nella preanestesia pediatrica in ORL	Pag. 137
Un caso di avvelenamento da mandorle amare	Pag. 136
Epidurale pre-emptive e protezione dallo stress chirurgico: dati preliminari	Pag. 141
Strategia terapeutica adottata in testimone di Geova anemica candidata ad intervento chirurgico	Pag. 143
Valutazione preoperatoria per i piccoli interventi ostetrico-ginecologici: proposta di un percorso diagnostico ed analisi dei costi	Pag. 144
Possibilità di impiego del Desflurane nella microchirurgia endolaringea a laser CO_2	Pag. 146
Rilevanza clinica della TIVA in chirurgia toracica	Pag. 148
Trattamento di un raro caso di encefalopatia da intossicazione acuta da alluminio in un soggetto non professionalmente esposto	Pag. 150
CEC e ipertensione: controllo farmacologico con Fenoldopam a dosaggi elevati	Pag. 151
Valutazione emodinamica con TRUCCOMS. Originale sistema di monitoraggio della gittata cardiaca in continuo. Confronto con le metodiche abituali	Pag. 153

INDICE ALFABETICO DEGLI AUTORI

Abbate A.,	Pag. 139	Melis P.,	Pag. 139
Atzeni D.,	Pag. 131	Mercuriali I.,	Pag. 69
Astuto M.,	Pag. 31	Mercuriali F.,	Pag. 43 - 51 - 62
Bajorek m.,	Pag. 38	Messeri A.,	Pag. 31
Biffoni F.,	Pag. 71	Morrone L.,	Pag. 107
Businco E.,	Pag. 131	Muchada R.,	Pag. 98 - 121
Cabizzosu G.,	Pag. 139	Murgia A.,	Pag. 19
Calimici R.,	Pag. 107	Muroni P.,	Pag. 150
Canestrelli G.,	Pag. 151 - 153	Murrighile F.,	Pag. 141
Carta G.,	Pag. 132	Murru G.,	Pag. 137
Castaldi P.,	Pag. 13 - 135 - 141	Murru S.,	Pag. 141
Ceraso A.,	Pag. 107	Padua G.,	Pag. 34 - 151 - 153
Cianfoni A.,	Pag. 107	Pala F.,	Pag. 78 - 144
Cossu F.,	Pag. 143 - 146	Pala G.,	Pag. 151 - 153
De Bellis P.,	Pag. 111	Patrignani L.,	Pag. 148
De Berardinis G.M.,	Pag. 15	Pedemonte A.,	Pag. 137 - 143
De Fazio R.,	Pag. 143	Pengue L.,	Pag. 15
Demurtas R.,	Pag. 10	Pennisi M.A.,	Pag. 15
Denotti E.,	Pag. 130	Pintus S.,	Pag. 33
Diana F.,	Pag. 147	Pisano R.,	Pag. 84
Falchi S.,	Pag. 41 - 56	Pisanu G.M.,	Pag. 137 - 143 - 146
Fanni A.,	Pag. 146	Pettinao P.,	Pag. 108
Farci S.,	Pag. 143	Poddighe A.,	Pag. 133 - 135
Fiaccadori E.,	Pag. 36	Profili G.,	Pag. 150
Forfori F.,	Pag. 95	Puxeddu R.,	Pag. 146
Girau P.,	Pag. 146	Rossi M.,	Pag. 107
Giunta F.,	Pag. 95	Rotini A.,	Pag. 133 - 135 - 141
Grassellini S.,	Pag. 141	Ruiu G.,	Pag. 137
Gregoretto C.,	Pag. 9	Salis S.,	Pag. 78
Grossi P.,	Pag. 104	Salvi A.,	Pag. 107
Inghilleri G.B.,	Pag. 43 - 51 - 62	Santoleri L.,	Pag. 43 - 62
Ledda D.,	Pag. 133 - 135	Sarteschi L.M.,	Pag. 66
Lenza R.,	Pag. 133 - 135	Sechi D.,	Pag. 151 - 153
Licheri S.,	Pag. 143	Seu S.,	Pag. 86
Lintas S.,	Pag. 150	Sollai T.,	Pag. 88
LiPeri G.,	Pag. 150	Spanu M.C.,	Pag. 151 - 153
Loche S.,	Pag. 135	Speziale R.,	Pag. 76
Maccioni G.,	Pag. 141	Susini G.,	Pag. 105
Madeddu P.,	Pag. 135	Taccori R.,	Pag. 139
Manca M.,	Pag. 150	Venditti M.,	Pag. 120
Mancosu S.,	Pag. 131	Viale P.,	Pag. 103
Mandras M.G.,	Pag. 78	Vidili D.,	Pag. 150
Marraro G.,	Pag. 22	Volpe I.R.,	Pag. 107
Medda A.,	Pag. 139	Zadra N.,	Pag. 25 - 31

STAMPATO A CAGLIARI
NEL MESE DI OTTOBRE 2002
DALLA TIPOGRAFIA MANIS

Nota degli Autori:

Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, gli Autori non saranno tenuti responsabili per ogni eventuale utilizzo della stessa, nonchè di eventuali errori, omissioni o inesattezze.

INDICE

Introduzione agli atti	Pag. 5
RELAZIONI	
<i>La ventilazione meccanica non invasiva</i>	
Ventilazione non invasiva: l'importanza della interfaccia e del ventilatore	Pag. 9
Ventilatori nella NIMV	Pag. 13
Uso del casco nella ventilazione meccanica non invasiva	Pag. 15
Ventilazione non invasiva nella riacutizzazione della malattia COPD	Pag. 19
<i>Anestesia loco-regionale e terapia del dolore in età pediatrica</i>	
Anestesia loco-regionale e terapia del dolore in età pediatrica	Pag. 22
Anestesia loco-regionale nel bambino	Pag. 25
Metodologie di trattamento del dolore acuto e cronico non oncologico	Pag. 31
<i>Le terapie veno-venose continue nel trattamento del paziente critico</i>	
Le continuous renal replacement therapies (CRRT) nella IRA	Pag. 33
Indicazioni al trattamento emodepurativo continuo in Terapia Intensiva/Rianimazione	Pag. 34
Anticoagulanti per le metodiche di depurazione extrarenale	Pag. 36
<i>Razionalizzazione della pratica trasfusionale in chirurgia</i>	
Indicazioni alla trasfusione di sangue, GRC, Trasluzione Trigger intra e post operatorio, uso del plasma	Pag. 38
Utilizzo dei sostituti plasmatici, uso dell'albumina, plasma expander	Pag. 41
Effetti collaterali dell'emotrasfusione	Pag. 43
Definizione del fabbisogno trasfusionale in chirurgia, approccio matematico (algoritmo trasfusionale), diagnosi e trattamento anemia preintervento	Pag. 51
Strategie anestesologiche ed emodiluizione isovolemica perioperatoria	Pag. 56
Impiego della colla di fibrina autologa o allogenica, recupero ematico intra e postoperatorio	Pag. 57
Predeposito di sangue autologo ed eritropoietina	Pag. 62
Il punto di vista del testimone di Geova	Pag. 66
Il paziente che dissente al trattamento trasfusionale: aspetti legislativi	Pag. 69
Medicina trasfusionale; aspetti medico-legali	Pag. 71
Strumenti motivazionali alla donazione di sangue	Pag. 76

INDICE ALFABETICO DEGLI AUTORI

Abbate A.,	Pag. 139	Melis P.,	Pag. 139
Atzeni D.,	Pag. 131	Mercuriali I.,	Pag. 69
Astuto M.,	Pag. 31	Mercuriali F.,	Pag. 43 - 51 - 62
Bajorek m.,	Pag. 38	Messeri A.,	Pag. 31
Biffoni F.,	Pag. 71	Morrone L.,	Pag. 107
Businco E.,	Pag. 131	Muchada R.,	Pag. 98 - 121
Cabizzosu G.,	Pag. 139	Murgia A.,	Pag. 19
Calimici R.,	Pag. 107	Muroni P.,	Pag. 150
Canestrelli G.,	Pag. 151 - 153	Murrighile F.,	Pag. 141
Carta G.,	Pag. 132	Murru G.,	Pag. 137
Castaldi P.,	Pag. 13 - 135 - 141	Murru S.,	Pag. 141
Ceraso A.,	Pag. 107	Padua G.,	Pag. 34 - 151 - 153
Cianfoni A.,	Pag. 107	Pala F.,	Pag. 78 - 144
Cossu F.,	Pag. 143 - 146	Pala G.,	Pag. 151 - 153
De Bellis P.,	Pag. 111	Patrignani L.,	Pag. 148
De Berardinis G.M.,	Pag. 15	Pedemonte A.,	Pag. 137 - 143
De Fazio R.,	Pag. 143	Pengue L.,	Pag. 15
Demurtas R.,	Pag. 10	Pennisi M.A.,	Pag. 15
Denotti E.,	Pag. 130	Pintus S.,	Pag. 33
Diana F.,	Pag. 147	Pisano R.,	Pag. 84
Falchi S.,	Pag. 41 - 56	Pisanu G.M.,	Pag. 137 - 143 - 146
Fanni A.,	Pag. 146	Pettinao P.,	Pag. 108
Farci S.,	Pag. 143	Poddighe A.,	Pag. 133 - 135
Fiaccadori E.,	Pag. 36	Profili G.,	Pag. 150
Forfori F.,	Pag. 95	Puxeddu R.,	Pag. 146
Girau P.,	Pag. 146	Rossi M.,	Pag. 107
Giunta F.,	Pag. 95	Rotini A.,	Pag. 133 - 135 - 141
Grassellini S.,	Pag. 141	Ruiu G.,	Pag. 137
Gregoretti C.,	Pag. 9	Salis S.,	Pag. 78
Grossi P.,	Pag. 104	Salvi A.,	Pag. 107
Inghilleri G.B.,	Pag. 43 - 51 - 62	Santoleri L.,	Pag. 43 - 62
Ledda D.,	Pag. 133 - 135	Sarteschi L.M.,	Pag. 66
Lenza R.,	Pag. 133 - 135	Sechi D.,	Pag. 151 - 153
Licheri S.,	Pag. 143	Seu S.,	Pag. 86
Lintas S.,	Pag. 150	Sollai T.,	Pag. 88
LiPeri G.,	Pag. 150	Spanu M.C.,	Pag. 151 - 153
Loche S.,	Pag. 135	Speziale R.,	Pag. 76
Maccioni G.,	Pag. 141	Susini G.,	Pag. 105
Madeddu P.,	Pag. 135	Taccori R.,	Pag. 139
Manca M.,	Pag. 150	Venditti M.,	Pag. 120
Mancosu S.,	Pag. 131	Viale P.,	Pag. 103
Mandras M.G.	Pag. 78	Vidili D.,	Pag. 150
Marraro G.,	Pag. 22	Volpe I.R.,	Pag. 107
Medda A.,	Pag. 139	Zadra N.,	Pag. 25 - 31

INDICE

Introduzione agli atti	Pag. 5
RELAZIONI	
<i>La ventilazione meccanica non invasiva</i>	
Ventilazione non invasiva: l'importanza della interfaccia e del ventilatore	Pag. 9
Ventilatori nella NIMV	Pag. 13
Uso del casco nella ventilazione meccanica non invasiva	Pag. 15
Ventilazione non invasiva nella riacutizzazione della malattia COPD	Pag. 19
<i>Anestesia loco-regionale e terapia del dolore in età pediatrica</i>	
Anestesia loco-regionale e terapia del dolore in età pediatrica	Pag. 22
Anestesia loco-regionale nel bambino	Pag. 25
Metodologie di trattamento del dolore acuto e cronico non oncologico	Pag. 31
<i>Le terapie veno-venose continue nel trattamento del paziente critico</i>	
Le continuous renal replacement therapies (CRRT) nella IRA	Pag. 33
Indicazioni al trattamento emodepurativo continuo in Terapia Intensiva/Rianimazione	Pag. 34
Anticoagulanti per le metodiche di depurazione extrarenale	Pag. 36
<i>Razionalizzazione della pratica trasfusionale in chirurgia</i>	
Indicazioni alla trasfusione di sangue, GRC, Trasfusione Trigger intra e post operatorio, uso del plasma	Pag. 38
Utilizzo dei sostituti plasmatici, uso dell'albumina, plasma expander	Pag. 41
Effetti collaterali dell'emotrasfusione	Pag. 43
Definizione del fabbisogno trasfusionale in chirurgia, approccio matematico (algoritmo trasfusionale), diagnosi e trattamento anemia preintervento	Pag. 51
Strategie anestesiolgiche ed emodiluizione isovolemica perioperatoria	Pag. 56
Impiego della colla di fibrina autologa o allogenica, recupero ematico intra e postoperatorio	Pag. 57
Predeposito di sangue autologo ed eritropoietina	Pag. 62
Il punto di vista del testimone di Geova	Pag. 66
Il paziente che dissente al trattamento trasfusionale: aspetti legislativi	Pag. 69
Medicina trasfusionale; aspetti medico-legali	Pag. 71
Strumenti motivazionali alla donazione di sangue	Pag. 76