

Sedazione inalatoria in Terapia Intensiva: un metodo di sedazione alternativo ma altrettanto efficace e sicuro?

Inhaled sedation in intensive care unit: an alternative but equally effective and safe method of sedation?

■ MARTINA GUERRI¹, FRANCESCO D'AMBROSIO², MORIS ROSATI²

¹ Infermiera, AOP Degenze Chirurgiche, Azienda Usl Toscana Sud Est, Presidio Ospedaliero Valdichiana ed Amiata Senese S.O. Nottola, Montepulciano (SI)

² Infermiere, Anestesia e Rianimazione DEA e dei Trapianti, Azienda ospedaliero-universitaria Senese, Siena

LETTERA

PERVENUTO IL 16/09/2020
ACCETTATO IL 24/10/2021

Corrispondenza per richieste:

Dott.ssa Moris Rosati
moris.rosati@gmail.com

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi per il presente studio e di non aver ricevuto nessun finanziamento da alcuna istituzione.

Gentile Direttore,

Vorremmo porre l'attenzione sulla sedazione inalatoria in Terapia Intensiva, sui suoi effetti e sulla gestione di questo sistema all'interno delle Rianimazioni. Gli agenti anestetici volatili sono conosciuti ed utilizzati da tempo, oltre che nelle sale operatorie come induttori e/o garanti del mantenimento dell'anestesia generale, nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI) per fornire sedazione inalatoria (come alternativa a quella endovenosa) ai pazienti ventilati meccanicamente assicurandone dunque il comfort e la sicurezza, migliorandone la tolleranza a procedure e presidi invasivi e riducendone stress e/o agitazione^[1].

Tra le diverse classi di agenti inalatori, ovvero farmaci che iperpolarizzano i neuroni interagendo con le proteine coinvolte nel meccanismo di rilascio neurotrasmettitoriale e che aumentano la soglia di eccitazione delle cellule, quella maggiormente utilizzata nei reparti di terapia intensiva è quella degli eteri alogenati come l'isoflurano, desflurano e sevoflurano^[2]; questi ultimi sono l'unica classe di farmaci in grado di fornire contemporaneamente le tre componenti essenziali dell'anestesia ovvero abolizione di coscienza, miolorisulazione ed analgesia (**tabella 1**).

Inizialmente la classe degli anestetici alogenati è stata applicata in UTI per il trattamento efficace dello stato epilettico refrattario, di quello asmatico e del paziente con BPCO^[3,4] grazie alla loro attività anticonvulsivante^[3,5] e broncodilatatoria^[1,3,5,6]. Successivamente alcuni studi hanno dimostrato che riducevano notevolmente il periodo di

svezzamento dal ventilatore meccanico, dal momento che velocizzavano il risveglio e quindi l'estubazione^[1,3,5,7,8] grazie ad una rapida induzione e breve durata d'azione^[1,3,5,6]; inoltre è stato dimostrato che diminuivano il consumo di oppioidi post-estubazione grazie all'azione analgesica^[1,5,7] e limitavano gli eventi avversi della ventilazione meccanica specialmente nell'apparato polmonare^[3,8] ma anche in quello neurologico^[1,3,7,8] grazie all'eliminazione del problema dell'accumulo, assuefazione e tolleranza presentatosi con gli altri farmaci sedativi endovenosi^[5,7].

Gli anestetici inalatori forniscono protezione ad organi quali cuore, polmoni, fegato e cervello attraverso la loro bassa solubilità nel sangue^[1], bassi livelli di metabolismo epatico con nessun metabolita attivo^[5,6,7], riduzione dei livelli di marker infiammatori^[3,5,6,8] tramite il fenomeno del pre e post-condizionamento^[7,8], conservazione dell'integrità della barriera alveolo-capillare con miglioramento dell'ossigenazione^[6,8], inferiori concentrazioni di troponina, maggior stabilità emodinamica, riduzione della contrattilità miocardica e della richiesta di ossigeno^[1,7].

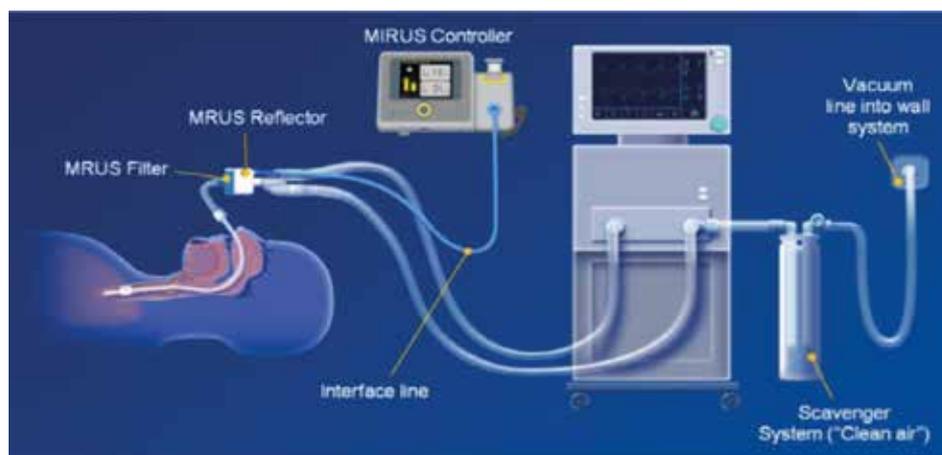
La somministrazione degli anestetici inalatori avviene attraverso appositi macchinari come ad esempio l'apparecchio MIRUSTM (**figura 1**) dotati di sofisticati sistemi di monitoraggio della concentrazione sia dell'agente anestetico volatile espresso in MAC (Concentrazione Minima Alveolare del vapore anestetico che impedisce il movimento del paziente in risposta ad uno stimolo chirurgico nel 50% dei soggetti)^[1,3,5,7,9] che della CO₂ a fine espirazione sulla base dei quali viene calcolata la corretta quantità di farmaco inalatorio da aggiungere

Tabella 1. Effetti agenti inalatori alogenati

AGENTI INALATORI ALOGENATI	SISTEMA NERVOSO	SISTEMA CARDIO-CIRCOLATORIO	SISTEMA RESPIRATORIO	TOSSICITÀ/ALTRI EFFETTI
ISOFLURANO	<ul style="list-style-type: none"> - Ritardo nell'induzione dell'anestesia sebbene essa sia rapida quanto il risveglio - Elevata potenza intrinseca e i livelli del Minimal Alveolar Concentration (MAC) variano a seconda dell'età - Aumento del flusso ematico cerebrale e della pressione intracranica 	<ul style="list-style-type: none"> - Ipotensione da riduzione delle resistenze vascolari 	<ul style="list-style-type: none"> - Leggermente irritante per le vie aeree - Facilita l'intubazione e viene eliminato attraverso l'aria espirata - Depressione respiratoria con broncospasmo, laringospasmo e tosse 	<ul style="list-style-type: none"> - Effetto emetico - Non esplosivo e non infiammabile - Minima concentrazione plasmatica di fluoro inorganico che non comporta alterazioni della funzionalità renale - Rilassamento muscolare - Riduzione del flusso renale con conseguente oliguria
DESFLURANO	<ul style="list-style-type: none"> - Minore potenza intrinseca e maggior MAC rispetto all'isoflurano - Rapida induzione della sedazione, altrettanto rapidi cambi di profondità di quest'ultima - Più lento il risveglio rispetto al sevoflurano - Aumento della Pressione Intracranica Cerebrale (PIC) - Riduzione del consumo di ossigeno nel metabolismo cerebrale 	<ul style="list-style-type: none"> - Bassa solubilità nei tessuti e nel sangue - Diminuzione delle resistenze vascolari periferiche - Effetto inotropo negativo - Tachicardia - Iperensione - Ipotensione (con il prolungarsi della somministrazione) 	<ul style="list-style-type: none"> - Minor saturazione tissutale - Aumento della frequenza respiratoria - Riduzione del volume corrente - Aumento delle resistenze - Irritazione delle vie aeree con tosse, laringospasmo, broncospasmo - Apnee ed eccessive secrezioni 	<ul style="list-style-type: none"> - Altamente volatile a temperatura ambiente - Non nefrotossico - Non esplosivo e non infiammabile - Rilassamento diretto della muscolatura scheletrica - Ipertermia maligna nei soggetti predisposti - Rarissimi fenomeni di necrosi epatica fulminante (controindicato per i soggetti suscettibili all'ipertermia maligna, con patologie coronariche o problematiche in caso di tachicardia o ipertensione, leucocitosi o disfunzione epatica a seguito della somministrazione di altri agenti inalatori e per i pazienti con crisi convulsive)
SEVOFLURANO	<ul style="list-style-type: none"> - Rapida induzione e risveglio dalla sedazione - Elevata potenza intrinseca 	<ul style="list-style-type: none"> - Stabilità cardiovascolare - Inibizione dell'aggregazione piastrinica 	<ul style="list-style-type: none"> - Bassa solubilità, perciò rapidamente si raggiunge l'equilibrio tra alveolo e sangue - Non irritante per le vie aeree 	<ul style="list-style-type: none"> - Effetto emetico importante minore però dell'isoflurano - Sostanza non infiammabile, non corrosiva, non esplosiva

solo durante la fase di maggior assorbimento del paziente; ciò permette da una parte di avere minori modifiche giornaliere del dosaggio e dello spreco di sedativo^[9] e dall'altra di monitorare la profondità della sedazione, dunque raggiungerne il grado desiderato come ad esempio rendere i pazienti più interattivi con l'ambiente circostante ma pur sempre tranquilli^[10]. L'insieme degli aspetti positivi della sedazione inalatoria si traduce in una riduzione della degenza e mortalità nel reparto intensivo e quindi dei costi legati alla spesa sanitaria nonché alla riduzione della mortalità intraospedaliera^[1,3,8].

Figura 1. Sistema MIRUS™



MIRUS Controller: vaporizzatore elettronico che consente di impostare la concentrazione del farmaco inalatorio che deve essere erogato; è espresso in MAC. Provvisto anche di: schermo tattile per interagire con il macchinario, sistemi di allarme visivi ed uditivi e serbatoio con porta di riempimento per il farmaco in forma liquida e che attraverso il Park Bay, è connesso al MIRUS Reflector.

MIRUS Reflector: dotato di un sistema di misurazione dell'attività, dei volumi, dei flussi e della pressione per il monitoraggio respiratorio in modo indipendente dall'interazione con altre apparecchiature, di un sistema di controllo della concentrazione di gas anestetico e di CO₂ a fine espirazione (end-tidal) sulla base dei quali viene calcolata la corretta quantità di farmaco inalatorio da aggiungere solo durante la fase di maggior assorbimento del paziente ovvero quella inalatoria grazie al sistema "DOGA" (Diffusion Optimised Gas Application). Dotato di uno scambiatore di gas (funziona allo stesso modo dello scambiatore di calore ed umidità HME ma in questo caso consente di conservare una percentuale di farmaco inalatorio durante l'espirazione del paziente rendendolo disponibile per l'inspirazione successiva) e un sistema per l'erogazione dell'anestetico volatile.

MIRUS Filter: è posizionato tra il paziente ed il MIRUS Reflector, ovvero un filtro antibatterico/virale e contaminanti sia aerei che liquidi.

Sistema di evacuazione a serbatoio aperto "Clean Air" (per evitare eccessiva pressione negativa nelle vie respiratorie del paziente) che viene posizionato dietro all'uscita di espirazione del ventilatore ed ha il compito di raccogliere tutto il volume eliminato dal paziente che, a sua volta, viene successivamente convogliato nel sistema di aspirazione a parete e sottoposto sempre a un piccolo flusso di vuoto.

Speciale sistema di filtrazione del gas anestetico adattato sempre alla valvola di espirazione del ventilatore ma intrappola il gas residuo espirato in un mezzo assorbente.

Tuttavia, gli anestetici inalatori presentano due criticità fondamentali derivanti da risultati contrastanti: possibile tossicità neurologica o renale legata alla produzione di fluoro ionico a seguito del metabolismo di tali farmaci^[11] e probabilità di contaminazione ambientale e dunque esposizione del personale e degli utenti.

Nel tempo sono stati pubblicati vari studi sia su animali sia su umani che mostrano che l'utilizzo di tali farmaci possa indurre nefrotossicità^[12] e neurotossicità prevalentemente in età avanzata^[4,5] legata al superamento dei livelli soglia di fluoro inorganico in quanto, anche a basse concentrazioni, può determinare varie alterazioni come: il blocco della crescita cellulare, l'inibizione della sintesi proteica e del DNA, la degradazione dell'ATP ed inibizione di vari enzimi; nel rene, dove raggiunge le più elevate concentrazioni, induce inibizione del riassorbimento tubulare prossimale di H₂O e soluti con conseguente ipotensione^[11]. Tuttavia, ancora oggi, non ci sono forti indicazioni su questo e raramente sono stati evidenziati danni cerebrali o renali associati alla somministrazione prolungata di tali agenti^[4,5,7,12].

L'aspetto della sicurezza legata alla contaminazione ambientale riportata dalla letteratura solleva ancora qualche perplessità perché se da una parte i macchinari di somministrazione dei farmaci inalatori utilizzano circuiti chiusi e siano dotati di sistemi di allarme che si attivano e bloccano l'erogazione di farmaco al paziente in caso di sconnessioni dal circuito ventilatorio impedendone la dispersione nello spazio circostante^[9], dall'altra però, può accadere che la percentuale che rimane intrappolata nel sistema di passaggio e conservazione del gas venga rilasciata nell'ambiente. Inoltre, gli impianti di evacuazione dei gas di scarico ospedalieri non sempre sono realizzati per gestire tali agenti oppure possono verificarsi delle complicanze nel cambio della ricarica del farmaco. Talvolta, può essere utile ricorrere a dei dispositivi appositamente progettati come i sistemi di lavaggio del circuito (si diversificano in base al tipo di macchinario di erogazione dell'anestetico e alla tipologia di ventilatore utilizzato) che pur facendo incrementare i costi^[1] possono ridurre le contaminazioni ambientali in concerto con dei periodici controlli delle concentrazioni dei gas nell'ambiente^[7].

Pertanto, nonostante alcuni studi mostrino una correlazione tra esposizione professionale e inalazione cronica di sostanze inalatorie nell'insorgenza di epatite acuta, cirrosi, alterazioni elettrocardiografiche, neoplasie del sistema linfatico e reticoloendoteliale, infertilità e aborti spontanei^[8,11], nell'ambiente di Terapia Intensiva i valori di inquinamento ambientali risultano essere minimi ed inferiori ai limiti di esposizione raccomandati specifici per ciascun agente e per il sistema scelto per la somministrazione^[13,14].

Si capisce dunque come l'uso di queste attrezzature specifiche richiede personale medico ed infermieristico adeguatamente forma-

to ad utilizzarle ed interpretarle oltre che ad intervenire prontamente in caso di cattivo funzionamento^[9]. Infatti, oltre che a garantire un'assistenza di base fornita quotidianamente ed indistintamente a tutti i pazienti ricoverati, il personale infermieristico deve saper interagire con il macchinario, interpretare ed impostare i limiti degli allarmi acustici o visivi del sistema utilizzato per l'erogazione della sedazione con agenti inalatori sulla base delle caratteristiche del paziente, deve saper rifornire il serbatoio contenente il farmaco prestando attenzione a non disperdere sostanza o inalare vapori durante la procedura, sostituire quando necessario i componenti del sistema seguendo le indicazioni della casa produttrice e deve essere a conoscenza che le sconnessioni volontarie e non del paziente dal circuito possono provocare la dispersione, anche se in minima parte, dell'anestetico inalatorio nell'ambiente.

È fondamentale inoltre raccogliere e saper interpretare i parametri respiratori e gli obiettivi clinico-terapeutici stabiliti per il paziente (dal momento che gli anestetici volatili tramite appositi macchinari vengono direttamente assorbiti dai polmoni dove, per gradiente pressorio, passano rapidamente dall'alveolo polmonare al sangue e poi ai tessuti dell'organismo e qui, concentrandosi, esplicano i loro effetti), monitorare attentamente anche i parametri emodinamici (perché particolarmente soggetti ad improvvisi cambiamenti e variazioni con l'utilizzo di questa peculiare categoria di farmaci)^[9] e rilevare con apposite scale validate il dolore e l'agitazione/stress per la profondità della sedazione (senza richiedere necessariamente altri sistemi di verifica come il Bispectral Index dal momento che il monitoraggio costante della concentrazione dei gas inspiratori ed espiratori consente di erogare il giusto quantitativo di farmaco al paziente e dunque di avere un controllo continuo della concentrazione di quest'ultimo presente al livello cerebrale)^[3,5,7]. Sebbene i farmaci inalatori non siano associati ad eventi avversi quali agitazione, astinenza, confusione mentale e depressione^[7] dopo il risveglio del paziente e l'estubazione, è essenziale rilevare precocemente l'insorgenza di dolore e delirium affinché siano precocemente ed efficacemente trattati^[10]. Altresì è importante riconoscere se il sistema non funziona più correttamente o se ci sono cambiamenti significativi della condizione clinica del paziente per i quali è necessario allertare tempestivamente i medici.

Per garantire e facilitare un'assistenza adeguata e sicura ma allo stesso tempo efficace potrebbe essere utile implementare un monitoraggio aggiuntivo focalizzato oltre che sul paziente anche sull'esposizione alla tossicità^[13] come del resto contemplano gli studi interventistici presenti in letteratura sull'argomento. La necessità di una maggiore attenzione alla sicurezza sia per il paziente sia per il personale coinvolto è sicuramente un aspetto molto importante ed infatti

Molina Aragonés et al.^[15] in conclusione alla sua revisione, auspica nuovi metodi di sorveglianza che includono la raccolta sistematica dei dati, segni clinici e biomarcatori di esposizione perché necessari per formulare criteri di sorveglianza coerenti e riproducibili per il personale coinvolto. Nell'ambito della terapia intensiva la categoria professionale probabilmente maggiormente esposta è l'infermiere non solo perché costantemente presente nell'area di degenza ma anche perché ha un ruolo diretto nella gestione dell'apparecchio come, ad esempio, nella procedura di riempimento del serbatoio, indicato da Herzog-Niescery et al.^[14] come la fase di maggiore pericolosità di inquinamento ambientale e quindi d'esposizione.

BIBLIOGRAFIA:

1. TÜRKTAŖ M, GÜLEÇ E, HATİPOĞLU Z, İLGİNEL MT, ÖZCENGİZ D. *The Effect of Sevoflurane and Dexmedetomidine on Pulmonary Mechanics in ICU Patients*. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2019 Jun; 47(3): 206-212
2. BARASH PG, CULLEN BF, STOELTING RK, CAHALAN MK, STOCK MC. *Trattato di anestesia clinica - 7ªEd. Vol 1*. Roma. Antonio Delfino Editore medicina-scienze; 2015
3. GRABITZ SD, FARHAN HN, RUSCIC KJ, TIMM FP, SHIN CH, THEVATHASAN T, STAEHR-RYE AK, KÜRTH T, EIKERMANN M. *Dose-Dependent Protective Effect of Inhalational Anesthetics Against Postoperative Respiratory Complications: A Prospective Analysis of Data on File From Three Hospitals in New England*. Crit Care Med. 2017 Jan;45(1):e30-e39
4. MANATPON P, KOFKE WA. *Toxicity of inhaled agents after prolonged administration*. J Clin Monit Comput. 2018 Aug;32(4):651-666
5. JERATH A, PAROTTO M, WASOWICZ M, FERGUSON ND. *Volatile Anesthetics. Is a New Player Emerging in Critical Care Sedation?* Am J Respir Crit Care Med. 2016 Jun 1;193(11):1202-12.
6. PAGE V, CARRARETTO M. *Volatile agents in critical care sedation: yes, no or maybe?* Minerva Anesthesiol. 2017 Jul;83(7):679-681
7. KIM HY, LEE JE, KIM HY, KIM J. *Volatile sedation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore). 2017 Dec;96(49):e8976
8. KOUTSOGIANNAKI S, SHIMAOKA M, YUKI K. *The Use of Volatile Anesthetics as Sedatives for Acute Respiratory Distress Syndrome*. Transl Perioper Pain Med. 2019;6(2):27-38
9. Manuale MIRUS™ Controller. Istruzioni d'uso Software versione 1.05.04. Technologie Institut Medizin GmbH (TIM). Rev. M.00 of 2017 Apr
10. DEVLIN JW, SKROBIK Y, GÉLINAS C, NEEDHAM DM, SLOOTER AJC, PANDHARI-PANDE PP, ET AL. *Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU*. Crit Care Med. 2018 Sep;46(9):e825-e873
11. www.aslcn2.it/media/2013/07/Gas-anestetici.pdf
12. CABIBEL R, GERARD L, MAITER D, COLLIN V, HANTSON P. *Complete Nephrogenic Diabetes Insipidus After Prolonged Sevoflurane Sedation: A Case Report of 3 Cases*. A A Pract. 2019 Mar 1;12(5):155-159
13. ROMAGNOLI S, CHELAZZI C, ZAGLI G, BENVENUTI F, MANCINELLI P, BONINSEGGNI P, PAPARELLA L. *Critical care sedation with sevoflurane: a single center experience with the new mirus system*. Critical Care 2017, 21(Suppl 1):P274
14. HERZOG-NIESCERY J, VOGELSANG H, GUDE P, SEIPP HM, UHL W, WEBER TP, BELLGARDT M. *Environmental safety: Air pollution while using MIRUS™ for short-term sedation in the ICU*. Acta Anaesthesiol Scand. 2019 Jan;63(1):86-92.
15. MOLINA ARAGONÉS JM, AYORA AYORA A, BARBARA RIBALTA A, GASCÓ PARICI A, MEDINA LAVELA JA, SOL VIDIELLA J, SOL LÓPEZ MH. *Occupational exposure to volatile anaesthetics: a systematic review*. Occup Med (Lond). 2016 Apr;66(3):202-7.

CORRIGENDUM - SCENARIO 2/2021

Nell'articolo **"La soddisfazione del personale tecnico non sanitario del sistema di emergenza-urgenza territoriale dopo intervento formativo dell'infermiere mediante simulazione: uno studio retrospettivo"** il nome corretto del primo autore è Erika Zanardi

La didascalia della scala SSE "Traduzione e validazione a cura di: Tansini B., Beretta M., Zerbinati L., Ombri E., Guasconi M. (2019)" corretta è "Guasconi M, Tansini B, Granata C, Beretta M, Bertuol M, Lucenti E, Deiana L, Artioli G, Sarli L. First Italian validation of the "Satisfaction with simulation experience" scale (SSE) for the evaluation of the learning experience through simulation. Acta Biomed. 2021 Mar. 31;92(S2):e2021002. Available from: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/11339>.

In bibliografia la citazione 13 corretta è: "Guasconi M, Tansini B, Granata C, Beretta M, Bertuol M, Lucenti E, Deiana L, Artioli G, Sarli L. First Italian validation of the "Satisfaction with simulation experience" scale (SSE) for the evaluation of the learning experience through simulation. Acta Biomed. 2021 Mar. 31;92(S2):e2021002. Available from: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/11339>"