

## **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Direttore: Chiar.mo Prof. Roberto Vettor

Istituto di Anestesia e Rianimazione

Direttore: Chiar.mo Prof. Paolo Navalesi

### **TESI DI LAUREA**

## **Impatto della ketamina su BIS e SEF<sub>95</sub> nei pazienti con obesità patologica sottoposti a chirurgia bariatrica**

Relatore: Chiar.mo Prof. Michele Carron

Laureanda: Alessandra Zanardi

Anno Accademico: 2022/2023



# INDICE

<b>RIASSUNTO</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>1 INTRODUZIONE</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1 OBESITÀ</b> .....	<b>5</b>
1.1.1 MODIFICAZIONI FISIOPATOLOGICHE NEL PAZIENTE OBESO .....	6
<b>1.2 PRINCIPALI ASPETTI ANESTESIOLOGICI NEL PAZIENTE OBESO</b> .....	<b>7</b>
1.2.1 DOSAGGIO DEI FARMACI .....	8
1.2.1.1 Ideal Body Weight .....	9
1.2.1.2 Lean Body Weight .....	9
1.2.1.3 Adjusted Body Weight o Corrected Body Weight .....	10
1.2.1.4 Analgesia nel paziente obeso .....	10
1.2.2 GESTIONE DELLE VIE AEREE .....	10
<b>1.3 TOTAL INTRAVENOUS ANAESTHESIA (TIVA) E ANESTETICI ENDOVENOSI</b> .....	<b>11</b>
1.3.1 MODELLO A TRE COMPARTIMENTI .....	12
1.3.2 TARGETED-CONTROLLED INFUSIONS .....	12
1.3.3 PROPOFOL .....	13
1.3.3.1 Farmacocinetica .....	13
1.3.3.1.1 Modelli compartimentali .....	15
1.3.3.1.2 Popolazione obesa e modelli farmacocinetici .....	16
1.3.3.1.2.1 Modello Schneider .....	17
1.3.3.1.2.2 Modello Eleveld .....	19
1.3.3.1.2.3 Modello Cortínez .....	19
1.3.3.2 Farmacodinamica .....	19
1.3.3.2.1 Sistema nervoso centrale .....	19
1.3.3.2.2 Sistema cardiovascolare .....	22
1.3.3.2.3 Sistema respiratorio .....	22
1.3.4 KETAMINA .....	22
1.3.4.1 Farmacocinetica .....	23
1.3.4.1.1 Farmacocinetica nel paziente obeso .....	24
1.3.4.2 Farmacodinamica .....	25
<b>1.4 ANESTETICI INALATORI</b> .....	<b>26</b>
1.4.1 DESFLURANO .....	26
1.4.1.1 Farmacocinetica .....	27
1.4.1.2 Farmacodinamica .....	27
1.4.1.3 Effetti collaterali .....	28
1.4.2 SEVOFLURANO .....	28
1.4.2.1 Farmacocinetica .....	29
1.4.2.2 Farmacodinamica .....	29
1.4.2.3 Effetti collaterali .....	29
<b>1.5 MONITORAGGIO ELETTROENCEFALOGRAFICO DELLA PROFONDITÀ DELL'ANESTESIA</b> .....	<b>30</b>
1.5.1 PECULIARITÀ ELETTROENCEFALOGRAFICHE DI PROPOFOL, KETAMINA, SEVOFLURANO E DESFLURANO .....	31
1.5.2 BISPECTRAL INDEX (BIS) .....	34
1.5.3 SPECTRAL EDGE FREQUENCY 95 .....	35

<b>2</b>	<b><u>SCOPO DELLO STUDIO .....</u></b>	<b><u>36</u></b>
<b>3</b>	<b><u>MATERIALI E METODI .....</u></b>	<b><u>37</u></b>
3.1	DISEGNO DELLO STUDIO .....	37
3.2	VARIABILI CONSIDERATE .....	37
3.3	PAZIENTI.....	40
3.3.1	CRITERI DI INCLUSIONE .....	40
3.3.2	CRITERI DI ESCLUSIONE .....	40
3.4	TECNICHE ANESTESIOLOGICHE .....	41
3.5	ANALISI STATISTICA .....	43
<b>4</b>	<b><u>RISULTATI.....</u></b>	<b><u>44</u></b>
4.1	PAZIENTI.....	44
4.2	TEMPI ANESTESIOLOGICI E CHIRURGICI E VARIABILI POSTOPERATORIE.....	47
4.3	VARIABILI INTRAOPERATORIE.....	48
4.4	CORRELAZIONE TRA PROFONDITÀ DELL'ANESTESIA, ETÀ, BMI E KETAMINA/TBW .....	52
<b>5</b>	<b><u>DISCUSSIONE.....</u></b>	<b><u>56</u></b>
<b>6</b>	<b><u>CONCLUSIONI.....</u></b>	<b><u>60</u></b>
<b>7</b>	<b><u>BIBLIOGRAFIA.....</u></b>	<b><u>61</u></b>





## **RIASSUNTO**

### **Presupposti dello studio**

Obesità e sovrappeso sono condizioni la cui prevalenza è in continuo aumento: per questo motivo sempre più pazienti vengono sottoposti ad interventi di chirurgia bariatrica. In questo contesto l'anestesia generale totalmente endovenosa associata a Target Controlled Infusion (TIVA-TCI) con propofol rappresenta una delle tecniche più utilizzate; in alternativa è possibile somministrare anestetici inalatori quali sevoflurano e desflurano. A scopo analgesico può essere somministrata inoltre ketamina. La profondità dell'anestesia può essere monitorata tramite due parametri, l'Indice Bispettrale (BIS) e lo Spectral Edge Frequency 95 (SEF<sub>95</sub>), ricavati dal tracciato elettroencefalografico del paziente.

Gli effetti della somministrazione di ketamina sul neuromonitoraggio sono già stati descritti in letteratura; quest'ultima è tuttavia insufficiente riguardo questi effetti nei pazienti obesi.

### **Scopo dello studio**

Lo scopo dello studio consiste nella valutazione dell'effetto indotto dalla somministrazione di ketamina su BIS e SEF<sub>95</sub> in pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica in anestesia generale mantenuta con propofol, desflurano o sevoflurano. Ulteriore scopo dello studio è definire la relazione tra indici di profondità dell'anestesia e BMI.

### **Materiali e metodi**

Si tratta di uno studio osservazionale, prospettico e monocentrico, coinvolgente 70 pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica nella Week Surgery dell'Azienda Ospedale-Università di Padova. Nell'ambito di un protocollo anestesilogico standardizzato sono stati somministrati ai pazienti 50 mg di ketamina all'incisione e successivamente rilevati i valori di BIS e SEF<sub>95</sub> ad intervalli di 2 minuti. Per caratterizzare i pazienti sono state raccolte variabili demografiche, antropometriche e le comorbidità. Sono stati inoltre registrati i tempi di risveglio e di estubazione.

## Risultati

Nella popolazione totale il picco dei valori mediani di BIS (59.00 [43.00-65.00]) e SEF<sub>95</sub> (20.25 [17.83-21.67]) si è verificato a 8 minuti dalla somministrazione della ketamina. Nei soggetti sottoposti ad anestesia endovenosa il valore mediano massimo di BIS raggiunto (46.00 [40.50-59.50]) è risultato inferiore a quello della popolazione sottoposta ad anestesia inalatoria (63.00 [59.00-68.00]); le latenze temporali di raggiungimento dei picchi sono risultate paragonabili, con 6 minuti nella popolazione endovenosa e 8 in quella inalatoria. Anche i valori mediani massimi di SEF<sub>95</sub> della popolazione endovenosa sono risultati significativamente inferiori rispetto a quelli della popolazione inalatoria (19.50 [16.75-20.20] vs 21.40 [20.35-22.85]), mentre i tempi di latenza sono risultati paragonabili.

L'analisi statistica ha rilevato una correlazione lineare tra BIS e BMI più marcata nella popolazione inalatoria rispetto alla popolazione totale (coefficiente di correlazione 0.390 vs 0.299); anche per il SEF<sub>95</sub> la correlazione con il BMI è risultata più marcata nella popolazione inalatoria rispetto a quella totale (coefficiente di correlazione 0.293 vs 0.256). La regressione lineare nella popolazione inalatoria ha permesso di stimare un aumento medio del BIS di 0.69 e di 0.12 del SEF<sub>95</sub> per unità di BMI.

## Conclusioni

La ketamina ha presentato un differente impatto sugli indici di profondità dell'anestesia tra i pazienti anestetizzati con propofol e quelli anestetizzati con desflurano e sevoflurano. Queste differenze sono verosimilmente ascrivibili al meccanismo d'azione dei farmaci utilizzati per il mantenimento dell'anestesia. Il propofol antagonizza maggiormente l'azione eccitatoria della ketamina grazie ad un'azione globale di depressione del sistema nervoso centrale. Desflurano e sevoflurano, somministrati in questo studio a concentrazioni inferiori alla MAC, garantiscono un effetto ipnotico sufficiente per la chirurgia, ma non abbastanza intenso da contrastare l'azione eccitatoria della ketamina, che si riflette in un evidente aumento dei valori di BIS e SEF<sub>95</sub>. L'aumento di questi indici non si deve tradurre in un incremento delle dosi del farmaco ipnotico utilizzato per il mantenimento poiché non corrisponde ad una superficializzazione del paziente.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Obesity and overweight are conditions whose prevalence is constantly increasing: for this reason, an increasing number of patients undergoes bariatric surgery. In this context, totally intravenous general anesthesia associated with Target Controlled Infusion (TIVA-TCI) with propofol represents one of the most used techniques; alternatively, it is possible to administer inhalant anesthetics such as sevoflurane and desflurane. Ketamine can also be administered for analgesic purposes. The depth of anesthesia can be monitored through two parameters, the Bispectral Index (BIS) and the Spectral Edge Frequency 95 (SEF95), obtained from the patient's electroencephalographic tracing. The effects of ketamine administration on neuromonitoring have already been described in literature; however, the latter is insufficient regarding these effects in obese patients.

### **Objective**

The aim of the study is to evaluate the effect induced by the administration of ketamine on BIS and SEF95 in obese patients undergoing bariatric surgery under general anesthesia maintained with propofol, desflurane or sevoflurane.

Another aim of the study is to define the relationship between anesthesia depth indices and BMI.

### **Methods**

This is an observational, prospective and single-centre study involving 70 patients undergoing bariatric surgery in the Week Surgery of the Padua University Hospital. As part of a standardized anesthetic protocol, patients were administered 50 mg of ketamine at the incision and subsequently the BIS and SEF<sub>95</sub> values registered at 2-minute intervals. Demographic, anthropometric variables and comorbidities were collected to characterize the patients. Awakening and extubation times were also recorded.

## Results

In the overall population, the median peak of BIS (59.00 [43.00-65.00]) and SEF<sub>95</sub> (20.25 [17.83-21.67]) values occurred 8 minutes after ketamine administration.

In the intravenous population the median maximum value of BIS reached (46.00 [40.50-59.50]) was clearly lower compared to that of the inhalatory population (63.00 [59.00-68.00]); temporal latencies for reaching the peaks were comparable, with 6 minutes in the intravenous population and 8 in the inhaled one.

Also, the median maximum values of SEF<sub>95</sub> of the intravenous population were significantly lower than those of the inhalation population (19.50 [16.75-20.20] vs 21.40 [20.35-22.85]), while latency times were comparable.

Statistical analysis revealed a stronger linear correlation between BIS and BMI in the inhalatory population than in the total population (correlation coefficient 0.390 vs 0.299); also, for SEF<sub>95</sub> the correlation with the BMI was stronger in the inhalatory population than in the total one (correlation coefficient 0.293 vs 0.256). Linear regression in the inhalation population allowed us to estimate a mean increase in the BIS of 0.69 and of 0.12 in the SEF<sub>95</sub> per BMI unit.

## Conclusions

Ketamine showed a different impact on depth of anesthesia indices between patients anesthetized with propofol and those anesthetized with desflurane or sevoflurane. These differences are likely due to the mechanism of action of the drugs used to maintain anesthesia. Propofol effectively antagonizes the excitatory action of ketamine thanks to a global depressing action on the central nervous system. Desflurane and sevoflurane, administered in this study at sub-MAC concentrations, guarantee a hypnotic effect suitable for surgery, but not intense enough to counteract the excitatory action of ketamine, which is reflected in an evident increase in BIS and SEF<sub>95</sub> values. The increase in these indices does not imply a risk of patient awareness, hence the dosage of hypnotic drugs must not be modified.

# 1 INTRODUZIONE

## 1.1 Obesità

Con i termini obesità e sovrappeso si fa riferimento a condizioni che possono compromettere la salute, caratterizzate da un eccessivo accumulo di tessuto adiposo in relazione alla massa magra.

L'incidenza e la prevalenza dell'obesità risultano essere in continuo aumento sia nei paesi sviluppati sia in quelli in via di sviluppo e sulla base delle tendenze attuali si stima che entro il 2030 il 60% della popolazione mondiale sarà obeso (1.1 miliardi) o sovrappeso (2.2 miliardi) (1).

Queste previsioni destano preoccupazione alla luce del fatto che l'obesità si associa ad un aumento di morbidità e mortalità, costituendo quindi un importante problema di sanità pubblica mondiale.

Nella pratica clinica l'indice più utilizzato nell'adulto per individuare e stratificare la severità dell'obesità è il Body Mass Index (BMI), che si ottiene dividendo il peso in kilogrammi del paziente per il quadrato dell'altezza espressa in metri ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (2). Come ogni misura, il BMI presenta dei limiti dal momento che dipende solamente da altezza e peso, senza tenere in considerazione età, livelli di attività fisica e sesso. Per questo motivo ci si aspetta che sovrastimi la massa grassa in alcuni casi e la sottostimi in altri.

Sulla base del BMI l'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce sovrappeso e obesità come segue:

- Sovrappeso il riscontro di  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$
- Obesità il riscontro di  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$

L'obesità viene inoltre suddivisa in tre gradi di severità:

- $\text{BMI } 30\text{-}34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  obesità di I grado
- $\text{BMI } 35\text{-}39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  obesità di II grado
- $\text{BMI } >40 \text{ kg}/\text{m}^2$  obesità di III grado (3)

Dal punto di vista eziologico, l'obesità si configura come una patologia complessa ad eziologia multifattoriale che comprende una miriade di fattori genetici, epigenetici, culturali, sociali e comportamentali. Diversi studi hanno evidenziato l'esistenza di geni associati all'aumento di peso e del tessuto adiposo, che rendono l'obesità una patologia estremamente ereditabile. Altre cause di obesità comprendono la ridotta attività fisica, l'insonnia, i disordini endocrini, farmaci e il consumo di cibi ad alto contenuto di carboidrati. Nonostante la possibile predisposizione genetica quindi lo sviluppo di obesità dipende anche fortemente dallo stile di vita adottato dal paziente (4) (5).

### **1.1.1 Modificazioni fisiopatologiche nel paziente obeso**

Considerando la distribuzione del grasso corporeo l'obesità può essere distinta in periferica (ginoide) o centrale (androide, viscerale) (5).

Dal punto di vista fisiopatologico il grasso viscerale è più frequentemente associato ad infiammazione poiché in grado di produrre sostanze bioattive (tra cui leptina, TNFa, IL-1 e IL-6) che innescano infiammazione sistemica e interferiscono con vari processi biochimici (6).

Nel paziente obeso si riscontrano le seguenti modificazioni fisiopatologiche (7):

- Sistema respiratorio: riduzione della capacità funzionale residua (FRC), sviluppo di shunt e significative atelettasie nei campi polmonari inferiori in un contesto di aumentate richieste metaboliche a riposo e alto fabbisogno di ossigeno al minuto; la combinazione di queste caratteristiche implica una rapida riduzione dell'ossigenazione arteriosa alla cessazione della respirazione spontanea durante l'anestesia generale;
- Disturbi respiratori del sonno: i disturbi respiratori del sonno comprendono uno spettro di condizioni che vanno dalla sindrome delle apnee notturne (OSAS) alla sindrome da ipoventilazione da obesità (OHS); la diagnosi di OSAS è associata ad un raddoppiamento dell'incidenza di insufficienza respiratoria, eventi cardiaci e desaturazione nel post-operatorio; in caso di mancato trattamento l'OSAS può progredire a OHS, caratterizzata da una triade costituita da obesità, disturbi respiratori del sonno e ipercapnia diurna;

- Sistema cardiovascolare: aumento della pressione sanguigna e del lavoro cardiaco; aumento della prevalenza di ischemia miocardica e insufficienza cardiaca
- Trombosi: l'obesità configura uno stato pro-trombotico e si associa ad una maggiore morbilità e mortalità per infarto miocardico, ictus e tromboembolismo venoso
- Diabete: l'obesità è fortemente associata ad aumentata insulinoresistenza;

Ad oggi la chirurgia bariatrica, paragonata ad altre strategie di trattamento dell'obesità, risulta efficace per la riduzione del peso e determina un ampio miglioramento dei fattori di rischio. In particolare, comporta una sostanziale remissione o riduzione delle comorbidità, tra cui le patologie cardiovascolari, e una riduzione della mortalità (8).

Le diverse opzioni chirurgiche per il paziente obeso comprendono, in ordine di frequenza di esecuzione (9):

- Sleeve Gastrectomy (46%)
- Roux en Y gastric Bypass (38.2%)
- One anastomosis gastric bypass (7.6%)
- Bendaggio gastrico (5%)

## **1.2 Principali aspetti anestesiolgici nel paziente obeso**

Dal punto di vista anestesiolgico i pazienti obesi richiedono attenzioni perioperatorie specifiche rispetto ai pazienti non obesi. L'anestesista deve infatti tenere conto delle modificazioni fisiopatologiche, farmacologiche e dell'anatomia delle vie aeree, specifiche del paziente.

In generale, la maggior parte delle condizioni obesità-correlate hanno rilevanza nell'ambito anestesiolgico poiché costituiscono fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze peri operatorie. (10) L'anestesia nel paziente obeso, inoltre, può risultare impegnativa per l'aumentato rischio di eventi avversi legati agli analgesici oppioidi, nausea e vomito post-operatori (PONV) e scarso controllo del dolore (11).

### 1.2.1 Dosaggio dei farmaci

Le modificazioni fisiologiche e antropometriche associate all'obesità alterano le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di molti farmaci utilizzati nell'ambito dell'anestesia. Il paziente obeso, infatti, presenta un aumento della massa grassa e della massa magra che altera il volume apparente di distribuzione determinandone un aumento per i farmaci lipofili (7). Inoltre, la concentrazione di picco plasmatico, la clearance, l'eliminazione e l'emivita di molti agenti anestetici sono modificate dall'aumento della gittata cardiaca, del volume ematico totale e dalle modifiche regionali del flusso sanguigno (12).

Per la maggior parte degli agenti anestetici il dosaggio basato sul peso totale (Total Body Weight, TBW) risulta raramente appropriato e aumenta il rischio di overdose relativa, poiché la quota maggioritaria della gittata cardiaca resta diretta alla massa magra e ai tessuti più vascolarizzati. Per queste ragioni è consigliato calcolare il dosaggio utilizzando altri parametri quali il peso ideale (Ideal Body Weight, IBW o Predicted Body Weight, PBW), la massa magra (Lean Body Weight, LBW) e il peso corretto (Adjusted Body Weight, ABW) (7) (12), calcolati come in Figura 1 (13). Nel paziente obeso, infatti, diversamente dal paziente normopeso nel quale TBW, IBW e LBW sono sostanzialmente simili, la massa grassa e la massa magra non aumentano nello stesso modo: è stato evidenziato infatti che con l'aumentare del grado di obesità, il peso totale è sostenuto in misura maggiore dalla massa grassa che da quella magra, con una riduzione del rapporto LBW/TBW (Figura 2).

Dosing scalar	Equation
Ideal body weight	Males: 50 kg + 2.3 kg for each 2.54 cm (1 in) over 152 cm (5 ft) Females: 45.5 kg + 2.3 kg for each 2.54 cm (1 in) over 152 cm (5 ft)
Lean body weight	Males: $1.1 \times \text{TBW} - 128 \times (\text{TBW} / \text{Ht})^2$ Females: $1.07 \times \text{TBW} - 148 \times (\text{TBW} / \text{Ht})^2$
Fat-free mass [5]	Males: $(9.27 \times 10^3 \times \text{TBW}) / (6.68 \times 10^3 + 216 \times \text{BMI})$ Females: $(9.27 \times 10^3 \times \text{TBW}) / (8.78 \times 10^3 + 244 \times \text{BMI})$
Body surface area (Mosteller's adaptation) [6]	$[(\text{height [cm]} - \text{TBW}) / 3600]^{1/2}$
Pharmacokinetic mass [7,51]	$52 / [1 + (196.4 \times e^{-0.025 \text{TBW}} - 53.66) / 100]$ (fentanyl only)
Corrected body weight or Adjusted body weight [17,34]	$\text{IBW} + 0.4 \times (\text{TBW} - \text{IBW})$
Allometric scaling	With allometric coefficient alpha, $\text{clearance} = \text{beta} \times (\text{TBW})^{\text{alpha}}$

BMI: body mass index, FFM: fat-free mass, Ht: height (cm), IBW: ideal body weight, LBW: lean body weight, TBW: total body weight (kg).

Figura 1 Dosing scalars

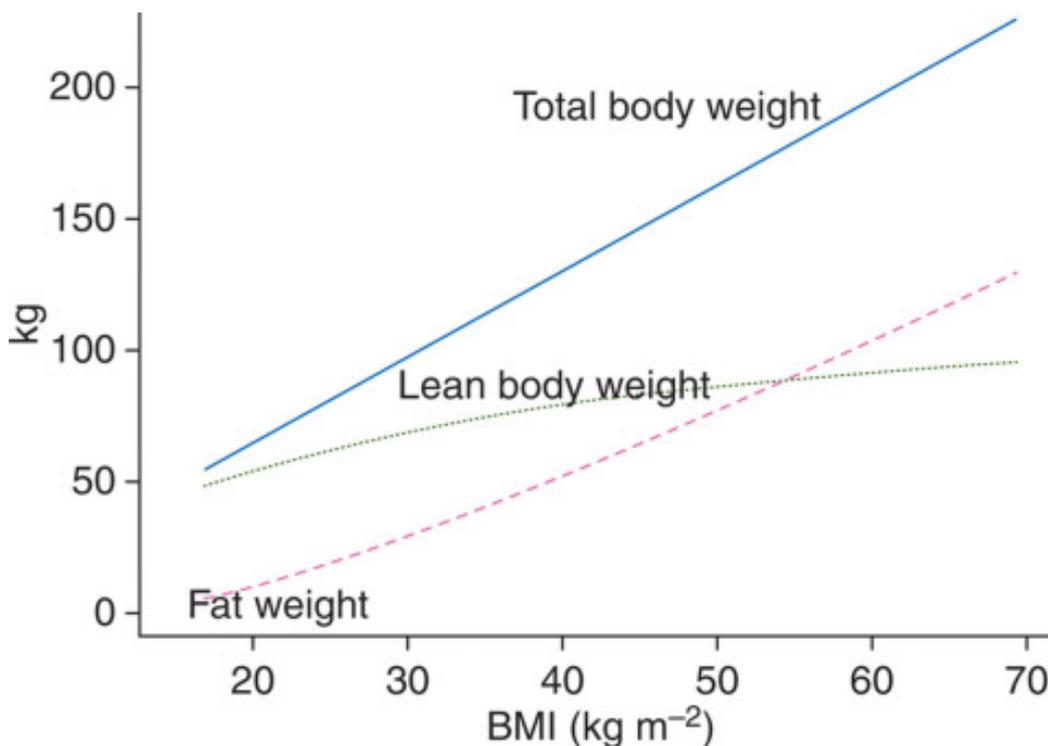


Figura 2 Massa magra e massa grassa in relazione al peso totale e al BMI

#### 1.2.1.1 Ideal Body Weight

Il peso ideale descrive, per una data altezza, il peso associato alla maggior aspettativa di vita. Prima dell'introduzione del BMI per la definizione dell'obesità, quest'ultima veniva indicata come la presenza di un peso totale corrispondente al peso ideale aumentato di più del 20%. L'utilizzo di questo parametro per il dosaggio degli anestetici, tuttavia, presenta due limiti principali: il primo è che a tutti i pazienti della stessa altezza verrebbe somministrata la stessa dose, il secondo è che non tiene in considerazione la diversa composizione corporea dei pazienti obesi. In particolare, il peso ideale calcolato su un paziente obeso risulta essere inferiore al peso della massa magra. In conclusione, il dosaggio di un anestetico calcolato sul peso ideale può tradursi in un sottodosaggio (12).

#### 1.2.1.2 Lean Body Weight

Il Lean Body weight, o massa magra, rappresenta la differenza tra peso totale e massa grassa. Nei pazienti obesi la massa magra aumenta all'aumentare del peso totale; tuttavia, ciò non avviene in modo lineare con la massa grassa e, per quanto la massa magra aumenti in valore assoluto, il rapporto LBW/TBW si riduce. La massa magra è significativamente correlata alla gittata cardiaca, un fattore

fondamentale per la cinetica di distribuzione precoce dei farmaci, e alla clearance, che aumenta proporzionalmente al LBW. Nonostante il Lean Body Weight rappresenti un utile parametro tramite il quale dosare i farmaci anestetici nella popolazione obesa, il suo utilizzo è limitato dalla difficoltà di calcolo accurato in circostanze cliniche normali. Per il calcolo del LBW viene comunemente utilizzata un'equazione, l'equazione di James, che tuttavia risulta inaccurata per pesi totali estremi e comporta una sottostima della massa magra (12).

#### **1.2.1.3 Adjusted Body Weight o Corrected Body Weight**

La formula del peso corretto è stata sviluppata specificamente per essere utilizzata nell'ambito di esperimenti farmacocinetici al fine di normalizzare il volume di distribuzione degli aminoglicosidi. Questo tipo di misura prevede un fattore di correzione pari a 0,4 che permette di sommare al peso ideale una proporzione del peso in eccesso. Dal punto di vista del dosaggio dei farmaci nel paziente obeso, l'utilizzo del peso corretto sembra essere affidabile.

#### **1.2.1.4 Analgesia nel paziente obeso**

Relativamente all'analgesia, la migliore strategia da adottare nel paziente obeso è l'analgesia multimodale, che consiste nella somministrazione di più tipologie di analgesici in modo da migliorare l'effetto antalgico, ridurre le dosi dei e quindi gli effetti collaterali dei singoli farmaci (14).

Questa strategia include l'utilizzo di analgesici non oppioidi quali paracetamolo endovenoso, FANS, ketamina,  $\alpha$ -2 agonisti (come la clonidina) e magnesio. Nell'ambito della chirurgia bariatrica, inoltre, la somministrazione intraperitoneale di un anestetico locale come la bupivacaina si è dimostrata utile nel ridurre il dolore postoperatorio e il consumo di oppioidi (10).

#### **1.2.2 Gestione delle vie aeree**

L'obesità si associa a caratteristiche morfologiche che possono avere un impatto negativo sulla gestione delle vie aeree; in particolare in questi pazienti si possono riscontrare difficoltà alla ventilazione con maschera e intubazione difficile. I fattori di rischio più comuni per la difficile gestione delle vie aeree sono:

- sesso maschile
- circonferenza del collo > 40 cm
- presenza di OSAS.

Nel tempo intraoperatorio la scelta ottimale consiste nella ventilazione protettiva, caratterizzata da:

- basso tidal volume
- PEEP appropriata
- bassa driving pressure.

Eventuali atelettasie possono essere corrette tramite manovre di reclutamento al fine di migliorare la funzionalità respiratoria in pazienti emodinamicamente stabili (10).

### **1.3 Total Intravenous Anaesthesia (TIVA) e anestetici endovenosi**

Nella pratica attuale dell'anestesia generale bilanciata, l'anestesia totalmente intravenosa, o TIVA, rappresenta una delle due principali strategie di gestione del paziente e consiste nel mantenimento dell'anestesia generale senza l'utilizzo di anestetici inalatori. L'anestetico endovenoso più frequentemente utilizzato è il propofol, frequentemente associato al remifentanil in somministrazione con pompe TCI.

Le indicazioni all'utilizzo della TIVA sono (15):

- Rischio di ipertermia maligna
- Sindrome del QT lungo ( $QTc \geq 500$  ms)
- Storia di severa nausea e vomito post-operatori (PONV)
- Interventi di chirurgia toracica o otorinolaringoiatrica
- Pazienti in cui si prevedono intubazione o estubazione difficili
- Interventi neurochirurgici- per limitare la pressione intracranica
- Interventi che richiedono monitoraggio neurofisiologico
- Miastenia gravis/patologie neuromuscolari
- Anestesia eseguita al di fuori della sala operatoria
- Trasferimento di pazienti anestetizzati
- Chirurgia in day-hospital
- Scelta del paziente

### 1.3.1 Modello a tre compartimenti

Dopo la somministrazione di un bolo endovenoso, la concentrazione plasmatica di un farmaco tipico segue un declino esponenziale articolato in tre fasi.

Ciò è giustificato dalla distribuzione del farmaco in un compartimento centrale  $V_1$ , rappresentato principalmente dal plasma, e da altri due compartimenti: un compartimento  $V_2$  rappresentato da tessuti ben perfusi come quello muscolare che raggiunge rapidamente l'equilibrio, e un compartimento  $V_3$  costituito principalmente da tessuto adiposo che raggiunge l'equilibrio lentamente (15).

(Figura 3)

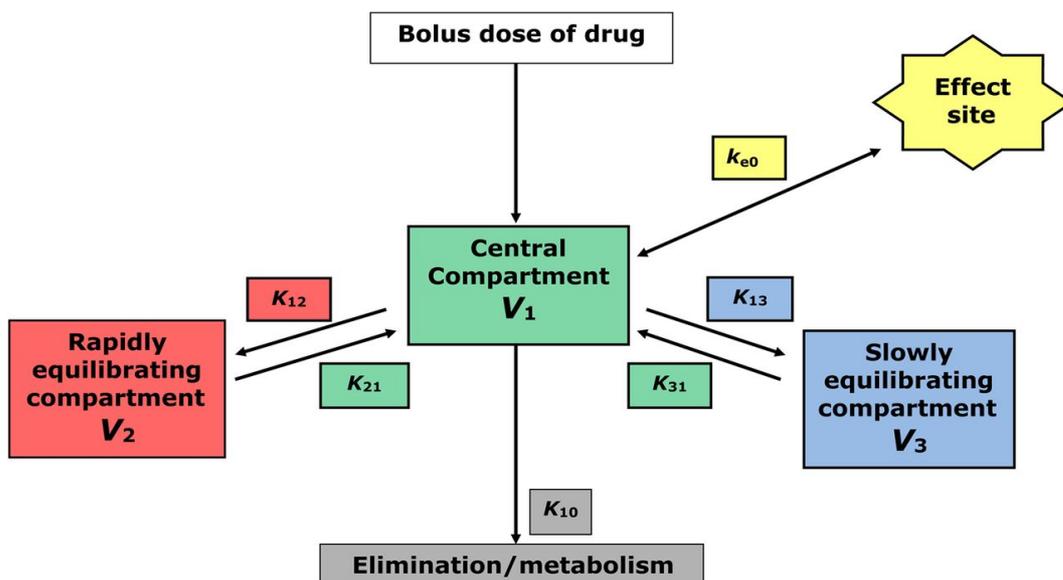


Figura 3 Da Al-Rifai et al. *Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions*, BJA Education, Volume 16, Numero 3, Pag. 92–97

### 1.3.2 Targeted-controlled infusions

La Target Controlled Infusion, o TCI, è una metodica anestesiológica basata sull'infusione di farmaci tramite pompe programmate con appositi modelli matematici, le quali permettono al farmaco di raggiungere la concentrazione desiderata nel plasma (target plasmatico) o al sito effettore (il cervello). I modelli matematici utilizzati tengono in considerazione parametri del paziente quali altezza, peso, età e sesso per calcolare la velocità di infusione di un dato farmaco necessaria a raggiungere nel minor tempo possibile la concentrazione target al sito effettore per poi mantenerla stabile (16). I principali vantaggi dell'utilizzo della TCI sono la rapidità di calcolo della dose di farmaco da somministrare in un regime di

infusione variabile e la prevenzione degli effetti avversi associati a sovradosaggio e sottodosaggio farmacologico.

### **1.3.3 Propofol**

Il propofol, o 2,6-diisopropilfenolo, è un potente agente ipnotico endovenoso sviluppato dalla Imperial Chemical Industries nel 1977 e approvato per l'utilizzo clinico in Europa nel 1986. Il principio attivo è un olio a temperatura ambiente ed è insolubile in soluzione acquosa.

Come la maggior parte degli agenti anestetici, il propofol è un agonista del recettore dell'acido  $\gamma$ -aminobutirrico (GABA) e rappresenta l'anestetico endovenoso più utilizzato negli ultimi 30 anni in virtù delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche favorevoli. Questo agente ipnotico, infatti, è in grado di indurre rapidamente la perdita di coscienza e allo stesso tempo, grazie alla breve emivita sensibile al contesto, garantisce un altrettanto rapido recupero, associato ad una bassa incidenza di nausea e vomito post-operatori (17). Il propofol è formulato solo per somministrazione endovenosa come emulsione lattescente all'1% (10mg/mL) o al 2% (20 mg/mL) in olio di semi di soia 10%, glicerolo 2,25% e fosfolipidi purificati di uovo 1,2% (18).

La maggior parte delle formulazioni di propofol causa dolore all'iniezione, che si ritiene essere determinato dall'irritazione diretta e indiretta della tonaca avventizia venosa tramite l'interazione con i recettori TRPV1 e TRPA1 (19).

#### **1.3.3.1 Farmacocinetica**

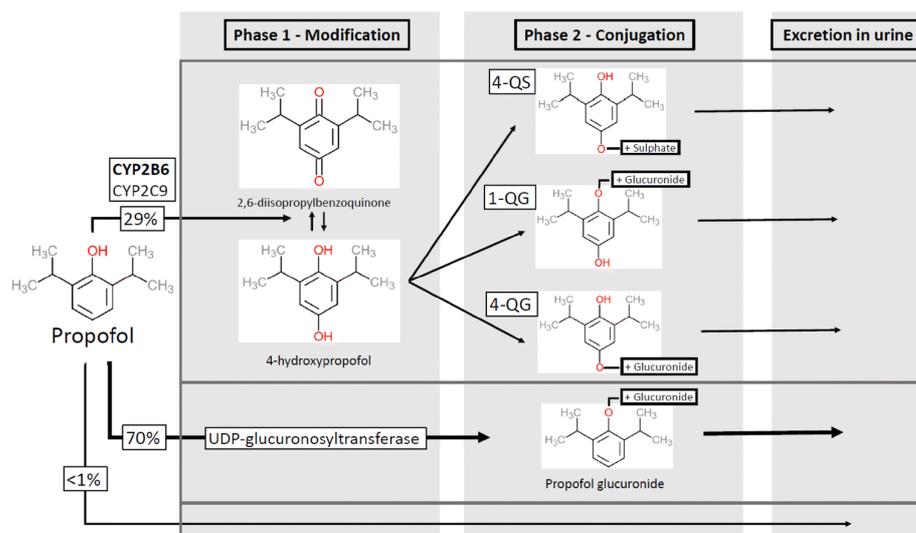
Il propofol deve essere somministrato per via venosa. Non è adatto alla somministrazione enterale o ad altre vie di somministrazione per il suo sapore amaro e per la scarsa biodisponibilità orale determinata da un elevato effetto di primo passaggio e dall'elevata velocità di escrezione epatica (90%) (20).

In seguito alla somministrazione, il propofol si lega ampiamente alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina, e agli eritrociti. Il rapido passaggio della barriera ematoencefalica determina un altrettanto rapida perdita di coscienza e la velocità di induzione dipende sia dalla velocità di infusione sia da fattori legati al paziente, in particolare dalla gittata cardiaca.

Dopo un singolo bolo o una breve infusione il tempo di cessazione degli effetti clinici è breve poiché il farmaco va incontro ad una rapida distribuzione iniziale. Data l'alta lipofilia della molecola, il compartimento a equilibrio lento presenta una grande capacità di assorbire il farmaco e ciò si traduce in un grande volume di distribuzione apparente allo stato stazionario, corrispondente a 3-4 volte il volume totale corporeo anche negli individui non obesi (21).

Inoltre, anche in seguito ad infusioni prolungate, il risveglio è ragionevolmente veloce se paragonato a quello di altri agenti ipnotici poiché la redistribuzione del farmaco dal compartimento a equilibrio lento è inferiore rispetto alla velocità di metabolismo ed escrezione (17): l'emivita sensibile al contesto del propofol è di circa 10 minuti per un'infusione breve, di durata inferiore a 3h, mentre sale a 30 minuti per infusioni che durano più di 8h (18).

Il metabolismo del propofol (Figura 4) avviene principalmente a livello epatico: il 70% del farmaco viene coniugato a propofol glucuronide dall'enzima uridina 5'-difosfato glucuronosiltransferasi mentre circa il 29% viene idrossilato a 4-idrossipropofol. I principali citocromi coinvolti nel metabolismo sono il CYP2B6 e, in misura minore il CYP2C9. Per quanto riguarda il CYP2B6, le influenze ambientali e genetiche su questo citocromo possono spiegare, almeno in modo parziale, la variabilità interindividuale nell'idrossilazione del propofol nei microsomi epatici (22).



4-QS: 4-(2,6-diisopropil-1,4-quinol)-solfato a.k.a. 4-idrossipropofol-solfato  
 1-QG: 1-(2,6-diisopropil-1,4-quinol)-glucuronide a.k.a. 1-idrossipropofol-glucuronide  
 4-QG: 4-(2,6-diisopropil-1,4-quinol)-glucuronide a.k.a. 4-idrossipropofol-glucuronide

Figura 4 Metabolismo del propofol. Da Court MH et al. Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology*. 2001;94(1):110-9

Data l'efficienza metabolica del fegato, che presenta una capacità di estrazione del farmaco del 90%, il metabolismo del propofol è strettamente dipendente dalla perfusione epatica e qualsiasi riduzione di essa ne riduce la velocità. La clearance media è di circa 2,2 L/min, un valore superiore al flusso epatico totale.

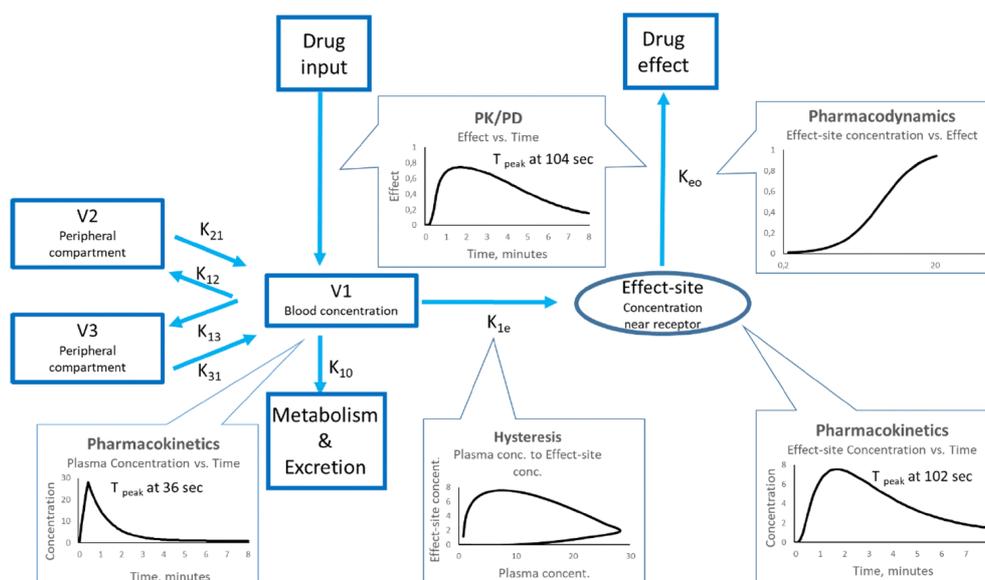
I siti extraepatici di metabolismo del farmaco rendono conto del 40% della clearance totale del propofol e, tra questi, assumono un ruolo significativo i reni, che presentano una capacità di estrazione dal sangue del 60-70% e contribuiscono per un terzo al metabolismo totale del propofol (23).

Una volta metabolizzato, l'88% del propofol viene escreto entro 5 giorni tramite le urine, che in meno dell'1% dei casi possono assumere una colorazione verde data dai metaboliti fenolici.

### 1.3.3.2 Modelli compartimentali

La maggior parte dei modelli farmacocinetici del propofol prevede due o tre compartimenti di distribuzione del farmaco e un corrispondente numero di costanti intercompartimentali.

In figura viene riportato il diagramma di un modello tricompartmentale del propofol.



Intercompartmental transfer constants:

$$K_{21}/K_{12} = CL_2$$

$$K_{31}/K_{13} = CL_3$$

Figura 5 Modello tricompartmentale del propofol. Da Sahinovic et al. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol*. *Clin Pharmacokinet* 57, 1539–1558 (2018).

La sfida attuale nello sviluppo dei modelli farmacocinetici del propofol è la formulazione di modelli che possano descrivere in maniera adeguata la farmacocinetica di una popolazione con caratteristiche ampiamente variabili.

Il crescente problema dell'obesità pone la necessità di descrivere in maniera affidabile il peso dei pazienti in modo che i compartimenti dei modelli farmacocinetici e i parametri possano effettivamente essere calcolati su composizioni corporee variabili (17).

### **1.3.3.3 Popolazione obesa e modelli farmacocinetici**

Come già accennato precedentemente, l'obesità si associa a modificazioni fisiologiche e fisiopatologiche che possono avere un impatto significativo sulla farmacocinetica. I principali fattori modificati che influenzano la farmacocinetica nel paziente obeso sono:

- Composizione corporea
- Emodinamica
- Flusso ematico regionale
- Funzione epatica
- Funzione renale

Quando il propofol viene somministrato in infusione continua nei pazienti obesi, il volume apparente di distribuzione e la clearance del farmaco aumentano proporzionalmente al peso totale. Lo studio di *Cortinez et al.* ha evidenziato una superiorità dei modelli allometrici di infusione basati sul TBW per quanto riguarda i volumi e la clearance del farmaco. Questi dati suggeriscono che la dose di infusione del propofol debba essere calcolata sul peso totale del paziente. Per quanto riguarda invece la dose di induzione il LBW si è rivelato più appropriato (24).

Molti modelli farmacocinetici del propofol utilizzabili nell'ambito della TCI nella popolazione obesa sono derivati da pazienti normopeso, motivo per cui l'impiego di tali modelli può tradursi in dosaggi inadeguati del farmaco.

I modelli più comunemente utilizzati per la TCI nella popolazione obesa sono il modello Schneider, il modello Cortinez e il modello Eleveld. Il modello Cortinez è

stato appositamente studiato per la popolazione obesa, mentre i modelli Schneider ed Eleveld possono essere adattati a questa popolazione.

#### 1.3.3.3.1.1 Modello Schneider

Il modello Schneider è stato sviluppato durante uno studio combinato farmacocinetico e farmacodinamico su 24 volontari. Le variabili considerate sono:

- Peso totale
- Età
- Altezza
- LBW

In questo modello farmacocinetico i compartimenti V1 e V3 presentano un valore fisso, mentre il valore di V2 è influenzato solo dall'età, dal momento che con l'invecchiamento si riduce. Ciò implica che, secondo questo modello, somministrata una dose di propofol in bolo, tutti i pazienti raggiungeranno lo stesso picco di concentrazione plasmatica, indipendentemente da età, altezza o peso. Dopo il picco invece la velocità iniziale di riduzione della concentrazione plasmatica dipenderà dall'età del paziente (17).

Nel modello Schneider l'unico parametro influenzato dalla massa corporea è la costante di eliminazione  $k_{10}$ , che si modifica in maniera complessa in base TBW, altezza e LBW ma non varia con l'età. Di conseguenza le variabili TBW, altezza e LBW influenzano solamente la velocità con cui si stima avvenga il metabolismo del propofol, e dunque la velocità di infusione per il mantenimento dell'anestesia.

La formula per il calcolo della massa magra utilizzata nel modello Schneider è la formula di James, che risulta affidabile nei pazienti normopeso o moderatamente obesi, ma non nei pazienti con obesità severa. La formula di James calcola il LBW come segue:

Uomini:  $LBW = 1,1 \times TBW - 128 \times (TBW/altezza)$

Donne:  $LBW = 1,07 \times TBW - 148 \times (TBW/altezza)$

La figura illustra la relazione tra TBW, LBW e IBW in uomini (A) e donne (B) calcolata secondo la formula di James.

Come è possibile osservare, sia negli uomini che nelle donne, il LBW calcolato aumenta all'aumentare del TBW finché non raggiunge un valore massimo di poco superiore al peso ideale, dopodiché si riduce. Il LBW raggiunge un picco quando il BMI è approssimativamente  $37\text{kg}/\text{m}^2$  nelle donne e  $42\text{kg}/\text{m}^2$  negli uomini.

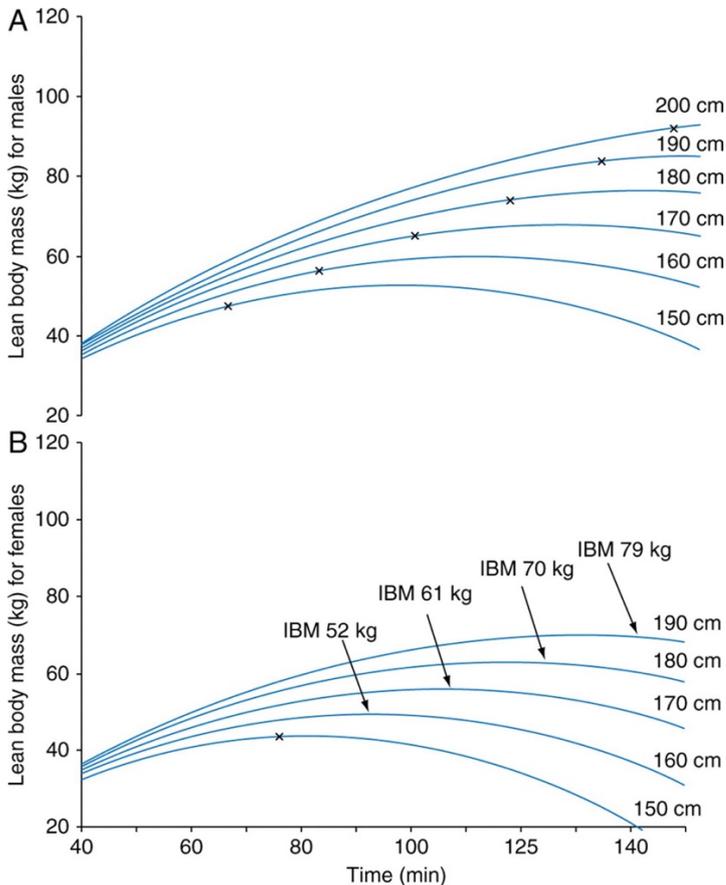


Figura 6 Relazione tra TBW, LBW e IBW. Da A. R. Absalom and others, *Pharmacokinetic models for propofol—defining and illuminating the devil in the detail*, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 103(1), Pag. 26–3

La formula utilizzata dal modello Schneider per calcolare la  $K_{10}$  è:

$$K_{10} = 0.443 + 0.0107 \times (\text{TBW} - 77) - 0.0159 \times (\text{LBW} - 59) + 0.0062 \times (\text{Altezza} - 177)$$

Come è possibile dedurre quindi il valore della costante di eliminazione viene aumentato dal TBW e diminuito dal LBW.

In pazienti maschi con  $\text{BMI} > 42\text{kg}/\text{m}^2$  e femmine con  $\text{BMI} > 37\text{kg}/\text{m}^2$  il LBW calcolato con l'equazione di James è paradossalmente basso e ciò si traduce in un importante aumento della  $k_{10}$ , che determina un aumento esponenziale della velocità di infusione (25). Per questo motivo le pompe TCI in commercio non permettono di utilizzare il modello Schneider se i parametri inseriti generano BMI al di sopra dei limiti stabiliti (17). L'utilizzo dell'ABW al posto del TBW nel modello Schneider aumenta marcatamente la performance di questo modello,

permettendo di ridurre fortemente l'errore predittivo della concentrazione di propofol (26).

#### **1.3.3.3.1.2 Modello Eleveld**

Il modello Eleveld è un modello farmacocinetico tricompartmentale sviluppato per predire le concentrazioni di propofol e i valori del Bispectral Index in una popolazione di pazienti con caratteristiche molto variabili, tra cui anche pazienti obesi. Le variabili dei pazienti considerate nel modello farmacocinetico sono (27):

- Età
- Peso
- Altezza
- Sesso

#### **1.3.3.3.1.3 Modello Cortínez**

Il modello Cortínez è un modello farmacocinetico e farmacodinamico del propofol sviluppato appositamente per l'utilizzo della TCI in pazienti obesi.

Lo studio ha coinvolto esclusivamente pazienti obesi da tre differenti studi.

Il modello Cortínez prevede l'utilizzo di un modello farmacocinetico classico a tre compartimenti, con volumi e clearance calcolate utilizzando il TBW, un effect compartment model e un modello sigmoidale inibitorio di  $E_{max}$  (massimo effetto ottenibile) (28).

#### **1.3.3.4 Farmacodinamica**

Il propofol è un farmaco in grado di legare il recettore GABA<sub>A</sub>, con azione principalmente ipnotico-sedativa; tuttavia, i suoi effetti non si esauriscono a livello del sistema nervoso centrale, bensì è stata caratterizzata l'attività di questo farmaco anche a livello cardiovascolare e respiratorio.

#### **1.3.3.5 Sistema nervoso centrale**

I principali siti di azione del propofol a livello cerebrale sono (29):

- Connessioni postsinaptiche tra interneuroni inibitori e neuroni piramidali eccitatori corticali

- Neuroni GABAergici nel nucleo reticolare del talamo
- Connessioni postsinaptiche tra proiezioni GABAergiche e Galanergiche provenienti dall'area preottica dell'ipotalamo e i nuclei monoaminergici (nucleo tuberomammillare, locus ceruleus, rafe dorsale, sostanza grigia periacqueduttale)

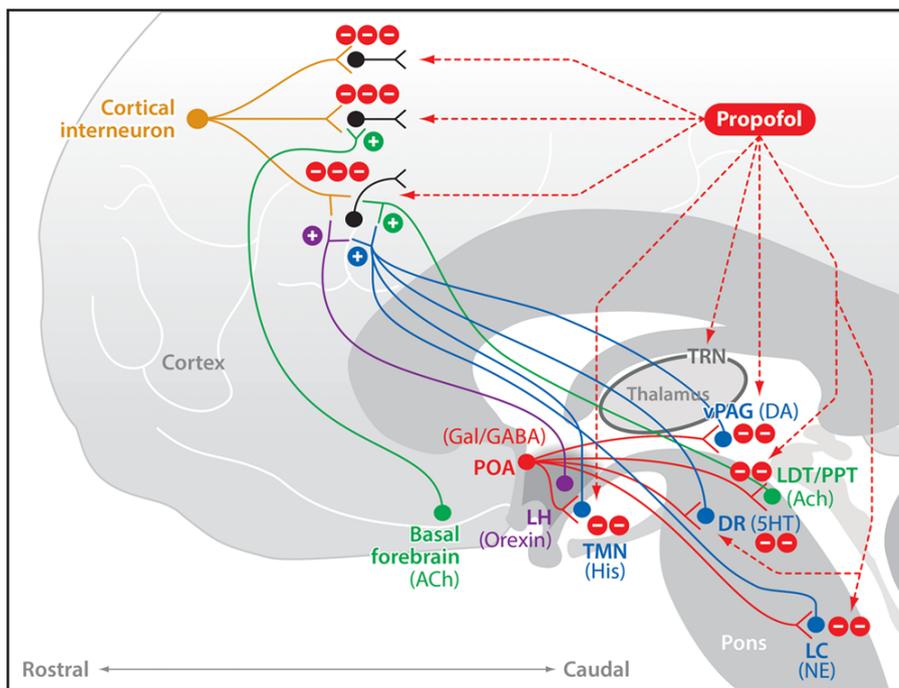


Figura 7 Siti d'azione del propofol. Da *Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists Part I: Background and Basic Signatures*. *Anesthesiology*. 2015;123(4):937-960.

## Ipnosi

L'effetto ipnotico del propofol è determinato dal potenziamento della trasmissione inibitoria gabaergica a livello della corteccia, del talamo e del tronco encefalico: il legame del farmaco alla subunità  $\beta$  del recettore  $GABA_A$  postsinaptico determina una corrente di cloro che iperpolarizza la membrana postsinaptica e inibisce la depolarizzazione dei neuroni con effetto dose-dipendente. In particolare, a basse concentrazioni il propofol ha un'azione di potenziamento della corrente del cloro attivata dal GABA, mentre ad alte concentrazioni è in grado di attivare autonomamente l'apertura del canale.

Si ritiene che la perdita di coscienza insorga grazie all'iperpolarizzazione dei neuroni talamocorticali, che spegne i loop talamocorticali e cortico-corticali (17).

**Amnesia**

Il propofol presenta proprietà amnesiche che interessano principalmente la memoria esplicita in modo dose-dipendente. L'esatto meccanismo neurologico per cui il propofol è in grado di indurre amnesia non è ancora del tutto chiarito (17).

**Ansiolisi**

A dosi subipnotiche il propofol è in grado di indurre ansiolisi e, sebbene in meccanismo esatto non sia ancora stato determinato, si pensa che questo effetto sia dovuto all'inibizione dell'attività serotonergica nell'ippocampo o all'inibizione dell'ossido nitrico sintasi in ipotalamo, amigdala e ippocampo (17).

**Analgesia**

L'attività analgesica del propofol a dosi subipnotiche è stata descritta in diversi studi. (30)

Questo effetto potrebbe essere determinato da un'azione del propofol a livello spinale, in particolare tramite la modulazione dei recettori GABA<sub>A</sub> (31).

**Antiemesi**

I pazienti anestetizzati con propofol presentano un'incidenza di PONV significativamente ridotta rispetto ai pazienti anestetizzati con altri agenti ipnotici, indipendentemente dall'aggiunta di altri farmaci, dalle caratteristiche del paziente e dall'uso di oppioidi. Il meccanismo alla base dell'azione antiemetica del propofol non è del tutto chiarito ma è stato dimostrato che il farmaco:

- Interagisce con i recettori dopaminergici della chemoreceptor trigger zone
- Inibisce il sistema limbico e interferisce con i riflessi corticali che raggiungono il centro del vomito
- Inibisce i recettori 5-HT<sub>3</sub> del SNC in modo non-competitivo e dose-dipendente (17).

### **Effetti neurofisiologici**

Il propofol è in grado di ridurre il flusso ematico cerebrale, la pressione intracranica e il metabolismo cerebrale, mantenendo comunque inalterate l'autoregolazione statica e dinamica e la risposta vascolare alla CO<sub>2</sub>. Inoltre, è stato stabilito un ruolo del propofol nella neuroprotezione multimodale (32).

#### **1.3.3.6 Sistema cardiovascolare**

Il principale effetto cardiovascolare del propofol è la riduzione della pressione arteriosa insieme alla riduzione della gittata cardiaca. L'effetto è dose-dipendente, si verifica anche a dosi subipnotiche ed è mediato, almeno in parte, dalla riduzione sia del tono simpatico sia delle resistenze vascolari. Inoltre, il propofol inibisce il riflesso barocettore, intensificando la depressione cardiovascolare (33).

A livello cardiaco il propofol esercita un effetto inotropo negativo diretto solo a concentrazioni che superano il range clinico, tramite una riduzione dose-dipendente dell'uptake di calcio nel reticolo sarcoplasmatico (34).

#### **1.3.3.7 Sistema respiratorio**

Il propofol interferisce con la ventilazione in maniera dose-dipendente, riducendo le risposte centrali a ipossia e ipercapnia, e provocando apnea ad alte dosi. (35)

Inoltre, il propofol modifica il pattern di respirazione riducendo il contributo della cassa toracica al volume corrente determinando rilassamento e soppressione dei riflessi delle vie aeree superiori. (36) A livello bronchiale viene attenuata la broncocostrizione vagale e indotta dalla metacolina, mentre a livello polmonare viene potenziata la vasocostrizione da ipossia. (37)

### **1.3.4 Ketamina**

La ketamina è un derivato della fenciclidina sintetizzato per la prima volta nel 1962 e introdotto nella pratica clinica nel 1970.

Questo composto, grazie all'antagonismo dei recettori NMDA, è in grado di indurre la cosiddetta "anestesia dissociativa", ovvero uno stato come di trance in cui il soggetto è disconnesso dall'ambiente in cui si trova.

La ketamina è un anestetico sicuro con potenziali usi nell'ambito della terapia del dolore, della neurologia e della psichiatria. (38)

Dal punto di vista chimico la molecola della ketamina è denominata 2-(2-chlorophenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanone, ed è un composto liposolubile con struttura chirale. (39)

L'enantiomero-S sembra essere 4 volte più potente dell'enantiomero-R. (40)

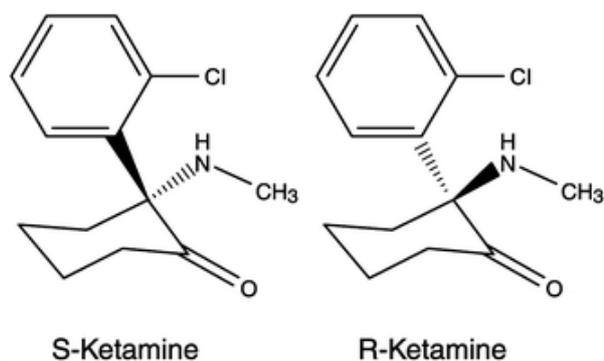


Figura 8 Enantiomeri della ketamina. Da *Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy*

#### 1.3.4.1 Farmacocinetica

La ketamina è adatta alla somministrazione endovenosa, orale, nasale e sublinguale. La biodisponibilità orale, tuttavia, è bassa, compresa tra l'8% e il 24%, a causa dell'effetto di primo passaggio nel fegato. Questo aspetto è giustificato dal valore della clearance sistemica (60-147L/h/70 Kg), che eguaglia il flusso ematico epatico. L'emivita della ketamina è di 2-3 ore.

Le principali vie di somministrazione, i dosaggi per i diversi scopi, la biodisponibilità, il tempo di onset dell'azione e la durata di azione sono riportati in Figura 9 (41).

Route of Administration	Typical Dosing	Bioavailability, %	Time of Onset	Duration of Action After Dosing
Intravenous	1-4.5 mg/kg for general anesthesia induction; 1-6 mg/kg per hour for anesthesia maintenance; 0.5-2 mg/kg for 1-d outpatient or 3- to 5-d inpatient awake ketamine infusions in chronic pain (higher dosages titrated to effect from lower doses); 0.2-0.75 mg/kg for procedural analgesia, can be repeated; 0.1 mg/kg for IV infusion test; 5- to 35-mg/h continuous infusion for acute traumatic or postoperative pain, 1-7 mg/demand dose mixed with opioids in patient-controlled analgesia	N/A	30 s	5-10 min for bolus doses
Intramuscular	2-4 times IV dosing; 5-10 mg/kg for surgical anesthesia; 0.4-2 mg/kg for procedural analgesia; bolus and treatment dosing 0.10-0.5 mg/kg for chronic pain	75-95	2-5 min	30-75 min
Intranasal	0.2-1 mg/kg for chronic pain and sedation; 3-6 mg/kg for procedural analgesia and anesthetic premedication	25-50	5-10 min	45-120 min
Subcutaneous	0.1-1.2 mg/kg per hour for chronic pain; bolus and treatment dosing 0.10-0.6 mg/kg	75-95	10-30 min	45-120 min
Oral	0.3-1.25 mg/kg for chronic pain; up to 3 mg/kg for procedural analgesia and anesthetic premedication	10-20	5-20 min	2-4 h
Rectal	5-10 mg/kg for anesthesia premedication and procedural analgesia	25-30	5-15 min	2-3 h
Topical	1%-10% cream for chronic pain	<5	<2 d	NA

Figura 9 Caratteristiche farmacocinetiche della ketamina.

Dopo l'assorbimento sistemico la ketamina viene velocemente distribuita all'encefalo e ai tessuti più perfusi e, in quanto molecola lipofila, presenta un volume di distribuzione allo stato stazionario di 160-550L/70 Kg.

Nel fegato la ketamina va incontro a metabolismo ossidativo mediato principalmente dal CYP3A e dal CYP2B6 (42), con produzione dei metaboliti attivi norketamina, deidronorketamina, idrossiketamina, e idrossinorketamina (40).

La norketamina costituisce l'80% dei metaboliti e compare nel sangue 2-3 minuti dopo l'iniezione endovenosa di un bolo di ketamina, raggiungendo il picco di concentrazione plasmatica dopo 30 minuti. Questa molecola presenta effetto analgesico e rispetto alla ketamina ha una potenza del 20-30%. (43)

Tutti i metaboliti vengono infine escreti nella bile e nelle urine dopo glucuronidazione.

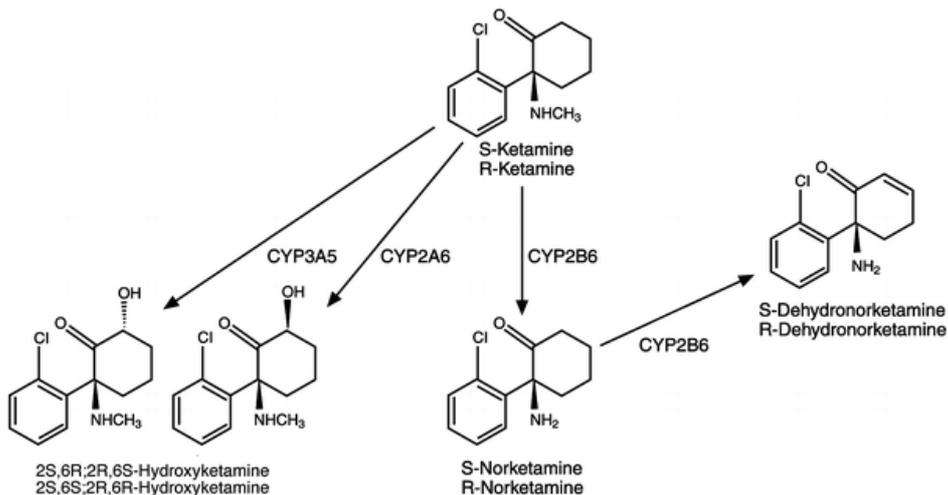


Figura 10 Metabolismo della ketamina. Da Peltoniemi et al. *Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. Clin Pharmacokinet* 55, 1059–1077 (2016)

#### 1.3.4.2 Farmacocinetica nel paziente obeso

Uno studio effettuato su pazienti obesi con lesioni cerebrali o spinali ha rilevato aumenti del volume di distribuzione e della clearance del farmaco. L'aumento del volume di distribuzione ammontava a tre volte quello dei pazienti normopeso, mentre la clearance risultava aumentata, ma meno del volume di distribuzione. Per quanto riguarda il calcolo delle dosi di carico, l'adjusted body weight, o in alternativa l'IBW, sembra essere il valore corretto da utilizzare data la lipofilità della ketamina, soprattutto nei pazienti con BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>. (44)

### **1.3.4.3 Farmacodinamica**

Il principale target molecolare della ketamina è il recettore NMDA, un recettore post-sinaptico, ionotropico del glutammato, a livello cerebrale e spinale (45). Essendo l'azione del farmaco quella di bloccare un canale, affinché ciò avvenga il canale deve essere aperto (39). Dal momento che generalmente i canali presenti sugli interneuroni inibitori GABAergici sono più attivi di quelli presenti sui neuroni piramidali, la ketamina a basse dosi esercita il suo effetto principalmente a livello dei primi (46). In particolare, la ketamina a basse dosi agisce sugli interneuroni inibitori presenti a livello della corteccia e in siti subcorticali quali il talamo, l'ippocampo e il sistema limbico.

Tramite questo meccanismo d'azione, i neuroni eccitatori a valle perdono l'inibizione e aumentano la loro attività, con conseguente aumento del metabolismo cerebrale (47).

Basse dosi di ketamina determinano comunemente allucinazioni, stati dissociativi, euforia e disforia, poiché le comunicazioni tra regioni cerebrali quali la corteccia, l'ippocampo e l'amigdala, vengono meno modulate e controllate dagli interneuroni inibitori.

Gli effetti allucinatori sono probabilmente potenziati dall'alterazione della trasmissione dopaminergica nella corteccia prefrontale, dovuta in parte all'aumentata attività glutammatergica su recettori non-NMDA (48).

L'effetto analgesico della ketamina è in parte determinato dall'azione sui recettori NMDA a livello dei gangli delle corna dorsali, ovvero la prima sinapsi spinale della via del dolore.

Aumentando il dosaggio della ketamina, il farmaco è in grado di antagonizzare anche i recettori NMDA presenti sui neuroni eccitatori glutammatergici, determinando perdita di coscienza.

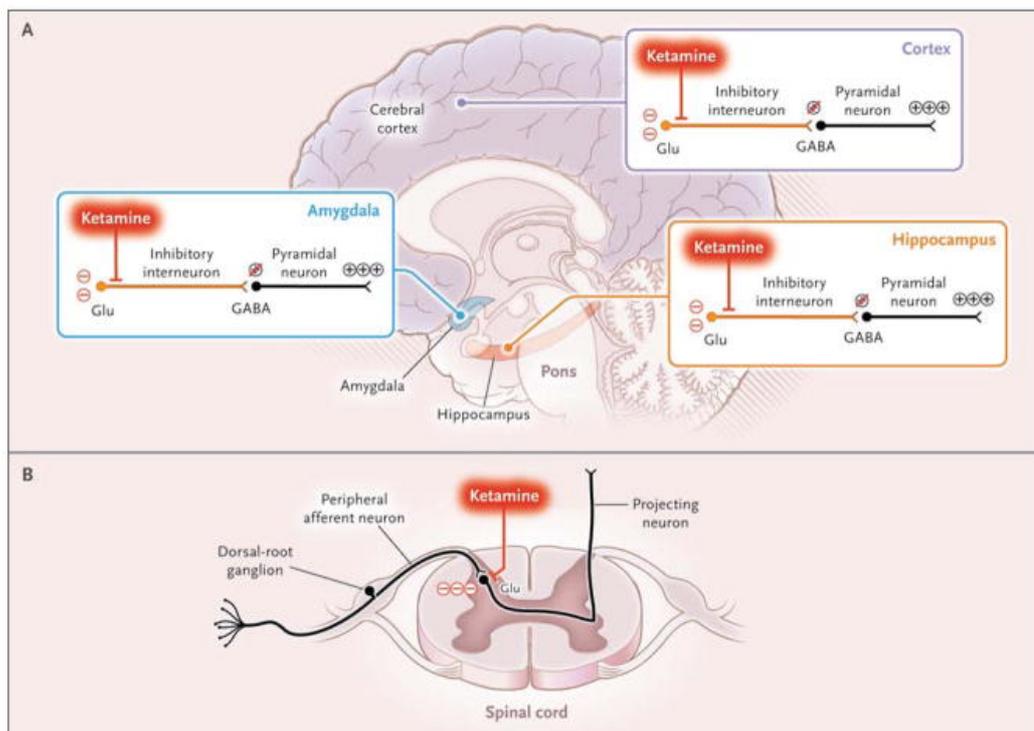


Figura 11 Siti d'azione della ketamina. Da Brown EN, Lydic R, Schiff ND. *General anesthesia, sleep, and coma. N Engl J Med.* 2010 Dec 30;363(27):2638-50.

## 1.4 Anestetici inalatori

### 1.4.1 Desflurano

Il desflurano è un anestetico generale caratterizzato da una rapida comparsa dell'azione e rapido risveglio del paziente, utilizzato per il mantenimento dell'anestesia solitamente dopo l'induzione con un farmaco endovenoso. L'induzione con anestetico endovenoso è consigliabile nel contesto dell'anestesia mantenuta con desflurano poiché quest'ultimo, nel paziente sveglio, risulta irritante per l'albero bronchiale e può determinare tosse, ipersalivazione e broncospasmo.

Il nome della molecola è 2-(difluorometossi)-1,1,1,2-tetrafluoroetano e a temperatura ambiente si presenta come liquido altamente volatile. Per questo motivo la somministrazione di desflurano richiede l'uso di vaporizzatori riscaldati che producono vapore puro, diluito in modo appropriato con altri gas (O<sub>2</sub>, aria o N<sub>2</sub>O).

#### **1.4.1.1 Farmacocinetica**

Il desflurano presenta, rispetto agli altri anestetici inalatori, un coefficiente di ripartizione sangue:gas molto ridotto, pari a 0.42, inoltre non è particolarmente solubile nel tessuto adiposo o negli altri tessuti periferici. Per questo motivo la concentrazione alveolare (ed ematica) raggiunge rapidamente i livelli di concentrazione dell'aria inspirata. Le caratteristiche citate permettono di indurre molto rapidamente l'anestesia, di modulare altrettanto rapidamente il grado di profondità della stessa modificando la concentrazione nell'aria inspirata, e di risvegliare in tempi brevi il paziente.

Per quanto riguarda il metabolismo, più del 99% del desflurano viene escreto immutato attraverso i polmoni, mentre solo una minima parte viene metabolizzata.

#### **1.4.1.2 Farmacodinamica**

Il target principale del desflurano è il recettore GABA<sub>A</sub>. L'effetto ipnotico del farmaco è determinato dall'aumentata attività GABAergica degli interneuroni inibitori a livello corticale e nel talamo e a livello delle proiezioni inibitorie GABAergiche dirette dall'area preottica dell'ipotalamo ai centri della veglia nel tronco encefalico (49).

Oltre all'azione primaria sulla trasmissione GABAergica, il desflurano agisce anche su altri canali ionici ligando-dipendenti quali ad esempio i recettori della glicina, i recettori colinergici nicotinici e i recettori NMDA. I recettori della glicina, fisiologicamente canali per il cloro, possono svolgere un ruolo nel mediare l'inibizione da parte dell'anestetico delle risposte agli stimoli dolorosi. Gli anestetici inalatori agiscono sui recettori della glicina potenziando la capacità di quest'ultima di legare i suoi recettori, che presentano un'importante funzione nell'ambito della neurotrasmissione inibitoria spinale e troncata. Si ritiene inoltre che a concentrazioni subanestetiche i gas alogenati potrebbero mediare altri aspetti dell'anestesia, come l'analgesia e l'amnesia, esercitando un'azione inibitoria su classi di recettori neuronali nicotinici dell'acetilcolina. (50)

### **1.4.1.3 Effetti collaterali**

#### **Sistema cardiovascolare**

A livello cardiovascolare il desflurano determina ipotensione riducendo le resistenze periferiche, mantenendo comunque la gittata cardiaca e la perfusione dei circoli splanchnico, renale, cerebrale e coronarico. Questi effetti non cessano con il prolungarsi della durata della somministrazione. (51)

#### **Sistema respiratorio**

Il desflurano agisce come broncodilatatore e determina, in modo concentrazione-dipendente, l'aumento della frequenza respiratoria e la riduzione del volume corrente. Somministrato a concentrazioni inferiori a 1 MAC l'effetto netto non modifica la ventilazione al minuto. (50)

#### **Sistema nervoso**

Il desflurano a livello cerebrale riduce le resistenze vascolari e, in condizioni di normocapnia e normotensione, aumenta il flusso cerebrale, con possibile aumento della pressione intracranica nei pazienti con ridotta espansibilità endocranica. In anestesia con desflurano viene mantenuto il riflesso vasocostrittore all'ipocapnia; pertanto, è possibile contrastare l'aumento della pressione intracranica tramite l'iperventilazione. (50)

#### **Muscolatura**

A livello della muscolatura scheletrica il desflurano determina miorilassamento, potenziando gli effetti dei bloccanti neuromuscolari sia depolarizzanti sia non depolarizzanti. (50)

### **1.4.2 Sevoflurano**

Il sevoflurano, o 1,1,1,3,3,3-esfluoro-2-(fluorometossi)propano, è un anestetico inalatorio che a temperatura ambiente si presenta come liquido incolore e volatile. Contrariamente al desflurano, è un gas ideale anche per l'induzione dell'anestesia dal momento che presenta un odore piacevole, un profilo di rapida ripresa funzionale e non risulta irritante per le vie aeree.

#### **1.4.2.1 Farmacocinetica**

Il sevoflurano presenta caratteristiche farmacocinetiche simili a quelle del desflurano. Il coefficiente di ripartizione sangue:gas è leggermente maggiore rispetto a quello del desflurano (0.63 vs 0.42), tuttavia ciò garantisce comunque la rapida induzione dell'anestesia e la pronta modulazione della profondità dell'anestesia modificando la concentrazione somministrata.

Dal punto di vista del metabolismo il sevoflurano viene metabolizzato per il 5% del CYP2E1. Il prodotto principale di questo metabolismo è l'esfluoroisopropanolo, tuttavia viene prodotto anche fluoruro inorganico.

#### **1.4.2.2 Farmacodinamica**

Come per il desflurano, il principale target molecolare del sevoflurano è il recettore GABA<sub>A</sub>. La potenza anestetica del sevoflurano è tuttavia maggiore del 30% rispetto a quella del desflurano. (52). L'effetto ipnotico del farmaco è determinato dall'aumentata attività GABAergica degli interneuroni inibitori a livello corticale e nel talamo e a livello delle proiezioni inibitorie GABAergiche dirette dall'area preottica dell'ipotalamo ai centri della veglia nel tronco encefalico. (49)

Oltre all'azione primaria sulla trasmissione GABAergica, il sevoflurano, così come il desflurano, blocca i canali del potassio a due pori, i recettori della glicina, colinergici nicotinici e NMDA. (53)

#### **1.4.2.3 Effetti collaterali**

##### **Sistema cardiovascolare**

Il sevoflurano riduce in maniera dose-dipendente la gittata cardiaca e la pressione arteriosa. Non producendo tachicardia può essere preferibile nei pazienti a rischio di ischemia miocardica. (50)

##### **Sistema respiratorio**

Il sevoflurano è un potente broncodilatatore, il più efficace sotto questo aspetto tra tutti gli anestetici inalatori. Inoltre, determina in maniera dose-dipendente,

una riduzione del volume corrente e un aumento della frequenza respiratoria nel paziente che respira spontaneamente. L'aumento della frequenza respiratoria non è tuttavia sufficiente a compensare la riduzione del volume corrente, motivo per cui si verifica un aumento della PaCO<sub>2</sub>. (50)

### **Sistema nervoso centrale**

Anche il sevoflurano, come il desflurano, può determinare un aumento della pressione endocranica nei pazienti con ridotta espandibilità intracranica. Questo effetto può essere compensato iperventilando il paziente dal momento che in anestesia con sevoflurano viene comunque mantenuta la risposta vasocostrittoria all'ipocapnia. (50)

### **Muscolatura scheletrica**

Il sevoflurano determina rilassamento della muscolatura scheletrica, andando a potenziare l'effetto dei bloccanti neuromuscolari depolarizzanti e non depolarizzanti. (50)

## **1.5 Monitoraggio elettroencefalografico della profondità dell'anestesia**

La profondità dell'anestesia è un costrutto teorico utilizzato per concettualizzare l'effetto degli anestetici sul sistema nervoso centrale.

In passato al fine di valutare l'effetto degli anestetici venivano utilizzati indicatori indiretti dell'azione sedativa e ipnotica, quali la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, il pattern respiratorio e l'assenza di movimenti (54).

Nel tempo sono stati sviluppati metodi che permettessero di caratterizzare meglio l'azione degli anestetici a livello cerebrale, in particolare tramite il monitoraggio elettroencefalografico.

Il monitoraggio tramite EEG, infatti, fornisce una finestra sugli stati oscillatori cerebrali indotti dai diversi farmaci anestetici grazie all'azione su specifici target molecolari e circuiti cerebrali (29).

Un tracciato EEG può presentare diversi tipi di onde (Tabella I), ciascuna caratterizzata da un range di frequenze e associata a specifiche attività cerebrali.

L'EEG di un paziente sveglio si caratterizza per la presenza di un'elevata attività alfa che, con l'instaurarsi degli effetti degli anestetici generali, viene sostituita da onde a frequenza minore e ampiezza maggiore (29).

<b>Tabella I. Onde elettroencefalografiche</b>	
<b>Onde</b>	<b>Range di frequenza (Hz)</b>
Lente	>1
Delta	1-4
Theta	5-8
Alfa	9-12
Beta	13-25
Gamma	26-80

### **1.5.1 Peculiarità elettroencefalografiche di propofol, ketamina, sevoflurano e desflurano**

#### **Propofol**

L'induzione dell'anestesia generale con un bolo di propofol determina, nel giro di 10-30 secondi, la comparsa all'elettroencefalogramma di onde ampie lente e delta che coincidono con la perdita di coscienza, la scomparsa del riflesso oculocefalico e la comparsa di apnea e atonia. La somministrazione di un ulteriore bolo di farmaco prima o dopo l'intubazione può avere due risultati: il rinforzo delle onde lente o la conversione di queste in burst suppression.

Il burst suppression si definisce come uno stato di profonda inattivazione cerebrale durante il quale il tracciato elettroencefalografico è caratterizzato dall'alternanza di periodi di attività elettrica e periodi di isoelettricità.

Con il regredire degli effetti del bolo di propofol, al mantenimento con il farmaco in infusione, l'elettroencefalogramma mostra onde lente-delta disorganizzate e onde alfa organizzate. La presenza di queste onde alfa organizzate molto probabilmente impedisce la normale comunicazione tra talamo e corteccia, mentre le oscillazioni lente disorganizzate riflettono il blocco delle comunicazioni intracorticali.

Alla cessazione della somministrazione di propofol, nel tracciato elettroencefalografico le oscillazioni lente e alfa vengono gradualmente sostituite da oscillazioni beta e gamma, caratterizzate da maggiore frequenza e minore ampiezza. Al risveglio del paziente, la ripresa dell'attività corticale, e

indirettamente di quella talamica e del tronco encefalico, si manifestano con il ritorno nel tracciato EEG di oscillazioni ad alta frequenza. (29)

Nel paziente solamente sedato con propofol è possibile osservare un fenomeno denominato "eccitazione paradossa", che si manifesta al tracciato elettroencefalografico con oscillazioni beta. L'eccitazione paradossa è uno stato di euforia o disforia con presenza di movimenti che si può manifestare in pazienti sedati determinato da due meccanismi: il primo è l'inibizione, mediata dal recettore GABA<sub>A1</sub>, degli impulsi inibitori diretti dal globus pallidus al talamo, determinando un aumento degli impulsi eccitatori talamo-corticali. (55) Il secondo meccanismo è il blocco delle correnti lente del potassio nei neuroni corticali in seguito alla somministrazione di basse dosi di propofol. (56)

### **Ketamina**

Le caratteristiche elettroencefalografiche della ketamina si distinguono rispetto a quelle degli altri anestetici ad azione prevalentemente GABAergica.

L'induzione dell'anestesia con la ketamina si manifesta al tracciato elettroencefalografico con un pattern attivo, che rispecchia il meccanismo d'azione di antagonismo sul recettore NMDA: immediatamente dopo l'induzione dell'anestesia generale infatti è possibile osservare la presenza di oscillazioni gamma alternate a oscillazioni lente (gamma burst), con un tracciato che progressivamente evolve verso un pattern stabile con onde beta e gamma.

Il tracciato elettroencefalografico durante il gamma burst manifesta la presenza di un aumento delle onde del range di frequenze lente, delta, theta e gamma.

La transizione dal pattern gamma burst al pattern stabile con oscillazioni beta e gamma è probabilmente determinata dalla riduzione dei livelli plasmatici di ketamina in seguito alla somministrazione di un bolo di farmaco. Le oscillazioni lente possono quindi essere mantenute tramite l'infusione di ketamina a dosi anestetiche. (57)

Le oscillazioni lente riflettono a livello elettroencefalografico l'interruzione delle principali vie eccitatorie glutammatergiche con origine nel nucleo parabrachiale e nella formazione reticolare pontina dirette al talamo e al prosencefalo basale.

Questa interruzione si traduce in una riduzione dei segnali eccitatori inviati dal talamo e dal prosencefalo basale alla corteccia.

Per quanto riguarda l'effetto della ketamina sulle onde theta, la presenza di queste correla con la somministrazione di dosi anestetiche sufficienti a indurre la perdita di coscienza.

La somministrazione di ketamina a dosi analgesiche produce a livello elettroencefalografico una riduzione delle onde alfa-beta.

La somministrazione concomitante di altri anestetici quali propofol, sevoflurano e desflurano determina uno spostamento delle frequenze nel range delle oscillazioni beta. (57)

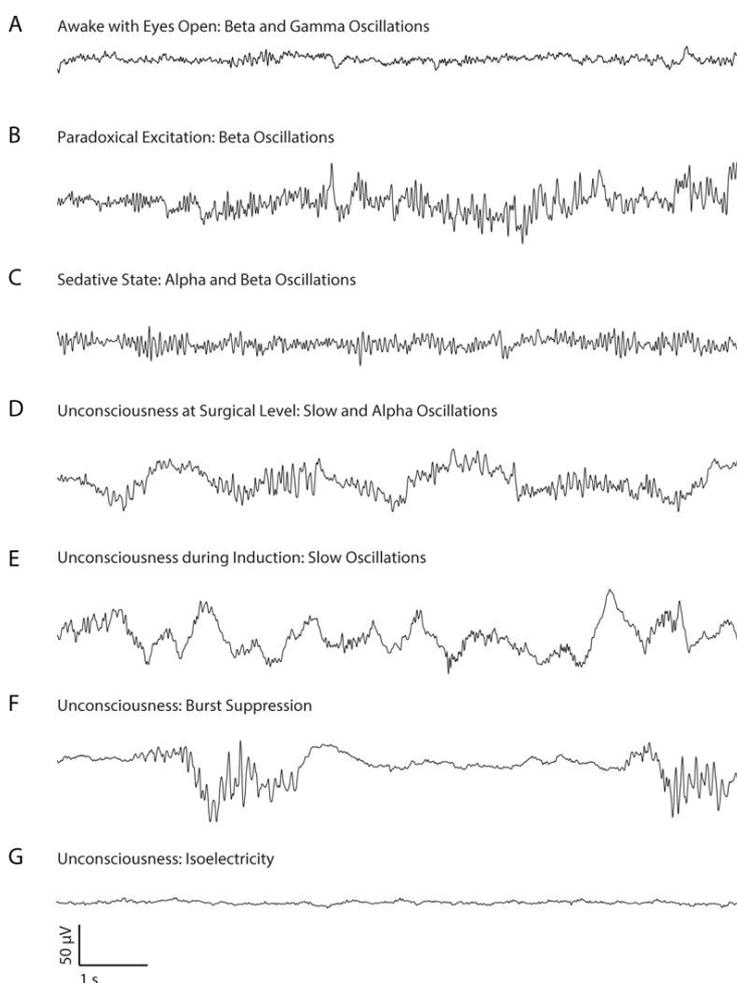


Figura 12 Caratteristiche elettroencefalografiche di sedazione e perdita di coscienza indotte dal propofol. Da Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. *Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures*.

### **Sevoflurano**

Somministrato a concentrazioni inferiori alla MAC, il sevoflurano determina la comparsa all'elettroencefalogramma di onde alfa e lente-delta molto simili a quelle prodotte dal propofol. Quando la concentrazione di sevoflurano raggiunge o supera la MAC, il tracciato mostra la caratteristica comparsa di oscillazioni theta, creando un pattern di frequenze equamente distribuite dal range delle onde lente al range delle onde alfa. Diminuendo la concentrazione del gas, le onde theta sono le prime a scomparire.

Al risveglio dall'anestesia con sevoflurano le onde lente e delta scompaiono mentre le onde alfa evolvono in onde beta e oscillazioni gamma. (29)

### **Desflurano**

Il desflurano presenta un pattern elettroencefalografico simile a quello del sevoflurano. La somministrazione a concentrazioni inferiori alla MAC determina la comparsa di onde alfa e lente-delta. Il raggiungimento di concentrazioni pari o superiori alla MAC il tracciato si completa con la comparsa di onde theta, che riflettono uno stato di profonda perdita di coscienza. Similmente a quanto avviene per il sevoflurano, l'elettroencefalogramma del paziente in fase di risveglio evidenzia inizialmente la scomparsa delle onde theta, a cui fa seguito quella delle onde alfa e lente-delta che vengono sostituite dal ripristino nell'attività nel range beta e gamma. (29)

#### **1.5.2 Bispectral Index (BIS)**

Il Bispectral Index rientra fra i sistemi di monitoraggio della profondità dell'anestesia basati sull'elaborazione del pattern EEG.

Il tracciato elettroencefalografico raccolto da sensori posti sulla fronte del paziente viene analizzato tramite un algoritmo che restituisce un valore compreso tra 0 e 100. Questo valore indica il livello di profondità dell'anestesia in cui si trova il paziente: 0 corrisponde all'assenza di attività cerebrale, mentre 100 corrisponde ad una piena coscienza.

Durante un intervento chirurgico in anestesia generale, mantenere il valore del BIS compreso tra 40 e 60 permette di ottenere un adeguato livello di perdita di

coscienza (58). Il continuo monitoraggio del livello di ipnosi permette di evitare sovradosaggio e sottodosaggio degli anestetici generali, inoltre ottimizza i tempi di risveglio e di estubazione poiché il dosaggio dell'anestetico è adattato allo specifico paziente (59).

Un limite dell'utilizzo del BIS sta nel fatto che si presume che ad un dato valore dell'indice corrisponda lo stesso livello di profondità dell'anestesia per tutti gli anestetici. Ciò consegue al fatto che la maggior parte degli anestetici determina, all'aumentare del dosaggio, un rallentamento delle onde all'EEG.

Esistono tuttavia due anestetici che determinano un tracciato EEG tale per cui il valore del BIS derivato può risultare fuorviante e poco affidabile. Questi anestetici in particolare sono la ketamina e l'ossido nitrico, associati a pattern elettroencefalografici attivi che tendono ad aumentare il valore del BIS e a far sorgere dubbi sul fatto che il paziente possa essere cosciente. (29)

È dunque fondamentale in questi casi conoscere il meccanismo d'azione dei farmaci somministrati e i pattern elettroencefalografici prodotti, in modo tale da non interpretare erroneamente il BIS e sovradosare il farmaco anestetico di mantenimento.

### **1.5.3 Spectral Edge Frequency 95**

Lo Spectral Edge Frequency 95 è un indice ricavato dal monitoraggio elettroencefalografico del paziente durante l'anestesia generale. Questo indice quantifica la frequenza al di sotto della quale si trova il 95% delle onde raccolte dagli elettrodi. Il valore del SEF<sub>95</sub> in un individuo cosciente si attesta di solito al di sopra dei 20Hz, mentre durante la chirurgia il range ottimale è compreso tra 10Hz e 15Hz (60).

Similmente a quanto avviene per il BIS, la somministrazione di ketamina determina un aumento globale dell'attività elettroencefalografica che si traduce in un aumento del SEF<sub>95</sub>.

## 2 SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo primario dello studio è definire l'impatto della somministrazione di ketamina a scopo analgesico sui valori di BIS e SEF<sub>95</sub> in pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica. In particolare, vengono identificati:

- La presenza o meno di un picco nei valori di BIS e SEF<sub>95</sub> in anestesia generale con mantenimento in propofol, desflurano e sevoflurano;
- I valori massimi raggiunti;
- La latenza temporale dei picchi dalla somministrazione della ketamina;
- L'andamento dei valori di BIS e SEF<sub>95</sub> durante l'intervento.

Altri obiettivi dello studio sono:

- Confrontare il differente impatto della ketamina su BIS e SEF<sub>95</sub> fra i tre anestetici generali utilizzati;
- Motivare queste differenze;
- Descrivere e motivare la relazione tra i valori di BIS e SEF<sub>95</sub> e il BMI dei pazienti;
- Descrivere e motivare la relazione tra i valori di BIS e SEF<sub>95</sub> e il rapporto ketamina/TBW.

## 3 MATERIALI E METODI

### 3.1 Disegno dello studio

Il presente è uno studio osservazionale prospettico monocentrico; per lo studio sono stati arruolati 70 pazienti maggiorenni candidati ad intervento di chirurgia bariatrica presso la Week surgery dell’Azienda Ospedale-Università di Padova.

Gli interventi eseguiti comprendono laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG), Rou-en-y gastric bypass (RYGB), one-anastomosis gastric bypass o mini-bypass (OAGB) e rimozione di bendaggio gastrico, eseguiti nel periodo dal 1° marzo 2023 al 16 maggio 2023.

Durante l’anestesia generale con blocco neuromuscolare il mantenimento è stato effettuato con propofol in TIVA-TCI oppure desflurano o sevoflurano e per il monitoraggio è stato utilizzato il *Bispectral Index monitoring*.

In particolare, per 35 pazienti il mantenimento dell’anestesia è stato effettuato con propofol, per 15 pazienti con desflurano e per 20 pazienti con sevoflurano.

A tutti i pazienti è stato somministrato un bolo di 50 mg di ketamina endovenosa a scopo analgesico al momento dell’incisione.

Lo studio è stato interrotto il 16 maggio 2023 per scarsità di ketamina nelle farmacie ospedaliere.

### 3.2 Variabili considerate

Ai fini dello studio sono state considerate le seguenti variabili demografiche e antropometriche:

- Età (anni)
- Altezza (cm)
- Peso totale (kg)
- BMI (kg/m<sup>2</sup>)
- Ideal Body Weight (IBW)
- Corrected Body Weight (CBW)
- Mallampati score
- Cormack-Lehane score
- Neck circumference to thyromental distance ratio (NC/DTM)

Le comorbidità:

- Rischio di OSAS tramite STOP-Bang score
- Diabete mellito, OSAS, dislipidemie, ipertensione arteriosa, asma, infarto miocardico, malattia da reflusso gastroesofageo
- Altre eventuali comorbidità

Le variabili intraoperatorie:

- BIS basale, a fine intervento, al risveglio e valori intermedi ogni due minuti fino alla fine dello pneumoperitoneo
- SEF<sub>95</sub> basale e valori intermedi ogni due minuti fino alla fine dello pneumoperitoneo
- Ketamina/CBW
- Ketamina/TBW
- Cet propofol di mantenimento e al risveglio
- MAC alveolare di mantenimento e al risveglio
- MAC brain al risveglio e di mantenimento

Infine, sono stati considerati:

- Tempo di risveglio
- Tempo di estubazione
- Durata dell'intervento
- Durata dell'anestesia
- Presenza di ipossiemia post-estubazione
- SaO<sub>2</sub> a 15 minuti di PACU
- Pressione arteriosa sistolica, media e diastolica a 15 minuti di PACU
- Frequenza cardiaca a 15 minuti di PACU
- Intensità del dolore post-operatorio a 15 minuti di PACU
- Intensità della PONV a 15 minuti di PACU
- 4AT score a 15 minuti di PACU
- Durata PACU

Il rischio di OSAS è stato valutato tramite lo STOP-Bang score riportato in figura

In particolare, i pazienti vengono stratificati in rischio basso (>3 yes), moderato (3-4 yes) e alto (>5 yes).

<b>STOP</b>		
<b>Do you often SNORE loudly (louder than talking)</b>	Yes	No
<b>Do you often feel TIRED, fatigued or sleepy during day</b>	Yes	No
<b>Has anyone OBSERVED you stop breathing during sleep</b>	Yes	No
<b>Do you have high blood PRESSURE</b>	Yes	No
<b>BANG</b>		
<b>BMI more than 35Kg/m<sup>2</sup></b>	Yes	No
<b>AGE over 50 years</b>	Yes	No
<b>NECK circumference &gt; 40cm</b>	Yes	No
<b>GENDER Male</b>	Yes	No
<b>Score 1 point for each positive response</b>		
<b>Scoring Interpretation: 0-2 Low Risk; 3-4 Intermediate Risk; 5 or more High Risk</b>		

Figura 13 Stop Bang Score. Da LSG vs MGB-OAGB: 5-Year Follow-up Data and Comparative Outcome of the Two Procedures over Long Term—Results of a Randomised Control Trial - Scientific Figure on ResearchGate.

Il valore basale del BIS e del SEF<sub>95</sub> è stato misurato al momento subito precedente la somministrazione del bolo di ketamina.

Per definire il risveglio è stata considerata l'apertura spontanea degli occhi.

Sia il tempo di risveglio che di estubazione sono stati misurati a partire dalla cessazione della somministrazione dell'anestetico di mantenimento.

L'intensità della nausea e del dolore post-operatori sono stati valutati mediante una scala numerica (*Numeric Rating Scale*) variabile da 0 a 10, in cui 0 corrisponde all'assenza di nausea o dolore mentre 10 corrisponde alla massima intensità immaginabile di questi sintomi.

Il 4AT score somministrato ai pazienti a 15 minuti dall'uscita dalla sala operatoria è uno strumento di screening ideato per un *assessment* rapido del deficit cognitivo e del delirium. Le domande poste al paziente nel 4AT score sono riportate in figura. Dalla somma dei punteggi ottenuti per ogni item il paziente può ottenere un punteggio da 0 a 12: con un punteggio di 0 è improbabile che il paziente abbia sviluppato delirium, con punteggio tra 1 e 3 vi è un possibile decadimento

cognitivo mentre con punteggi superiori o uguali a 4 è possibile che il paziente abbia sviluppato delirium associato o meno a decadimento cognitivo.

---

	<b>CIRCLE</b>	
<b>[1] ALERTNESS</b>		
<i>This includes patients who may be markedly drowsy (eg. difficult to rouse and/or obviously sleepy during assessment) or agitated/hyperactive. Observe the patient. If asleep, attempt to wake with speech or gentle touch on shoulder. Ask the patient to state their name and address to assist rating.</i>		
Normal (fully alert, but not agitated, throughout assessment)	0	
Mild sleepiness for <10 seconds after waking, then normal	0	
Clearly abnormal	4	
<b>[2] AMT4</b>		
<i>Age, date of birth, place (name of the hospital or building), current year.</i>		
No mistakes	0	
1 mistake	1	
2 or more mistakes/untestable	2	
<b>[3] ATTENTION</b>		
<i>Ask the patient: "Please tell me the months of the year in backwards order, starting at December." To assist initial understanding one prompt of "what is the month before December?" is permitted.</i>		
Months of the year backwards	Achieves 7 months or more correctly	0
	Starts but scores <7 months / refuses to start	1
	Untestable (cannot start because unwell, drowsy, inattentive)	2
<b>[4] ACUTE CHANGE OR FLUCTUATING COURSE</b>		
<i>Evidence of significant change or fluctuation in: alertness, cognition, other mental function (eg. paranoia, hallucinations) arising over the last 2 weeks and still evident in last 24hrs</i>		
	No	0
	Yes	4

---

**4 or above:** possible delirium +/- cognitive impairment  
**1-3:** possible cognitive impairment  
**0:** delirium or severe cognitive impairment unlikely (but delirium still possible if [4] information incomplete)

**4AT SCORE**

---

### 3.3 Pazienti

#### 3.3.1 Criteri di inclusione

- Età > 18 anni
- Intervento di chirurgia bariatrica (LSG, RYGB, OAGB o rimozione bendaggio)
- Obesità patologica
- ASA 3

#### 3.3.2 Criteri di esclusione

- Assenza di consenso informato
- BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>

### 3.4 Tecniche anestesilogiche

I pazienti hanno seguito il digiuno preoperatorio secondo le linee guida ERAS.

In presala è stato posizionato un accesso venoso.

In sala operatoria i monitoraggi sono stati impostati i seguenti monitoraggi:

- Elettrocardiogramma a tre derivazioni;
- Pulsossimetria;
- Pressione arteriosa non invasiva;
- Monitoraggio della profondità dell'anestesia tramite elettrodi monolaterali posizionati sulla fronte del paziente;
- Monitoraggio TOF per la funzione neuromuscolare.

L'anestesia generale è stata indotta e mantenuta seguendo il protocollo utilizzato di routine nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica presso la Week Surgery.

Il protocollo prevede una fase di preanestesia in cui vengono somministrati:

- Soluzione elettrolitica reidratante in bolo da 250 ml;
- Desametasone 4 mg per pazienti con BMI<40 kg/m<sup>2</sup>, 8 mg per BMI>40 kg/m<sup>2</sup>;
- Cefazolina 2 gr con paziente permissivo;
- Pantoprazolo 40 mg endovena;
- Ketorolac (Toradol) 30 mg endovena con paziente permissivo;
- Clonidina 50 mg;
- Lidocaina 0,5-1 mg/kg endovena.

Durante l'induzione dell'anestesia vengono somministrati:

- Propofol 2-3 mg/kg (dosato su LBW);
- Rocuronio 1-1,2 mg/kg (dosato su LBW);
- Magnesio solfato somministrato lentamente con dose di 1gr per pazienti con BMI<40 kg/m<sup>2</sup>, 2 mg per BMI>40 kg/m<sup>2</sup>.

Il mantenimento dell'anestesia prevede alternativamente:

- Desflurano 5-5,6% (0.8-1 MAC);
- Sevoflurano 1.6-2.0% (0.8-1 MAC);

- Propofol TIVA-TCI mantenendo il  $C_{et}$  tra 2.4 e 2.8  $\mu\text{g/ml}$  utilizzando il modello Schneider adattato ai pazienti obesi con l'adjusted body weight.

Durante il mantenimento inoltre viene somministrata soluzione elettrolitica reidratante con dosaggio di 5-10 ml/kg/h.

Dopo l'intubazione tracheale il paziente viene connesso al ventilatore per la ventilazione protettiva.

Alla preparazione del campo sterile vengono somministrati Buscopan 20 mg e Fentanest 200  $\mu\text{g}$ .

All'incisione viene somministrato a tutti i pazienti un bolo di 50 mg di ketamina a scopo antidolorifico quando il BIS è stabilizzato a un valore di circa 40.

Alla cessazione dello pneumoperitoneo vengono somministrati al paziente:

- Anestetico intraperitoneale;
- Ketoprofene (artrosilene) 160 mg;
- Ondansetron 4mg o 8 mg se il paziente presenta storia di PONV;
- Lidocaina 0,5-1 mg/kg.

L'infiltrazione delle ferite chirurgiche viene effettuata con Naropina 0,25%.

Per il reversal del blocco neuromuscolare viene utilizzato Sugammadex con dosaggio di 2-4 mg/kg (dosato sul total body weight).

Il risveglio dall'anestesia viene effettuato quando  $\text{TOFR} \geq 1.0$  e prevede l'interruzione della somministrazione del gas anestetico o del propofol.

Per quanto riguarda il dolore post-operatorio e la PONV, in caso di dolore valutato dal paziente di intensità maggiore di 4 secondo la scala NRS, i farmaci utilizzabili sono Paracetamolo 1 g (ripetibile) e Tramadolo cloridrato 50 mg (ripetibile); in caso di nausea di intensità maggiore di 4 secondo la scala NRS i farmaci somministrabili al paziente sono Ondansetron 4 mg e Droperidolo 0.5 mg.

### 3.5 Analisi statistica

Per l'analisi statistica viene inizialmente eseguita una descrizione della popolazione generale considerando variabili demografiche, antropometriche, anestesilogiche, procedurali e comorbidità.

Le variabili sono espresse con numero assoluto e percentuale o mediana (Q2), interquartile Q1 e Q3 e intervallo interquartile (Inter Quartile Range – IQR).

Viene quindi effettuato un confronto tra i due gruppi di pazienti, uno sottoposto ad anestesia inalatoria ed uno ad anestesia endovenosa.

Vengono utilizzati il Test Chi quadrato per le variabili categoriche ed il Test di Mann-Whitney per le variabili continue. Quest'ultimo viene utilizzato quando le assunzioni per effettuare il test di Student non sono soddisfatte ovvero quando la distribuzione della variabile oggetto di studio non è normale oppure le dimensioni campionarie sono ridotte (cioè meno di 30 casi in almeno un campione).

Infine, viene effettuato un confronto tra tre gruppi di pazienti, uno sottoposto ad anestesia inalatoria con desflurano, uno ad anestesia inalatoria con sevoflurano ed uno ad anestesia endovenosa. In questo caso viene utilizzato il test one-way ANOVA per comparare tra loro più di due campioni dipendenti.

Per determinare la forza e la direzione dell'associazione tra BIS e SEF<sub>95</sub> e l'età, BMI e dosaggio di ketamina viene utilizzato il test di correlazione di Bravais-Pearson e vengono determinati il coefficiente di correlazione (CC), l'intervallo di confidenza del 95% (95% CI) e il p-value.

Infine, viene eseguita una regressione lineare multivariata per stabilire quali tra le variabili età, BMI e dosaggio ketamina maggiormente influenzano il BIS ed il SEF<sub>95</sub>. Sono calcolati l'errore standard (Estimate Std. Error) con il 95%CI (Lower-L95%CI value e Upper-U95%CI value) e la bontà di adattamento del modello R<sup>2</sup> (Multiple R-Squared) ed il p-value. Si considera significativa una p<0.05.

L'analisi statistica viene eseguita con software "R" versione 4.1.0 (2021-05-18)

## 4 RISULTATI

### 4.1 Pazienti

Durante il periodo dello studio sono stati arruolati inizialmente 83 pazienti.

13 di questi sono stati esclusi per valori di BIS e SEF<sub>95</sub> basali troppo bassi o sviluppo di burst suppression.

I pazienti inclusi nello studio, 70 in tutto, erano per la maggior parte donne (78.6%), con un'età mediana di 47.5 [38.00-58.00] anni, un peso mediano di 110 [100.00-124.25] kg e un BMI mediano di 40.90 [37.50-43.58] kg/m<sup>2</sup>.

In particolare, 42 pazienti (60%) presentavano un BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>, mentre 3 pazienti (4.3%) presentavano un BMI > 50 kg/m<sup>2</sup>.

Le comorbidità più frequenti nella popolazione totale sono state l'ipertensione arteriosa (44.3%) e le dislipidemie (34.3%). Inoltre, il 45.7% dei pazienti presentava comorbidità al di fuori di quelle elencate in tabella.

Le variabili demografiche e antropometriche e le comorbidità della popolazione totale sono descritte in Tabella II e III.

<b>Tabella II. Variabili demografiche e antropometriche della popolazione totale (n=70)</b>	
<b>Variabile</b>	<b>Risultato</b>
<b>Sesso</b>	
F (%)	55 (78.6)
M (%)	15 (21.4)
<b>Età (anni)</b>	47.50 [38.00-58.00]
<b>TBW (kg)</b>	110.00 [100.00-124.25]
<b>Altezza (cm)</b>	165.00 [156.50-173.00]
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	40.90 [37.50-43.58]
<b>BMI &gt; 40 kg/m<sup>2</sup> (%)</b>	42 (60.0)
<b>BMI &gt; 50 kg/m<sup>2</sup> (%)</b>	3 (4.3)
<b>IBW (kg)</b>	57.00 [49.50-65.50]
<b>CBW (kg)</b>	78.30 [70.95-85.35]
<b>NC (cm)</b>	42.00 [40.00-47.00]
<b>DTM (cm)</b>	8.00 [7.00-9.00]
<b>NC/DTM</b>	3.00 [0.00-5.00]
<b>Mallampati (%)</b>	
1	32 (45.7)
2	18 (25.7)
3	17 (24.3)
4	3 (4.3)

<b>Variabile</b>	<b>Risultato</b>
Asma (%)	5 (7.1)
Dislipidemie (%)	24 (34.3)
Diabete mellito (%)	17 (24.3)
Ipertensione arteriosa (%)	31 (44.3)
Infarto miocardico (%)	2 (2.9)
OSAS (%)	13 (18.6)
Reflusso gastroesofageo (%)	10 (14.3)
STOP-Bang [IQR]	4.00 [3.00-6.00]
Altro (%)	32 (45.7)

In tabella IV e V vengono confrontate la popolazione endovenosa e inalatoria sulle variabili demografiche e antropometriche e sulle comorbidità. Le due popolazioni sono risultate omogenee rispetto a tutti i parametri considerati, con un'unica eccezione per le dislipidemie che sono risultate maggiormente frequenti tra i pazienti in mantenimento con anestesia inalatoria (17 pazienti su 35, 48.6%).

<b>Variabile</b>	<b>Endovenosa (n=35)</b>	<b>Inalatoria (n=35)</b>	<b>p-value</b>
<b>Sesso</b>			
F (%)	28 (80.0)	27 (77.1)	1.000
M (%)	7 (20.0)	8 (22.9)	
<b>Età (anni)</b>	45.00 [36.50-57.00]	48.00 [41.50-58.50]	0.350
<b>TBW (kg)</b>	109.00 [100.00-116.50]	116.00 [101.00-131.00]	0.167
<b>Altezza (cm)</b>	165.00 [158.00-171.00]	164.00 [156.00-176.00]	0.814
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	40.50 [37.35-42.64]	41.00 [38.20-45.25]	0.282
<b>BMI&gt;40 kg/m<sup>2</sup> (%)</b>	20 (57.1)	22 (62.9)	0.808
<b>BMI&gt;50 kg/m<sup>2</sup> (%)</b>	0 (0.0)	3 (8.6)	0.239
<b>IBW (kg)</b>	57.00 [51.00-65.00]	56.00 [49.00-66.00]	0.925
<b>CBW (kg)</b>	78.20 [69.80-84.50]	78.40 [72.70-91.00]	0.499
<b>NC (cm)</b>	41.50 [40.00-47.25]	43.00 [40.00-47.00]	0.585
<b>DTM (cm)</b>	7.75 [7.00-8.25]	8.00 [7.00-9.00]	0.002
<b>NC/DTM</b>	5.65 [5.41-6.22]	5.10 [4.40-6.00]	0.131
<b>Mallampati (%)</b>			
1	13 (37.1)	19 (54.3)	0.328
2	12 (34.3)	6 (17.1)	
3	8 (22.9)	9 (25.7)	
4	2 (5.7)	1 (2.9)	

Variabile	Endovenosa (n=35)	Inalatoria (n=35)	p-value
Asma (%)	3 (8.6)	2 (5.7)	1.000
Dislipidemie (%)	7 (20.0)	17 (48.6)	0.022
Diabete mellito (%)	8 (22.9)	9 (25.7)	1.000
Ipertensione arteriosa (%)	17 (48.6)	14 (40.0)	0.631
Infarto miocardico (%)	0 (0.0)	2 (5.7)	0.493
OSAS (%)	4 (11.4)	9 (25.7)	0.218
Reflusso gastroesofageo (%)	8 (22.9)	2 (5.7)	0.084
STOP-Bang [IQR]	4.00 [3.00- 6.00]	4.00 [3.00-5.00]	0.536
Altro (%)	15 (42.9)	17 (48.6)	0.811

In tabella VI e VII vengono riportate le variabili demografiche e antropometriche intergruppo.

Variabile	Propofol (n=35)	Desflurano (n=15)	Sevoflurano (n=20)	p-value
<b>Sesso</b>				0.473
F (%)	28 (80.0)	13 (86.7)	14 (70.0)	
M (%)	7 (20.0)	2 (13.3)	6 (30.0)	
Età (anni)	45.00 [36.50-57.00]	47.00 [42.50-58.50]	50.00 [42.00-58.25]	0.646
TBW (kg)	109.00 [100.00-116.50]	109.00 [101.00-125.50]	119.00 [100.60-132.50]	0.339
Altezza (cm)	165.00 [158.00-171.00]	158.00 [155.00-169.50]	167.50 [160.00-178.50]	0.145
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	40.50 [37.35-42.64]	41.30 [39.53-46.80]	40.05 [37.88-43.75]	0.255
BMI>40 kg/m <sup>2</sup> (%)	20 (57.1)	11 (73.3)	11 (55.0)	0.487
BMI>50 kg/m <sup>2</sup> (%)	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (5.0)	0.101
IBW (kg)	57.00 [51.00-65.00]	55.00 [48.00-61.00]	60.50 [52.00-70.50]	0.186
CBW (kg)	78.20 [69.80-84.50]	75.80 [69.40-84.10]	81.10 [76.20-96.85]	0.434
NC (cm)	41.50 [40.00-47.25]	43.00 [42.00-47.00]	41.50 [39.75-46.25]	0.384
DTM (cm)	7.75 [7.00-8.25]	9.00 [7.50-10.00]	8.00 [7.00-9.00]	0.024
NC/DTM	5.65 [5.41-6.22]	5.00 [4.40-6.13]	5.40 [4.71-5.90]	0.283
<b>Mallampati (%)</b>				0.222
1	13 (37.1)	9 (60.0)	10 (50.0)	
2	12 (34.3)	0 (0.0)	6 (30.0)	
3	8 (22.9)	5 (33.3)	4 (20.0)	
4	2 (5.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	

Variabile	Propofol (n=35)	Desflurano (n=15)	Sevoflurano (n=20)	p-value
Asma (%)	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0.285
Dislipidemie (%)	7 (20.0)	9 (60.0)	8 (40.0)	0.02
Diabete mellito (%)	8 (22.9)	3 (20.0)	6 (30.0)	0.762
Ipertensione arteriosa (%)	17 (48.6)	7 (46.7)	7 (35.0)	0.608
Infarto miocardico (%)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (5.0)	0.342
OSAS (%)	4 (11.4)	3 (20.0)	6 (30.0)	0.231
Reflusso gastroesofageo (%)	8 (22.9)	1 (6.7)	1 (5.0)	0.121
STOP-Bang [IQR]	4.00 [3.00, 6.00]	4.00 [3.00, 5.00]	4.00 [2.75, 5.00]	0.757
Altro (%)	15 (42.9)	6 (40.0)	11 (55.0)	0.604

## 4.2 Tempi anestesilogici e chirurgici e variabili postoperatorie

Le tabelle VIII e IX riportano i tempi anestesilogici e chirurgici, oltre alle variabili post-operatorie, della popolazione totale analizzata.

Variabile	Risultato
Durata anestesia (min)	85.00 [75.00-103.75]
Durata intervento (min)	60.00 [50.00-75.00]
Tempo di apertura occhi (min)	7.38 [4.81-10.50]
Tempo di estubazione (min)	7.75 [5.00- 11.00]
Durata PACU (min)	35.00 [30.00-40.00]

Variabile	Risultato
NRSD > 3 (%)	33 (49.3)
Mediana NRSD	3.00 [0.00-5.00]
NRS PONV >3 (%)	12 (17.9)
Mediana PONV	0.00 [0.00-0.00]

Le tabelle X e XI riportano il confronto tra anestesia endovenosa e inalatoria rispetto ai tempi anestesilogici e chirurgici e alle variabili post-operatorie.

In particolare, si evidenzia un'incidenza doppia di PONV nei pazienti sottoposti ad anestesia inalatoria (8 su 35, 23.5%) rispetto a quella endovenosa (4 su 35, 12.1%).

Variabile	Endovenosa (n=35)	Inalatoria (n=35)	p-value
Durata anestesia (min)	85.00 [75.00-102.50]	80.00 [75.00-105.00]	0.934
Durata intervento (min)	60.00 [50.00-75.00]	60.00 [50.00-77.50]	0.615
Tempo di apertura occhi (min)	8.50 [4.62-11.88]	6.50 [5.12-9.22]	0.164
Tempo di estubazione (min)	9.00 [5.00-12.12]	7.00 [5.38-9.82]	0.171
Durata PACU	35.00 [30.00-40.00]	30.00 [27.50-35.00]	0.152

Variabile	Endovenosa (n=35)	Inalatoria (n=35)	p-value
NRSD > 3 (%)	15 (45.5)	18 (52.9)	0.628
Mediana NRSD	3.00 [0.00-5.00]	3.00 [0.00-6.00]	0.777
NRS PONV >3	4 (12.1)	8 (23.5)	0.034
Mediana PONV	0.00 [0.00-0.00]	0.00 [0.00-0.00]	0.401

La tabella XII riporta il confronto intergruppo fra i tre diversi anestetici di mantenimento rispetto ai tempi anestesilogici e chirurgici. Le tre popolazioni sono risultate sostanzialmente omogenee nella durata dell'anestesia e degli interventi; vi è invece una differenza nei tempi di apertura degli occhi e di estubazione che risultano ridotti in corso di anestesia inalatoria, in particolare con desflurano.

Variabile	Propofol (n=35)	Desflurano (n=15)	Sevoflurano (n=20)	p-value
<b>Durata anestesia (min)</b>	85.00 [75.00-102.50]	75.00 [75.00-92.50]	90.00 [78.75-111.25]	0.370
<b>Durata intervento (min)</b>	60.00 [50.00-75.00]	55.00 [50.00-70.00]	62.50 [55.00-81.25]	0.466
<b>Tempo di apertura occhi (min)</b>	8.50 [4.62-11.88]	5.75 [5.00-7.75]	7.50 [5.56-10.69]	0.173
<b>Tempo di estubazione (min)</b>	9.00 [5.00-12.12]	6.25 [5.25-7.88]	7.75 [5.81-11.75]	0.188
<b>Durata PACU (min)</b>	35.00 [30.00-40.00]	30.00 [30.00-35.00]	32.50 [20.00-36.25]	0.358

In tabella XIII è riportato il confronto intergruppo sulle variabili post-operatorie. Il sevoflurano si è dimostrato peggiore degli altri anestetici di mantenimento per quanto riguarda l'incidenza di PONV.

Variabile	Propofol (n=35)	Desflurano (n=15)	Sevoflurano (n=20)	p-value
<b>NRSD &gt; 3 (%)</b>	15 (45.5)	8 (57.1)	10 (50.0)	0.762
<b>Mediana NRSD</b>	3.00 [0.00-5.00]	3.00 [0.00-5.00]	3.50 [0.00-6.00]	0.957
<b>NRS PONV &gt;3</b>	4 (12.1)	3 (21.4)	5 (25.0)	0.460
<b>Mediana PONV</b>	0.00 [0.00-0.00]	0.00 [0.00-0.00]	0.00 [0.00-0.75]	0.627

### 4.3 Variabili intraoperatorie

Per quanto riguarda le variabili intraoperatorie, i dati raccolti nella popolazione totale sono riportati in tabella XIV, XV e XVI.

Durante l'anestesia, il 37.1% dei pazienti, quindi 26 pazienti su 60, ha presentato un valore di BIS a 16 minuti maggiore o uguale a 60.

Le tabelle XV e XVI riportano l'andamento dei valori, rispettivamente, di BIS e SEF<sub>95</sub> nella popolazione totale. Dai dati ottenuti è possibile evidenziare nella popolazione generale un picco della mediana di entrambi i valori a 8 minuti.

Variabile	Risultato
Keta/CBW (mg/Kg)	0.64 [0.59-0.70]
Keta/CBW > 0,50 (%)	64 (91.4)
Keta/TBW (mg/Kg)	0.45 [0.40-0.50]
Keta/TBW > 0,50 (%)	19 (27.1)
BIS 16 min ≥ 60 (%)	26 (37.1)
BIS pre-risveglio	56.00 [47.25-61.75]

Variabile	Mediana
BIS basale	42.00 [38.00-48.25]
BIS 2 min	45.50 [40.00-54.00]
BIS 4 min	50.00 [41.00-63.00]
BIS 6 min	58.00 [45.00-66.00]
BIS 8 min	59.00 [43.00-65.00]
BIS 10 min	58.50 [45.25-64.00]
BIS 12 min	58.50 [41.75-63.75]
BIS 14 min	57.50 [40.25-63.75]
BIS 16 min	57.00 [43.00-63.00]
BIS pre-risveglio	56.00 [47.25-61.75]

Variabile	Mediana
SEF <sub>95</sub> basale	16.35 [14.93-17.58]
SEF <sub>95</sub> 2 min	17.85 [16.25-19.40]
SEF <sub>95</sub> 4 min	19.70 [17.38-21.45]
SEF <sub>95</sub> 6 min	20.00 [17.97-22.20]
SEF <sub>95</sub> 8 min	20.25 [17.83-21.67]
SEF <sub>95</sub> 10 min	19.90 [18.00-21.50]
SEF <sub>95</sub> 12 min	19.80 [17.70-21.48]
SEF <sub>95</sub> 14 min	19.95 [16.88-21.28]
SEF <sub>95</sub> 16 min	19.55 [17.30-20.90]

In tabella XVII vengono confrontate le variabili intraoperatorie tra popolazione endovenosa e inalatoria. Dei 26 pazienti con BIS a 16 minuti maggiore o uguale a 60, 24 (68% della popolazione inalatoria) sono stati anestetizzati con gas mentre solamente 2 con anestesia endovenosa (5.7% della popolazione endovenosa).

Più in particolare, 33 pazienti su 35 anestetizzati con propofol (94.3%) non presentavano un valore di BIS maggiore o uguale a 60 al sedicesimo minuto di monitoraggio, mentre nel mantenimento con gas solo 11 pazienti non hanno raggiunto questo valore ( $p < 0.001$ ).

Variabile	Endovenosa (n=35)	Inalatoria (n=35)	p-value
Keta/CBW (mg/Kg)	0.64 [0.59-0.72]	0.64 [0.55-0.69]	0.499
Keta/CBW > 0,50 (%)	33 (94.3)	31 (88.6)	0.673
Keta/TBW (mg/Kg)	0.46 [0.43-0.50]	0.43 [0.38-0.50]	0.167
Keta/TBW > 0,50 (%)	11 (31.4)	8 (22.9)	0.592
BIS 16 min $\geq$ 60 (%)	2 (5.7)	24 (68.6)	<0.001
BIS pre-risveglio	52.00 [46.00-60.00]	60.00 [52.00-62.00]	0.084
CeT mantenimento	2.70 [2.00-3.00]		
MAC mantenimento		0.60 [0.60-0.80]	

Per quanto riguarda i valori di BIS e SEF<sub>95</sub> durante l'intervento, pur con valori basali e al risveglio simili tra le due popolazioni, nella popolazione inalatoria i valori dei due parametri sono risultati costantemente più alti rispetto a quelli della popolazione endovenosa, con valori di p statisticamente significativi (Tabella XVIII, XIX).

	Endovenosa (n=35)	Inalatoria (n=35)	p-value
BIS basale	42.00 [38.00-44.50]	43.00 [39.00-52.00]	0.223
BIS 2 min	42.00 [37.00-46.00]	52.00 [44.00-59.00]	<0.001
BIS 4 min	45.00 [38.00-54.00]	60.00 [50.00-64.00]	0.002
BIS 6 min	46.00 [40.50-59.50]	62.00 [58.00-69.50]	<0.001
BIS 8 min	43.00 [33.50-59.50]	63.00 [59.00-68.00]	<0.001
BIS 10 min	46.00 [37.00-55.00]	63.00 [60.00-69.50]	<0.001
BIS 12 min	41.00 [30.00-56.00]	63.00 [60.00-67.50]	<0.001
BIS 14 min	42.00 [31.50-51.50]	63.00 [60.00-65.50]	<0.001
BIS 16 min	43.00 [36.00-50.00]	63.00 [60.00-66.00]	<0.001
BIS pre-risveglio	52.00 [46.00-60.00]	60.00 [52.00-62.00]	0.084

	<b>Endovenosa (n=35)</b>	<b>Inalatoria (n=35)</b>	<b>p-value</b>
<b>SEF<sub>95</sub> basale</b>	16.40 [14.75-17.60]	16.30 [15.35-17.45]	0.828
<b>SEF<sub>95</sub> 2 min</b>	17.00 [14.85-18.65]	18.50 [17.20-19.95]	0.005
<b>SEF<sub>95</sub> 4 min</b>	18.40 [16.20-20.10]	20.50 [18.80-22.80]	0.001
<b>SEF<sub>95</sub> 6 min</b>	19.50 [16.75-20.20]	21.00 [20.00-22.95]	<0.001
<b>SEF<sub>95</sub> 8 min</b>	18.50 [15.65-20.00]	21.40 [20.35-22.85]	<0.001
<b>SEF<sub>95</sub> 10 min</b>	18.30 [16.90-19.65]	21.30 [19.90-23.70]	<0.001
<b>SEF<sub>95</sub> 12 min</b>	17.80 [15.85-19.10]	21.40 [20.00-23.10]	<0.001
<b>SEF<sub>95</sub> 14 min</b>	17.50 [15.95-19.30]	21.20 [20.05-23.35]	<0.001
<b>SEF<sub>95</sub> 16 min</b>	17.30 [15.55-18.80]	20.90 [20.00-22.70]	<0.001

Le variabili intraoperatorie intergruppo sono riportate in tabella XX.

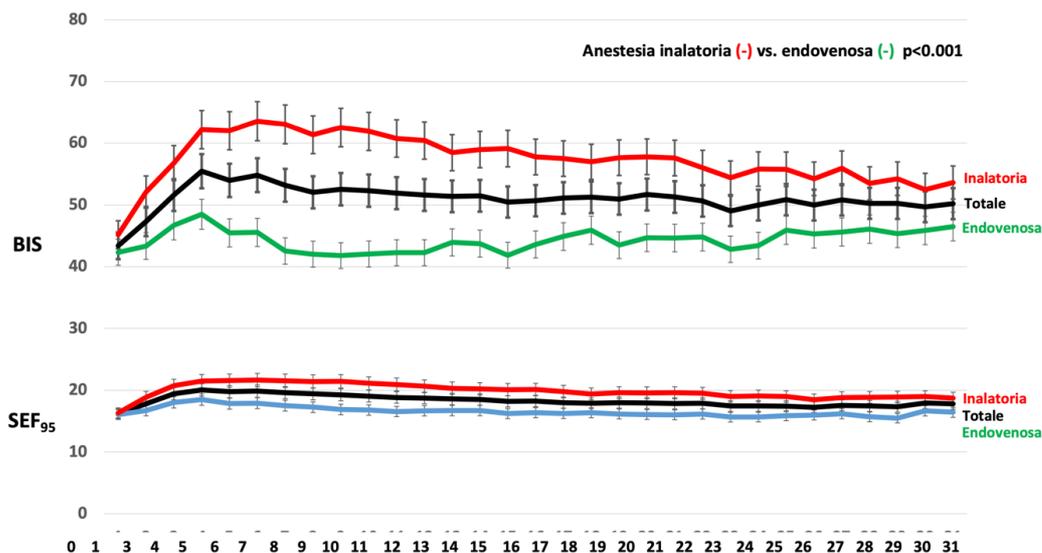
<b>Variabile</b>	<b>Propofol (n=35)</b>	<b>Desflurano (n=15)</b>	<b>Sevoflurano (n=20)</b>	<b>p-value</b>
<b>Keta/CBW (mg/kg)</b>	0.64 [0.59-0.72]	0.66 [0.59-0.72]	0.62 [0.52-0.66]	0.434
<b>Keta/CBW &gt; 0,50 (%)</b>	33 (94.3)	14 (93.3)	17 (85.0)	0.475
<b>Keta/TBW (mg/kg)</b>	0.46 [0.43-0.50]	0.46 [0.40-0.50]	0.42 [0.38-0.50]	0.339
<b>Keta/TBW &gt; 0,50 (%)</b>	11 (31.4)	3 (20.0)	5 (25.0)	0.684
<b>BIS 16 min ≥ 60 (%)</b>	2 (5.7)	10 (66.7)	14 (70.0)	<0.001
<b>BIS pre-risveglio</b>	52.00 [46.00-60.00]	60.00 [50.50-61.00]	58.50 [53.75-62.25]	0.225
<b>CeT mantenimento</b>	2.70 [2.00-3.00]			
<b>MAC brain mant.</b>		0.70 [0.60-0.70]	0.65 [0.60-0.80]	0.904
<b>MAC alveolare mant.</b>		0.60 [0.60-0.70]	0.65 [0.60-0.80]	0.470

Al confronto intergruppo (Tabelle XXI e XXII), i massimi valori di BIS e SEF<sub>95</sub> sono stati rilevati nella popolazione di pazienti anestetizzati con desflurano (65.00 [57.00-69,50], p<0.001). Il valore mediano massimo nei pazienti anestetizzati con propofol e desflurano è stato raggiunto a 6 minuti sia per il BIS sia per il SEF<sub>95</sub>; nei pazienti anestetizzati con sevoflurano il valore mediano massimo di BIS è stato raggiunto a 10 minuti, quello di SEF<sub>95</sub> a 8 minuti.

	<b>Propofol (n=35)</b>	<b>Desflurano (n=15)</b>	<b>Sevoflurano (n=20)</b>	<b>p-value</b>
<b>BIS basale</b>	42.00 [38.00-44.50]	42.00 [36.50-50.00]	44.50 [39.75-53.00]	0.263
<b>BIS 2 min</b>	42.00 [37.00-46.00]	53.00 [44.00-60.50]	52.00 [45.00-57.00]	0.001
<b>BIS 4 min</b>	45.00 [38.00-54.00]	61.00 [45.00-63.50]	57.50 [50.00-65.50]	0.008
<b>BIS 6 min</b>	46.00 [40.50-59.50]	65.00 [57.00-69.50]	62.00 [58.00-67.00]	<0.001
<b>BIS 8 min</b>	43.00 [33.50-59.50]	64.00 [60.50-69.00]	62.50 [58.75-65.75]	<0.001
<b>BIS 10 min</b>	46.00 [37.00-55.00]	62.00 [61.50-71.00]	63.50 [59.00-67.25]	<0.001
<b>BIS 12 min</b>	41.00 [30.00-56.00]	63.00 [62.00-68.00]	62.00 [59.00-65.75]	<0.001
<b>BIS 14 min</b>	42.00 [31.50-51.50]	65.00 [61.00-66.50]	62.00 [60.00-64.25]	<0.001
<b>BIS 16 min</b>	43.00 [36.00-50.00]	63.00 [60.00-68.00]	62.50 [59.75-65.00]	<0.001
<b>BIS pre-risveglio</b>	52.00 [46.00-60.00]	60.00 [50.50-61.00]	58.50 [53.75-62.25]	0.225

	Propofol (n=35)	Desflurano (n=15)	Sevoflurano (n=20)	p-value
SEF <sub>95</sub> basale	16.40 [14.75-17.60]	16.10 [14.95-17.65]	16.45 [15.47-17.25]	0.853
SEF <sub>95</sub> 2 min	17.00 [14.85-18.65]	18.50 [17.20-19.90]	18.35 [17.23-20.48]	0.019
SEF <sub>95</sub> 4 min	18.40 [16.20-20.10]	20.50 [18.15-22.95]	20.55 [19.12-22.33]	0.002
SEF <sub>95</sub> 6 min	19.50 [16.75-20.20]	22.20 [19.25-23.40]	21.00 [20.00-22.90]	<0.001
SEF <sub>95</sub> 8 min	18.50 [15.65-20.00]	21.50 [20.40-23.00]	21.20 [20.30-22.28]	<0.001
SEF <sub>95</sub> 10 min	18.30 [16.90-19.65]	21.50 [20.35-24.25]	20.85 [19.90-22.35]	<0.001
SEF <sub>95</sub> 12 min	17.80 [15.85-19.10]	21.90 [20.20-23.75]	21.20 [20.00-22.92]	<0.001
SEF <sub>95</sub> 14 min	17.50 [15.95-19.30]	21.70 [18.80-23.45]	21.15 [20.25-23.00]	<0.001
SEF <sub>95</sub> 16 min	17.30 [15.55-18.80]	21.30 [20.05-22.75]	20.75 [20.00-22.65]	<0.001

L'andamento di BIS e SEF<sub>95</sub> e i valori massimi raggiunti in base al tempo sono rappresentati in figura. È possibile osservare come in generale in corso di anestesia endovenosa i valori di BIS e SEF si mantengano sempre inferiori rispetto a quelli riscontrati in corso di anestesia inalatoria e come picchi di entrambi gli indici vengano raggiunti con due minuti di anticipo nella popolazione endovenosa (6 minuti) rispetto a quella inalatoria (8 minuti).



#### 4.4 Correlazione tra profondità dell'anestesia, età, BMI e ketamina/TBW

Al fine di evidenziare una correlazione tra i valori massimi degli indicatori di profondità dell'anestesia e variabili quali età, BMI e dosaggio pro-kilo della ketamina è stata utilizzata la correlazione lineare di Pearson nella popolazione totale (Tabella XXIII) e in quella inalatoria (Tabella XXV).

Secondo i dati emersi, il valore di BIS e SEF<sub>95</sub> a 16 minuti nella popolazione totale presenta una correlazione lineare con il BMI (figura 18, 19) ma non con l'età (figura

14, 15). Inoltre, è stata osservata una riduzione del valore di BIS e SEF<sub>95</sub> all'aumentare del valore del rapporto ketamina/total body weight (figura 16, 17). Tramite la regressione lineare è stato stimato un aumento medio di 0.80 del valore del BIS e di 0.16 del valore del SEF<sub>95</sub> a 16 minuti per ogni unità di BMI (Tabella XXIV).

Le stesse operazioni sono state eseguite nella popolazione inalatoria (figure): il coefficiente di correlazione tra BIS e BMI (Tabella XXV) è risultato maggiore rispetto a quello della popolazione totale (0.39 vs 0.299) così come il coefficiente di correlazione tra SEF<sub>95</sub> e BMI (0.293 vs 0.256) (Tabella XXV).

La regressione lineare nella popolazione inalatoria ha permesso di stimare un aumento medio di 0.69 del valore del BIS e di 0.12 del valore del SEF<sub>95</sub> a 16 minuti per unità di BMI (Tabella XXVI).

	Correlation coefficient	Confidence interval	p-value
<b>BIS vs ETÀ</b>	-0.0196	95% [-0.253 – 0.216]	0.872
<b>BIS vs BMI</b>	<b>0.299</b>	<b>95% [0.0689 – 0.499]</b>	<b>0.0119</b>
<b>BIS vs KETA/TBW</b>	-0.198	95% [-0.414 – 0.0383]	0.0996
<b>SEF<sub>95</sub> vs ETÀ</b>	0.0632	95% [-0.174 – 0.294]	0.603
<b>SEF<sub>95</sub> vs BMI</b>	<b>0.256</b>	<b>95% [0.0223 – 0.463]</b>	<b>0.0325</b>
<b>SEF<sub>95</sub> vs KETA/TBW</b>	-0.129	95% [-0.353 – 0.109]	0.288

	Estimate	Std. Error	t. value	Pr(> t )	Multiple R <sup>2</sup>	Adjusted R <sup>2</sup>
<b>BIS vs BMI</b>	0.8039	0.3111	2.584	0.0119	0.08943	0.07604
<b>SEF<sub>95</sub> vs BMI</b>	0.1683	0.0771	2.183	0.032486	0.0655	0.05175

	Correlation coefficient	Confidence interval	p-value
<b>BIS vs ETÀ</b>	-0.108	95% [-0.426 – 0.233]	0.536
<b>BIS vs BMI</b>	<b>0.39</b>	<b>95% [0.0652 – 0.426]</b>	<b>0.0206</b>
<b>BIS vs KETA/TBW</b>	-0.696	95% [-0.27 – 0.394]	0.691
<b>SEF<sub>95</sub> vs ETÀ</b>	0.149	95% [-0.194 – 0.459]	0.393
<b>SEF<sub>95</sub> vs BMI</b>	<b>0.293</b>	<b>95% [0.0441 – 0.571]</b>	<b>0.087</b>
<b>SEF<sub>95</sub> vs KETA/TBW</b>	-0.1	95% [-0.42 – 0.241]	0.566

	Estimate	Std. Error	t. value	Pr(> t )	Multiple R <sup>2</sup>	Adjusted R <sup>2</sup>
<b>BIS vs BMI</b>	0.6938	0.1943	3.571	0.00115	0.2884	0.2439
<b>SEF<sub>95</sub> vs BMI</b>	0.12759	0.07234	1.764	0.087	0.08614	0.05845

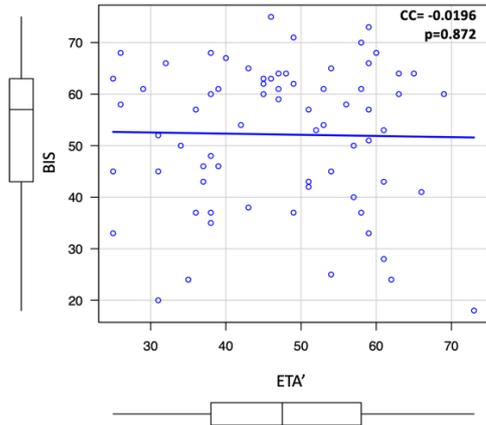


Figura 14 Regressione lineare BIS vs ETÀ' nella popolazione totale

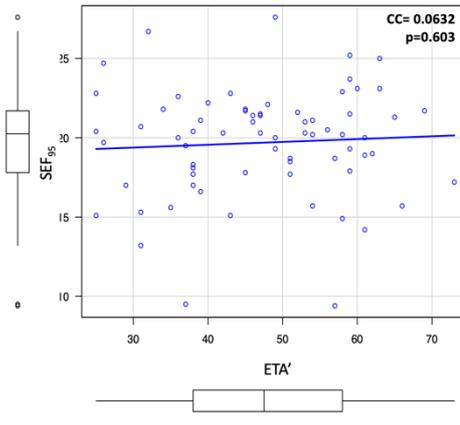


Figura 15 Regressione lineare SEF vs ETÀ' nella popolazione totale

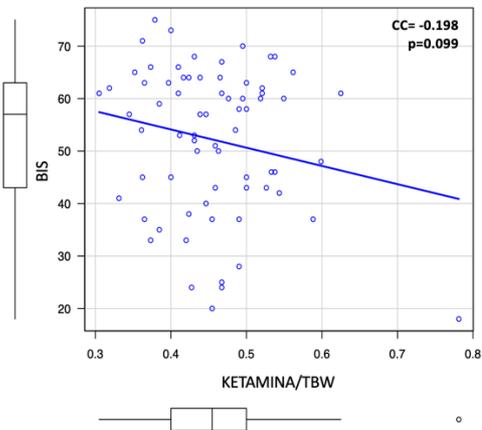


Figura 16 Regressione lineare BIS vs Ketamina/TBW nella popolazione totale

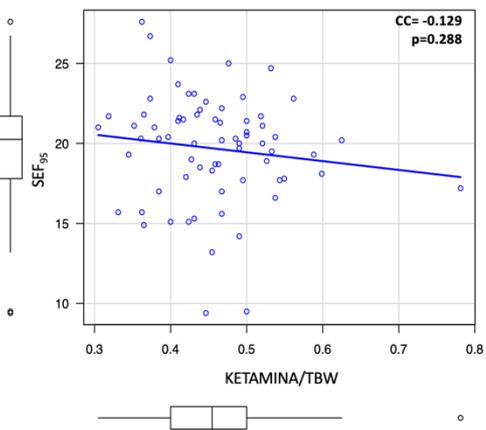


Figura 17 Regressione lineare SEF vs Ketamina/TBW nella popolazione totale

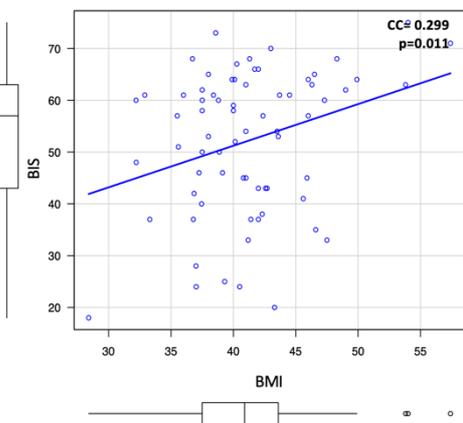


Figura 18 Regressione lineare BIS vs BMI nella popolazione totale

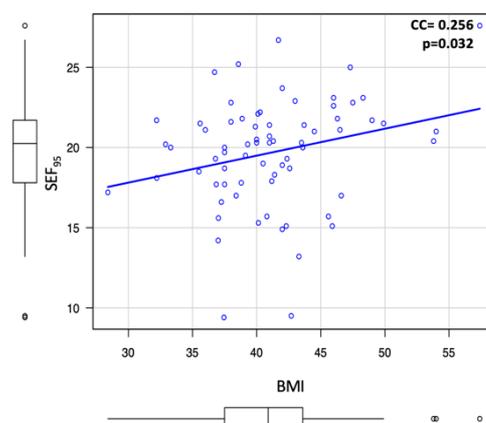


Figura 19 Regressione lineare SEF vs BMI nella popolazione totale

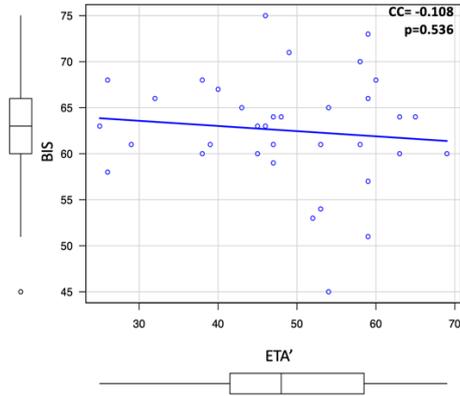


Figura 20 Regressione lineare BIS vs età nella popolazione inalatoria

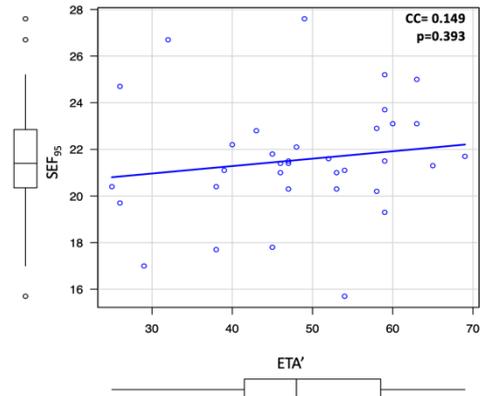


Figura 21 Regressione lineare SEF vs età nella popolazione inalatoria

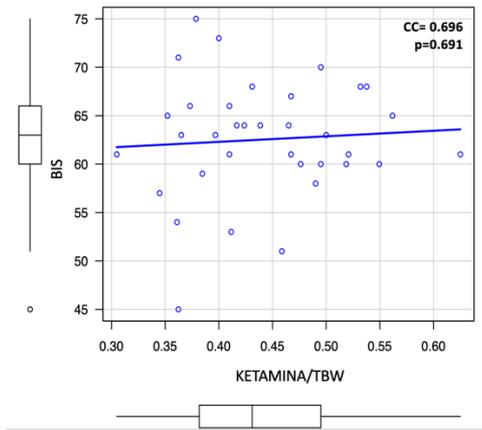


Figura 22 Regressione lineare BIS vs Ketamina/TBS nella popolazione inalatoria

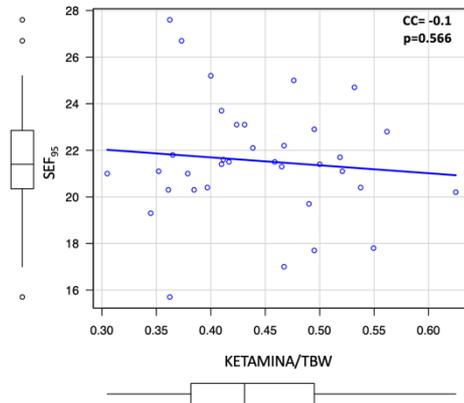


Figura 23 Regressione lineare SEF vs Ketamina/TBW nella popolazione inalatoria

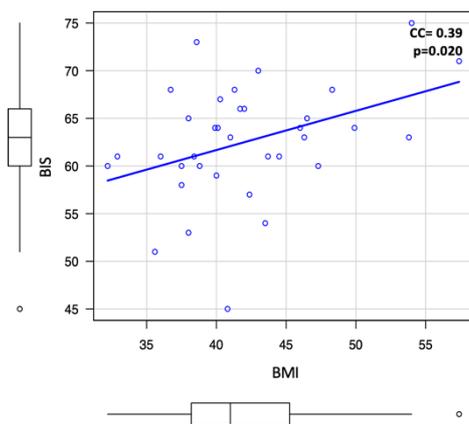


Figura 24 Regressione lineare BIS vs BMI nella popolazione inalatoria

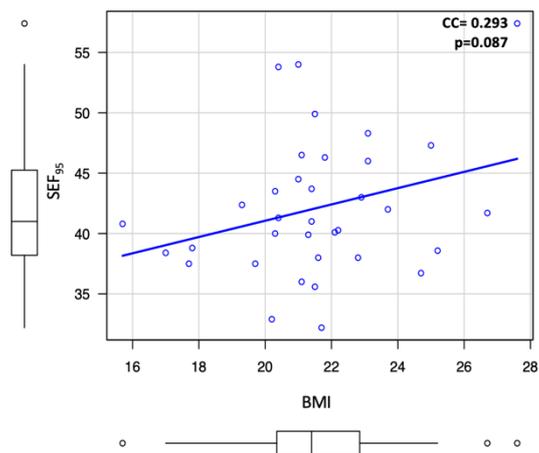


Figura 25 Regressione lineare SEF vs BMI nella popolazione inalatoria

## 5 DISCUSSIONE

I dati raccolti dimostrano l'effetto della somministrazione di un bolo di 50 mg di ketamina sugli indicatori di profondità dell'anestesia BIS e SEF<sub>95</sub> nei pazienti obesi, con evidenti differenze tra il mantenimento con propofol e con anestetici inalatori. È noto dalla letteratura che, somministrando ketamina in pazienti anestetizzati, l'elettroencefalogramma sviluppa onde a frequenze più alte e desincronizzazione, che possono portare ad aumenti del valore del BIS e del SEF<sub>95</sub>. Questi valori aumentati non riflettono una superficializzazione del paziente, sono invece più indicativi di un incremento dell'attività elettroencefalografica corticale (61).

La ketamina, infatti, diversamente dagli altri farmaci utilizzati durante l'anestesia, esercita il suo effetto ipnotico tramite un meccanismo dissociativo.

Con "meccanismo dissociativo" si fa riferimento al fatto che la ketamina non blocca gli impulsi sensitivi diretti a livello spinale o al tronco encefalico, ma interrompe gli impulsi afferenti nel diencefalo e nell'area associativa della corteccia (62).

Diversi studi infatti hanno già dimostrato gli effetti della somministrazione di ketamina sulla profondità dell'anestesia in pazienti anestetizzati con propofol (63), sevoflurano (64) e desflurano (61), giungendo alla conclusione che l'incremento del BIS e del SEF<sub>95</sub> non deve corrispondere ad un aumento del dosaggio dell'ipnotico di mantenimento.

La letteratura è tuttavia insufficiente riguardo l'effetto della ketamina sugli indicatori della profondità dell'anestesia specificatamente nei pazienti obesi.

Dai dati raccolti in questo studio, BIS e SEF<sub>95</sub> hanno iniziato a modificarsi già a 2 minuti dalla somministrazione del bolo di ketamina, confermando il rapido *onset* degli effetti del farmaco (65).

I valori massimi di questi indici sono stati raggiunti con tempistiche diverse tra i diversi anestetici.

In particolare, nei pazienti anestetizzati con propofol e desflurano i picchi di BIS e SEF<sub>95</sub> sono stati raggiunti a 6 minuti ma con valori molto differenti (46.00 [40.50-59.50] vs 65.00 [57.00-69.50] per il BIS e 19.50 [16.75-20.20] vs 22.20 [19.25-23.40] per il SEF<sub>95</sub>).

Nei pazienti anestetizzati con sevoflurano invece il picco del valore mediano del BIS è stato raggiunto a 10 (63.50 [59.00-67.25]) minuti mentre quello del SEF<sub>95</sub> a 8 (21.20 [20.30-22.28]) minuti.

I dati ottenuti nei pazienti anestetizzati con propofol sono risultati in linea con quanto già precedentemente descritto in letteratura (63), con sovrapposibilità dei valori massimi sia del BIS sia del SEF<sub>95</sub>. I valori mediani del BIS sono rimasti stabili nel range tra 40 e 50 fino a 30 minuti dalla somministrazione della ketamina e solamente 2 pazienti su 35 (5.7%) hanno presentato un valore del BIS maggiore di 60 al sedicesimo minuto.

Nei pazienti anestetizzati con desflurano i tempi e i valori del picco massimo del BIS concordano con i risultati ottenuti nel *KETABIS Study* (61). Per quanto riguarda i pazienti anestetizzati con sevoflurano, il valore massimo di BIS rilevato si è verificato a 10 minuti, con un aumento rispetto al BIS basale di 19 punti (da 44.50 [39.75-53.00] a 63.50 [59.00-67.25]). I valori del BIS nella popolazione inalatoria si sono poi stabilizzati nel range tra 50 e 60 dal sedicesimo minuto.

Il valore del BIS è risultato maggiore di 60 al sedicesimo minuto nel 70% dei pazienti in mantenimento con sevoflurano e nel 66.7% dei pazienti in mantenimento con desflurano. I risultati ottenuti in questo studio sono coerenti con quelli di *Hans et al.* (64)

Le evidenti differenze tra i valori di BIS e SEF<sub>95</sub> riscontrati nel mantenimento con propofol e con anestesia inalatoria possono essere giustificate tramite il meccanismo d'azione e i dosaggi degli anestetici utilizzati.

La ketamina blocca preferenzialmente i recettori NMDA degli interneuroni inibitori GABAergici, determinando una disinibizione dei neuroni piramidali eccitatori, che mediano l'aumento dell'attività gamma indotta all'EEG dalla ketamina.

Il propofol esercita la sua azione di profonda inibizione principalmente a tre livelli: corticale, talamocorticale e ipotalamica. Somministrando ketamina in un paziente anestetizzato con propofol, quest'ultimo antagonizza l'effetto eccitatorio della ketamina, ristabilendo l'attività inibitoria a livello della corteccia prefrontale (66).

L'antagonismo del propofol rende ragione della mitigazione dell'effetto della dose subanestetica della ketamina rilevata dagli elettrodi del monitoraggio BIS nel corso di questo studio.

Nel caso degli anestetici inalatori, l'evidente aumento del BIS e del SEF<sub>95</sub> alla somministrazione della ketamina ha due motivazioni. La prima risiede nel dosaggio di sevoflurano e desflurano, che in questo studio sono stati somministrati a concentrazioni inferiori alla MAC, mediamente a 0.70 MAC, sufficienti a raggiungere un valore di BIS intorno a 40. A queste concentrazioni sevoflurano e desflurano determinano la comparsa all'EEG di onde delta lente e oscillazioni alfa con un pattern simile a quello prodotto dal propofol, che riflette uno stato di perdita di coscienza adeguato alla chirurgia. L'induzione di una perdita di coscienza più profonda, con maggiore depressione del sistema nervoso centrale, richiede invece la somministrazione di questi gas a concentrazioni pari o superiori alla MAC e si manifesta all'EEG con la comparsa di onde theta (67). Si può quindi ipotizzare che alle concentrazioni somministrate, l'azione di sevoflurano e desflurano si manifesti solo a livello corticale, determinando una depressione del SNC non sufficientemente diffusa da antagonizzare l'effetto eccitatorio della ketamina.

La seconda motivazione che può giustificare l'effetto della ketamina è uno dei meccanismi d'azione di desflurano e sevoflurano. Oltre all'azione di potenziamento dell'inibizione GABAergica primitivamente responsabile dell'effetto ipnotico, infatti, i derivati dell'etere presentano tra i meccanismi d'azione anche l'antagonismo dei recettori NMDA. (68) (69)

Ketamina, desflurano e sevoflurano presentano quindi un'azione sinergica di antagonismo sui recettori NMDA, che può giustificare il maggiore impatto della ketamina sul BIS e sul SEF nei pazienti in mantenimento con anestesia inalatoria.

Nel presente studio è stata evidenziata una correlazione lineare positiva tra il BMI dei pazienti e i valori di BIS a 16 minuti e SEF<sub>95</sub> a 8 minuti più marcata nella popolazione inalatoria.

Studi presenti in letteratura hanno dimostrato un aumento, correlato al BMI, dell'attività beta all'elettroencefalogramma nelle regioni fronto-centrali in

pazienti con obesità e binge eating disorder in situazioni correlate al cibo e nelle prove di attenzione sostenuta. Le oscillazioni beta sono associate non solo all'attenzione e alla capacità di risolvere problemi ma anche ad un aumentato stato di allerta. Mentre in questi studi i pazienti con sola obesità hanno manifestato un'alterata attività beta solo durante le prove correlate al cibo e in quelle di attenzione sostenuta, gli individui che presentavano comorbidità con BED hanno manifestato un aumento di questa attività anche all'EEG a riposo (70). L'elevata attività beta a riposo nei pazienti con BED è correlata a sintomi di binge-eating, bulimia nervosa e ansia.

La somministrazione di ketamina a basse dosi (quali ad esempio il bolo di 50 mg somministrato nel nostro studio), determina l'insorgenza di un pattern elettroencefalografico attivo, in particolare caratterizzato da oscillazioni veloci nel range delle onde beta e gamma (29). L'effetto della ketamina, sovrapposto ad un pattern EEG già predisposto a sviluppare una maggiore attività beta può spiegare la correlazione tra i valori di BIS e SEF e il BMI dei pazienti.

Questo effetto va a sommarsi alla minore depressione del SNC a concentrazioni al di sotto della MAC e all'antagonismo NMDA di desflurano e sevoflurano, motivo per cui nei pazienti con anestesia inalatoria la correlazione tra BIS e BMI è risultata più marcata.

Un altro interessante aspetto rilevato in questo studio è stata la correlazione negativa tra il rapporto ketamina/TBW e il valore di BIS al sedicesimo minuto e SEF<sub>95</sub> all'ottavo minuto. Il dato rilevato nella popolazione totale è coerente con il progressivo aumento degli effetti anestetici della ketamina all'aumentare della dose pro-kilo somministrata. Analizzando esclusivamente la popolazione inalatoria i valori di BIS e SEF<sub>95</sub> sono rimasti sostanzialmente invariati fino a concentrazioni di 0.60 mg/kg di ketamina. Questa differenza tra le due popolazioni può essere determinata dalla quota di pazienti anestetizzati con propofol, che mitiga l'effetto della ketamina a basse dosi mentre esaspera quello della ketamina somministrata a dosaggio anestetico.

## 6 CONCLUSIONI

È stato eseguito uno studio osservazionale prospettico monocentrico che ha arruolato 70 pazienti, di cui 55 donne e 15 uomini, sottoposti a chirurgia bariatrica nella Week Surgery dell'azienda ospedaliera di Padova.

Lo scopo dello studio è stato quello di analizzare il comportamento degli indici BIS e SEF<sub>95</sub> in seguito alla somministrazione di 50 mg di ketamina.

Sono state riscontrate evidenti differenze nei valori dei picchi raggiunti in corso di mantenimento con propofol e con anestesia inalatoria, giustificabili tramite il meccanismo d'azione e la concentrazione dei farmaci inalatori utilizzati per il mantenimento.

L'incremento di BIS e SEF<sub>95</sub> anche nei pazienti obesi non corrisponde ad una superficializzazione dei pazienti, motivo per cui non deve tradursi in un aumento del dosaggio degli anestetici di mantenimento.

In questo studio è stata inoltre evidenziata una correlazione lineare tra il BMI dei pazienti e il picco dei valori di BIS e SEF<sub>95</sub>: la correlazione è verosimilmente legata ad una maggiore predisposizione dei pazienti obesi a sviluppare attività beta all'elettroencefalogramma, in questo contesto elicitata dalla somministrazione della ketamina.

In ultimo, è stato osservato nella popolazione totale ma non in quella inalatoria una riduzione dei valori di BIS e SEF<sub>95</sub> all'aumentare del rapporto ketamina/TBW. Questo effetto è coerente con l'aumentare dell'effetto anestetico della ketamina all'aumentare della dose somministrata. La differenza osservata tra la popolazione totale e inalatoria è presumibilmente determinata dalla popolazione di pazienti anestetizzata con propofol, il cui meccanismo d'azione mitiga l'effetto della ketamina a basse dosi mentre esaspera quello della ketamina somministrata a dosaggio anestetico.

## 7 BIBLIOGRAFIA

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014, Vol. 384, 9945, p. 766-781.
2. ISS. Obesità e Sovrappeso. *Istituto superiore di sanità*. [Online] 18 Maggio 2017. [Riportato: 15 Maggio 2023.] <https://www.epicentro.iss.it/obesita/>.
3. WHO. A healthy lifestyle - WHO recommendations. *WHO*. [Online] 6 Maggio 2010. [Riportato: 15 Maggio 2023.] <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>.
4. Mahmood Safaei, Elankovan A. Sundararajan, Maha Driss, Wadii Boulila, Azrulhizam Shapi'i. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Computers in Biology and Medicine*. Settembre 2021, Vol. 136, 104754.
5. J.P. Adams, P.G. Murphy. Obesity in anaesthesia and intensive care. *British Journal of Anaesthesia*. 2000, Vol. 85, 1, p. 91-108.
6. Un Ju Jung, Myung-Sook Choi. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014, Vol. 15, 4, p. 6184-6223.
7. C. E. Nightingale, M. P. Margaron et al. Peri-operative management of the obese surgical patient 2015. *Anesthesia*. 7 maggio 2015, Vol. 70, 7, p. 859-876.
8. Yang Hua, Yu-Xuan Lou, Cong Li, Jin-Yu Sun, Wei Sun, Xiang-Qing Kong. Clinical outcomes of bariatric surgery — Updated evidence. *Obesity Research & Clinical Practice*. Febbraio 2022, Vol. 16, 1, p. 1-9.
9. Welbourn, R., Hollyman, M., Kinsman, R. et al. Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Fourth IFSO Global Registry Report 2018. *Obesity Surgery*. 2019, Vol. 29, p. 782-795.
10. M. Carron, B. Safaee Fakhr, G. Iepariello, M. Foletto. Perioperative care of the obese patient. *British Journal of Surgery*. 5 gennaio 2020, Vol. 107, 2, p. e39-e55.
11. Muhammad M. Ahmed, Chenchen Tian, Justin Lu, Yung Lee. Total Intravenous Anesthesia Versus Inhalation Anesthesia on Postoperative Analgesia

and Nausea and Vomiting After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Journal of Anesthesiology*. dicembre 2021, Vol. 59, 4, p. 135-151.

12. J. Ingrande, H.J.M. Lemmens. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *British Journal of Anaesthesia*. 2010, Vol. 105, 1, p. i16-i23.

13. T.K. Kim. Obesity and anesthetic pharmacology: simulation of target-controlled infusion models of propofol and remifentanyl. *Korean journal of anesthesiology*. 2021, Vol. 74, 6, p. 478-487.

14. Eric S. Schwenk, Edward R. Mariano. Designing the ideal perioperative pain management plan starts with multimodal analgesia. *Korean J Anesthesiol*. ottobre 2018, Vol. 71, 5, p. 345-352.

15. Al-Rifai Z, Mulvey D. Principles of total intravenous anaesthesia: basic pharmacokinetics and model descriptions. *BJA Education*. 2016, Vol. 16, 3, p. 92-97.

16. J., Szederjesi. Target Controlled Infusion: an Anaesthetic Technique Brought in ICU. *ournal of critical care medicine*. Gennaio 2022, Vol. 8, 1, p. 3-5.

17. Sahinovic M.M., Struys M.M.R.F. & Absalom A.R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clinical Pharmacokinetics*. Luglio 2018, Vol. 57, p. 1539-1558.

18. Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Bjorn C. Kmollmann. *Goodman and Gilman le basi farmacologiche della terapia*. Tredicesima edizione. Bologna : Zanichelli, 2019. p. 412-413.

19. Fischer MJM, Leffler A, Niedermirtl F, Kistner K, Eberhardt M, Reeh PW, et al. The general anesthetic propofol excites nociceptors by activating TRPV1 and TRPA1 rather than GABAA receptors. *Journal of Biological Chemistry*. 5 novembre 2010, Vol. 285, 45, p. 34781-34792.

20. Raof AA, Augustijns PR, Verbeeck RK. In vivo assessment of intestinal, hepatic, and pulmonary first pass metabolism of propofol in the rat. *Pharmaceutical Research*. 1996, Vol. 13, p. 891-895.

21. P. J. Simons, I. D. Cockshott, E. J. Douglas, E. A. Gordon, K. Hopkins & M. Rowland. Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of <sup>14</sup>C-propofol. *Xenobiotica*. 1987, p. 429-440.

22. Court MH, Duan SX, Hesse LM, Venkatakrisnan K, Greenblatt DJ. Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol

hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology*. gennaio 2001, Vol. 94, 1, p. 110-119.

23. Takizawa D, Hiraoka H, Goto F, Yamamoto K, Horiuchi R. Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *Anesthesiology*. 2005, Vol. 102, p. 327-330.

24. Ingrande J, Brodsky JB, Lemmens HJ. Lean body weight scalar for the anesthetic induction dose of propofol in morbidly obese subjects. *Anesthesia & Analgesia*. Luglio 2011, Vol. 113, 1, p. 57-62.

25. A.R. Absalom, V. Mani, T. De Smet, M.M.R. F. Struys. Pharmacokinetic models for propofol—defining and illuminating the devil in the detail. *British Journal of Anaesthesia*. 2009, Vol. 103, 1, p. 26-37.

26. Cortínez, Luis I. MD, et al. Performance of Propofol Target-Controlled Infusion Models in the Obese Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. *Anesthesia&Analgesia*. 2014, Vol. 119, 2, p. 302-310.

27. D.J. Eleveld, P. Colin, A.R. Absalom, M.M.R.F. Struys. Pharmacokinetic–pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *British Journal of Anaesthesia*. Maggio 2018, Vol. 120, 5, p. 942-959.

28. Cortínez, Luis I. MD, et al. Effect-Site Target-Controlled Infusion in the Obese: Model Derivation and Performance Assessment. *Anesthesia&Analgesia*. 2018, Vol. 127, 4, p. 865-872.

29. Patrick L. Purdon, Ph.D., Aaron Sampson, B.S., Kara J. Pavone, B.S., Emery N. Brown, M.D., Ph.D. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2015, Vol. 123, p. 937-960.

30. Zacny JP, Coalson DW, Young CJ, Klafta JM, Lichtor JL, Rupani G, et al. Propofol at conscious sedation doses produces mild analgesia to cold pressor-induced pain in healthy volunteers. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1996, Vol. 8, p. 469-474.

31. Nadeson R, Goodchild CS. Antinociceptive properties of propofol: involvement of spinal cord gamma-aminobutyric acid(A) receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997, Vol. 282, p. 1181-1186.

32. Fan W, Zhu X, Wu L, Wu Z, Li D, Huang F, et al. Propofol: an anesthetic possessing neuroprotective effects. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* . 1520-1529, 2015, Vol. 19, 8.

33. TJ., Ebert. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. *Anesthesiology*. 2005, Vol. 103, p. 20-24.
34. Sprung J, Ogletree-Hughes ML, McConnell BK, Zakhary DR, Smolsky SM, Moravec CS. The effects of propofol on the contractility of failing and nonfailing human heart muscles. *Anesthesia&Analgesia*. 2001, 93, p. 550-559.
35. Diederik Nieuwenhuijs, M.D., et al. Propofol for Monitored Anesthesia Care: Implications on Hypoxic Control of Cardiorespiratory Responses. *Anesthesiology*. 2000, Vol. 92, 46.
36. K. McKeating, I. M. Bali J. W. Dundee. The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity. *Anesthesia*. 1988, Vol. 43, 8.
37. Nakayama M, Murray PA. Ketamine preserves and propofol potentiates hypoxic pulmonary vasoconstriction compared with the conscious state in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. 1999, Vol. 91, p. 760-761.
38. Edward F. Domino, M.D. e David S. Warner, M.D. Taming the Ketamine Tiger. *Anesthesiology*. 2010, Vol. 113, 3, p. 678-684.
39. Sinner, B. e Graf, B. M. Ketamine. [aut. libro] J., Schwilden, H. Schüttler. *Handbook of Experimental Pharmacology*. s.l. : Springer, 2008, Vol. 182.
40. Peltoniemi, M.A., Hagelberg, N.M., Olkkola, K.T. et al. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2016, 55, p. 1059-1077.
41. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, Viscusi ER, Narouze S, Davis FN, Ritchie EC, Lubenow TR, Hooten WM. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia Pain Medicine*. 2018, Vol. 43, 5, p. 521-546.
42. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, Uchino K, Hiraishi T, Ashizawa N, et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2003, Vol. 24, p. 37-43.
43. Mion, Georgers e Villeveille, Thierry. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2013, Vol. 19, 6, p. 370-380.

44. Erstad, B.L., Barletta, J.F. Drug dosing in the critically ill obese patient—a focus on sedation, analgesia, and delirium. *Critical Care*. 2020, Vol. 24, 315.
45. Emery N., Brown, Patrick L., Purdon e Christa J., Van Dort. General Anesthesia and Altered States of Arousal: A Systems Neuroscience Analysis. *Annual Review of Neuroscience*. 2011, Vol. 34, p. 601-628.
46. Jeremy, Seamans. Losing inhibition with ketamine. *Nature Chemical Biology*. 2008, Vol. 4, p. 91-93.
47. EN. Brown, R. Lydic e ND. Schiff. General anesthesia, sleep, and coma. *New England Journal of Medicine*. 2010, Vol. 363, p. 2638-2650.
48. Bitá, Moghaddam, et al. Bitá Moghaddam, Barbara Adams, Anita Verma and Darron Daly. *The Journal of Neuroscience*. 1997, Vol. 17, 8, p. 2921-2927.
49. Emery N., Brown, Kara J., Pavone e Marusa, Naranjo. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia & Analgesia*. 2018, Vol. 127, 5, p. 1246-1258.
50. Hermal H., Patel, et al. Anestetici generali e gas terapeutici. [aut. libro] Brunton Laurence L., Hilal-Dandan Randa e Knollmann Bjorn C. *Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia*. Bologna : Zanichelli, 2019.
51. Edmond I., Eger. New Inhaled Anesthetics. *Anesthesiology*. 1994, Vol. 80, p. 906-922.
52. Sanjay S., Patel e Karen L., Goa. Sevoflurane. *Drugs*. 1996, Vol. 51, p. 658-700.
53. Hugh C. Hemmings, et al. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2005, Vol. 26, 10, p. 503-510.
54. Ben Julian Palanca, George Ab Mashour e Michael S., Avidan. Processed electroencephalogram in depth of anesthesia monitoring. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2009, Vol. 22, 5, p. 553-559.
55. Emery N. Brown, Ralph Lydic e Nicholas D. Schiff. General anesthesia, sleep, and coma. *New England Journal of Medicine*. 2010, Vol. 363, 27, p. 2638-2650.
56. Williams, Shawniqua T., et al. Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury. *Elife*. 2013.

57. O. Akeju, et al. Electroencephalogram signatures of ketamine anesthesia-induced unconsciousness. *Clinical Neurophysiology*. 2016, Vol. 127, 6, p. 2414-2422.
58. Mathur S., Patel J., Goldstein S., et al. Bispectral Index. [Updated 2023 May 21]. *StatPearls*. [Online] 2023.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539809/>.
59. JW. Johansen. Update on bispectral index monitoring. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* . 2006, Vol. 20, 1, p. 81-99.
60. Tonner, PH. e Bein, B. Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc. *Best practice & research clinical anaesthesiology*. 2006, Vol. 20, 1, p. 147-159.
61. Lucie Carrara, Mathieu Nault, Louis Morisson, Nadia Godin et al. The impact of bolus versus continuous infusion of intravenous ketamine on bispectral index variations and desflurane administration during major surgery. *The European Journal of Anaesthesiology*. 2021, Vol. 38, p. 1168-1179.
62. Corssen G., Domino E.F., Bree R.L. Electroencephalographic Effects of Ketamine Anesthesia in Children. *Anesthesia and Analgesia*. 1969, Vol. 48, 1, p. 141-147.
63. K. Hirota, T. Kubota, H. Ishihara, A. Matsuki. The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. *European Journal of Anesthesiology*. 2006, Vol. 16, 11, p. 779-783.
64. P. Hans, et al. Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *British Journal of Anesthesia*. 2005, Vol. 94, 3, p. 336-340.
65. White PF, Schüttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *British Journal of Anesthesia*. Febbraio 1985, Vol. 57, 2, p. 197-203.
66. Tian, F., Lewis, L.D., Zhou, D.W. et al. Characterizing brain dynamics during ketamine-induced dissociation and subsequent interactions with propofol using human intracranial neurophysiology. *Nature Communication*. 2023, Vol. 14, 1748.
67. Akeju O, Westover MB, Pavone KJ, Sampson AL, hartnack KE, Brown EN, Purdon PL. Effects of sevoflurane and propo- fol on frontal

electroencephalogram power and coherence. *Anesthesiology*. 2014, Vol. 121, p. 990-998.

68. Hemmings hC Jr, Akabas Mh, Goldstein PA, Trudell JR, Orser BA, harrison NL. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2005, Vol. 26, 10, p. 503-510.

69. Hollmann Markus W. MD, Liu Hong-Tao MD, Hoenemann Christian W. MD, Liu Wei-Hua MD, Durieux, Marcel E. MD, PhD. Modulation of NMDA Receptor Function by Ketamine and Magnesium. Part II: Interactions with Volatile Anesthetics. *Anesthesia & Analgesia*. 2001, Vol. 92, 5, p. 1182-1191.

70. Blume M, Schmidt R, Hilbert A. Abnormalities in the EEG power spectrum in bulimia nervosa, binge-eating disorder, and obesity: A systematic review. *European Eating Disorders Review European Eating Disorders Review*. 2019, Vol. 27, 2, p. 124-136.