



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA – DIMED

Direttore: Prof. Paolo Simioni

ISTITUTO DI ANESTESIA E RIANIMAZIONE

Direttore: Prof.ssa Annalisa Boscolo Bozza

TESI DI LAUREA

Gestione del blocco neuromuscolare in anestesia bariatrica:

Acceleromiografia versus Elettromiografia

Relatore: Chiar.mo Prof. Michele Carron

Co-relatore: Dott. Enrico Tamburini

Laureando: Davide Morandini 2010223

Anno Accademico 2025-2026

INDICE

RIASSUNTO	5
ABSTRACT	6
1. INTRODUZIONE.....	9
1.1 OBESITÀ.....	9
1.1.1 Epidemiologia	9
1.1.2 Definizione	11
1.1.3 Diagnosi.....	13
1.1.4 Eziopatogenesi.....	16
1.1.5 Fisiopatologia.....	18
1.1.6 Trattamento.....	24
1.1.6.1 Modifiche dello stile di vita	25
1.1.6.2 Terapia medica.....	26
1.1.6.3 Chirurgia bariatrica.....	28
1.1.7 Caratteristiche anestesilogiche del paziente obeso	29
1.1.7.1 Dosaggio dei farmaci	30
1.1.7.2 Valutazione perioperatoria.....	33
1.2 IL BLOCCO NEUROMUSCOLARE.....	36
1.2.1 Impiego del blocco neuromuscolare in anestesia generale	36
1.2.2 Farmaci bloccanti neuromuscolari	38
1.2.2.1 Miorilassanti depolarizzanti.....	39
1.2.2.2 Miorilassanti non depolarizzanti.....	42
1.2.3 Reversal del blocco neuromuscolare	45
1.2.3.1 Succinilcolina	45
1.2.3.2 Miorilassanti non depolarizzanti.....	46
1.2.4 Gestione del blocco neuromuscolare nel paziente obeso	49
1.3 MONITORAGGIO DEL BLOCCO NEUROMUSCOLARE.....	51
1.3.1 Principi di stimolazione nervosa.....	54
1.3.2 Modalità di stimolazione nervosa.....	56
1.3.2.1 Single twitch stimulation	56
1.3.2.2 Stimolazione TOF	57
1.3.2.3 Stimolazione tetanica	59
1.3.2.4 Conte post tetaniche (PTC)	60
1.3.2.5 Double burst stimulation	61
1.3.3 Definizione blocco.....	62

1.3.4 Selezione sede anatomica monitoraggio	62
1.3.5 Monitoraggio qualitativo del blocco neuromuscolare	64
1.3.5.1 Valutazione clinica e test.....	64
1.3.5.2 Stimolatori nervosi periferici.....	65
1.3.6 Monitoraggio quantitativo.....	66
1.3.6.1 Meccanomiografia	66
1.3.6.2 Elettromiografia	67
1.3.6.3 Acceleromiografia.....	69
1.3.6.4 Chinemiografia.....	73
1.3.6.5 Fonomiografia	73
1.3.7 Conclusioni sul monitoraggio.....	74
1.3.8 Confronto tra EMG ed AMG	76
2. SCOPO DELLO STUDIO	78
3. MATERIALI E METODI	80
3.1 DISEGNO DELLO STUDIO	80
3.2 PAZIENTI.....	80
3.2.1 Criteri di inclusione	80
3.2.2 Criteri di esclusione.....	80
3.3 APPROCCIO ANESTESIOLOGICO	81
3.4 ANALISI STATISTICA.....	84
4. RISULTATI.....	86
4.1 Pazienti.....	86
4.2 Induzione del blocco neuromuscolare: AMG vs EMG.....	87
4.2.1 Variazione delle misurazioni intra-metodo di monitoraggio.....	87
4.2.2 Differenza delle misurazioni inter metodo di monitoraggio	89
4.2.3 Confronto inter monitoraggio su tempo al blocco neuromuscolare completo...	90
4.3 Reversal del blocco neuromuscolare: AMG vs EMG	92
4.3.1 Variazione delle misurazioni intra-metodo di monitoraggio.....	92
4.3.2 Differenza delle misurazioni inter metodo di monitoraggio	94
4.3.3 Confronto inter monitoraggio su tempo al all'inversione del blocco neuromuscolare	96
4.3.3.1 Recupero del blocco definito come TOFR ≥ 0.9	96
4.3.3.2 Recupero del blocco definito come TOFR ≥ 0.95	97
5. DISCUSSIONE.....	100
5.1 Limiti dello studio	103
6. CONCLUSIONI.....	105

7. BIBLIOGRAFIA	107
-----------------------	-----

RIASSUNTO

Presupposti dello studio. L'obesità si configura come una delle maggiori sfide del mondo medico contemporaneo grazie alla sua ubiquitaria diffusione in crescita ed ai suoi impatti sulla salute globale. Alla previsione di una persona su 6 obesa nel 2030 conseguirà un aumento di richiesta di trattamenti performanti e duraturi per questa patologia. La chirurgia bariatrica si configura come la risposta più efficace di cura e comporta una considerazione della gestione anestesiológica del paziente obeso. Il percorso perioperatorio del paziente obeso presenta numerose peculiarità e difficoltà insite nella presenza di eccessivo tessuto adiposo ed alla fisiopatologia associata, con particolare attenzione al dosaggio dei farmaci ed alle complicanze respiratorie. Uno degli strumenti maggiormente utili per migliorare procedure pre ed intraoperatorie è rappresentato dal blocco neuromuscolare, che però presenta come principale e purtroppo ancora presente complicanza il blocco neuromuscolare residuo. Al fine di debellare tale condizione e tutte le complicanze collegate si è reso necessario l'utilizzo del monitoraggio quantitativo del blocco neuromuscolare, con principale diffusione nella pratica clinica di Acceleromiografia ed Elettromiografia.

Scopo dello studio. Lo scopo di questo studio è confrontare AMG ed EMG nella misurazione del TOF durante l'induzione e il reversal del blocco neuromuscolare, analizzando le differenze nella descrizione della cinetica del blocco nelle sue fasi dinamiche.

Materiali e metodi. Si tratta di uno studio osservazionale, prospettico e monocentrico. Sono stati arruolati 25 pazienti obesi con obesità grave sottoposti a chirurgia bariatrica nella UOC Day Surgery/Week Surgery Multidisciplinare AOPD. Sono state effettuate misurazioni simultanee con AMG ed EMG agli arti superiori, all'induzione e al reversal del blocco neuromuscolare. Le analisi statistiche hanno incluso t-test per dati appaiati o il test di Wilcoxon per ranghi con segno, l'ANOVA per misure ripetute, il test di Friedman e curve di Kaplan–Meier.

Risultati. Le due metodiche si sono dimostrate significativamente differenti nella descrizione della cinetica di induzione e reversal del blocco neuromuscolare. Dopo una

iniziale variazione dei valori appaiata, l'AMG ha rilevato una più rapida crescita e decrescita dei valori di TOFR, risultante in una constatazione di blocco completo (TOF Count = 0) e inversione del blocco (TOFR $\geq$ 0.9 e 0.95) in tutti i casi anticipata di 36 secondi rispetto all'EMG.

Conclusioni. L'EMG e l'AMG si confermano non intercambiabili nel monitoraggio quantitativo del blocco neuromuscolare, con la prima che risulta più stabile ed affidabile nello stimare il livello di blocco neuromuscolare. In pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica, più suscettibili a complicanze del blocco neuromuscolare, come PORC e conseguenti PPCs, potrebbe essere importante la selezione della metodica più affidabile. Sono necessari studi multicentrici con campioni più ampi per confermare questi dati e valutarne la possibile generalizzazione e l'impatto sugli outcome clinici.

ABSTRACT

Background. Obesity represents one of the greatest challenges in contemporary medicine due to its increasingly widespread prevalence and its impact on global health. The prediction that one in six people will be obese by 2030 will lead to an increased demand for effective and long-lasting treatments for this condition. Bariatric surgery currently represents the most effective therapeutic approach and requires careful consideration of the anesthetic management of obese patients. The perioperative management of obese patients presents numerous peculiarities and challenges related to excessive adipose tissue and the associated pathophysiology, with particular attention to drug dosing and respiratory complications. One of the most useful tools for improving preoperative and intraoperative procedures is neuromuscular blockade, which, however, still carries the significant and unfortunately persistent complication of residual neuromuscular blockade. In order to eliminate this condition and all its associated complications, the use of quantitative neuromuscular monitoring has become necessary, with acceleromyography and electromyography being the most widely adopted techniques in clinical practice.

Aim of the study. The aim of this study was to compare AMG and EMG in the measurement of the train-of-four (TOF) during induction and reversal of neuromuscular

block, analyzing the differences in the description of the block's kinetics during its dynamic phases.

Materials and methods. This was a prospective, observational, single-center study. Twentyfive patients with severe obesity undergoing bariatric surgery at the Multidisciplinary Day Surgery/Week Surgery Unit of AOPD were enrolled. Simultaneous AMG and EMG measurements were performed on the upper limbs, both during induction and reversal of neuromuscular block. The statistical analyses included paired-samples t-tests or Wilcoxon signed-rank tests, repeated-measures ANOVA, the Friedman test, and Kaplan–Meier survival curves.

Results. The two methods proved to be significantly different in describing the kinetics of induction and reversal of neuromuscular blockade. After an initial paired variation of values, AMG detected a faster increase and decrease of TOFR values, resulting in an observation of complete block (TOF Count = 0) and reversal of the block (TOFR $\geq$ 0.9 and 0.95) in all cases anticipated by 36 seconds compared to EMG.

Conclusions. EMG and AMG were also confirmed to be non-interchangeable methods for the quantitative monitoring of neuromuscular blockade, with EMG proving to be more stable and reliable in estimating the degree of neuromuscular block. In obese patients undergoing bariatric surgery, who are at increased risk of neuromuscular blockade-related complications such as postoperative residual curarization (PORC) and the resulting postoperative pulmonary complications (PPCs), the selection of the most reliable monitoring technique may be particularly important. Multicenter studies with larger sample sizes are needed to confirm these findings, assess their generalizability, and evaluate their impact on clinical outcomes.

1. INTRODUZIONE

1.1 OBESITÀ

1.1.1 Epidemiologia

L'obesità è una patologia cronica causa di numerose malattie, incluse il diabete mellito di tipo 2 (T2DM), le malattie cardiovascolari (CVD), la sindrome metabolica (MetS), la malattia renale cronica (CKD), l'iperlipidemia, l'ipertensione, la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), alcuni tipi di cancro, l'apnea ostruttiva del sonno, l'osteoartrosi, la calcolosi della colecisti [1] e la depressione [2].

L'obesità viene identificata per la prima volta in quanto epidemia globale nel report del 2000 "Obesity - Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation." [3] come causa di 3.4 milioni di morti, del 3.9% dei giorni di vita persi e del 3.8% dei DALY (Disability Adjusted Life Year) globalmente [4].

Da allora è aumentata globalmente del 27,5% e del 47.1% rispettivamente in adulti e bambini per arrivare ad una prevalenza del 36.9% negli uomini ed al 38% nelle donne nel 2013, pari a 2.1 miliardi di persone obese od in sovrappeso.

Più in particolare, nei paesi definiti sviluppati la prevalenza è più elevata negli uomini, mentre accade il contrario in paesi in via di sviluppo. È da sottolineare inoltre come in 33 anni di osservazione, dal 1980 al 2013 nessun paese abbia registrato un declino della prevalenza [4]; nessuno è stato dunque in grado di affrontare efficacemente questo problema di complessa soluzione e predominante sia per la salute globale futura che per la sostenibilità ambientale [5]. La crescita non è stata inferiore in paesi che avevano già una elevata prevalenza di persone obese nel 1980, con in particolare USA, UK ed Australia come paesi ad alto reddito con il più marcato peggioramento, con una rapidità di espansione globale da evidenziare. Nel momento dello studio i $\frac{2}{3}$ (66.4%) della popolazione obesa od in sovrappeso viveva in paesi in via di sviluppo, in cui le morti per NCDs (Non Communicable Diseases) sono più dei tre quarti del totale globale [4].

Focalizzandosi sull'Italia, ogni anno 2.8 milioni di persone muoiono a causa del sovrappeso e dell'obesità, con una perdita media di 2,7 anni di vita ed un impatto del 9% sulla spesa sanitaria nazionale in aggiunta a 600mila lavoratori in meno ed una perdita stimata del PIL (Prodotto Interno Lordo) a causa di questa patologia del 2,1%. Il trend evidenziato dimostra una stabilità delle prevalenze assestate al 36.1% per il sovrappeso ed al 11,5% per l'obesità. Più dettagliatamente vi è stato un lieve trend di crescita fino al 2013/14 per poi calare fino ai livelli del 2001, con un leggero rialzo nel 2020 a seguito della pandemia di COVID 19.

Le differenze sul territorio permangono notevoli con differenze interregionali di 6,7 punti percentuali dell'incidenza di obesità, con prima la Basilicata(14.9%) ed ultima la PA di Bolzano (8,2%). La prevalenza inoltre segue un andamento crescente correlato all'età partendo dal 3.7% sei giovani tra i 18 ed i 24 anni fino al 16% tra i 65 ed i 74 anni [6].

Nel mondo un eccessivo BMI causa ancora più dell'1% dei DALYs globali e cresce ad un ritmo del 1.46% annuo tra il 2010 ed il 2019. Nel 2019 un elevato BMI (Body Mass Index) è stata la quinta causa di morte per le donne rappresentando il 9.8%% del totale, pari a 2.54 milioni di decessi. È interessante evidenziare come dal 1990 un elevato BMI abbia scalato 11 posizioni della classifica dei principali fattori di rischio, passando dal 2.6 al 6.3% dei DALYs globali con un incremento del 138%. Il sovrappeso è la terza causa di DALYs tra i 25 ed i 49 anni e la quarta dopo i 49 anni. La crescita dell'esposizione ai rischi di un elevato BMI sta crescendo in controtendenza rispetto ad un calo della mortalità per malattia cardiovascolare, probabilmente dovuto ad altre cause. Quando questo calo si fermerà per l'effetto di altri fattori il rischio di un elevato BMI in crescita potrebbe avere un impatto notevole sulla mortalità. È inoltre interessante sottolineare che la prevalenza di alto colesterolo LDL è rimasta stabile e scollegata rispetto al dato sul sovrappeso. Il sovrappeso potrebbe inoltre essere parte delle cause che hanno portato l'elevata pressione sistolica al primo posto come fattore di rischio. Tra i fattori di probabile causa della diffusione di un alto BMI abbiamo una bassa attività fisica ed una dieta di bassa qualità che però non si stanno diffondendo con la stessa velocità. A queste si aggiunge un eccessivo introito calorico [5].

Altro tema da sottolineare la presenza al 2020 di 379 milioni di bambini e ragazzi (<19 anni) globalmente obesi o in sovrappeso, con un rapporto UNICEF che stima nel 2025 35.5 milioni di bambini obesi od in sovrappeso, con un incremento di 2.4 milioni dal 2000 e pari al 5.5% del totale. Quelli sotto i 5 anni sono in particolare per quasi metà in Asia e per quasi un terzo in Africa. Non sono identificabili differenze significative in prevalenza tra bambini maschi e femmine [7].

In Italia il 26,3% dei minori è in sovrappeso con differenze di genere a favore della parte maschile ed un gradiente nord-sud/isole notevole. Pare influiscano nella diffusione del fenomeno le risorse economiche scarse od insufficiente, il livello di studio basso è la presenza di uno tra il padre e la madre in sovrappeso. Secondo il sistema di sorveglianza OKkio alla salute il trend generale pare in calo (dal 12% al 9,4%) tra il 2008 ed il 2019 con però una fase di plateau nell'ultimo triennio [6,8].

Nel 2030 si stima che una donna su 5 ed un uomo su 7 saranno obesi. Il costo economico dell'obesità se si seguissero gli stessi trend attuali sarebbe di 18 trilioni di dollari nel 2060, nove volte il costo del 2020 suddivisi tra 32% di costi medici e di cura definiti diretti ed un 68% di costi indiretti correlati a mortalità precoce e produttività persa. Un rallentamento del trend del 5% potrebbe fare risparmiare 430 miliardi di dollari globalmente [9].

1.1.2 Definizione

La definizione della patologia segue una strada complessa passando per la termodinamica di Lavoisier applicata alla biologia, la scoperta dello stoccaggio cellulare di grasso alle correlazioni con un'aumentata frequenza di morte nel ventesimo secolo, dal primo libro dietetico di Mr W Banting alle prime scoperte di forme ormonali (ipotalamiche e cushing), alle forme genetiche fino alla definizione odierna di patologia multifattoriale [3].

In particolare nel 2000 l'obesità veniva delineata come prevenibile, cronica, ubiquitaria tra le età e le zone globali, non infettiva (NCDs), problematica per la popolazione oltre

che per l'individuo e correlata allo sviluppo industriale dei paesi occidentali ed in quelli in via di sviluppo [3].

Compare per la prima volta nella raccolta ICD6 (International Classification of Diseases 6) della WHO (World Health Organization) e viene progressivamente definita nelle edizioni successive fino all'attuale classificazione come “malattia cronica complessa” con il codice 5B81 all'interno dell'ICD 11 [10].

Una malattia viene definita da un meccanismo fisiopatologico causa di danni o alterazioni ad uno o più organi e la capacità di generare uno stato di malattia, ossia una oggettiva o soggettiva esperienza di cattiva salute o una deviazione dal normale funzionamento di vari organi o dell'intero individuo.

Le implicazioni che il riconoscimento dell'obesità come malattia ha sulla società, sui sistemi sanitari e la presenza di un forte stigma rendono ancora controversa questa definizione all'interno della stessa comunità medica. In particolare la visione del paziente obeso come pigro, svogliato e fallimentare responsabile della sua condizione mina la possibilità di fare accedere i pazienti alle dovute cure con un notevole impatto sulla salute globale [10]. Nelle raccomandazioni WHO il primo punto fondamentale è riconoscere lo stato di malattia andando a definire comprendere le sue radici ambientali, genetiche, sociali [11]. D'altro canto l'assenza di una definizione univoca dell'obesità sganciata dall'obsoleto concetto di fattore di rischio, che la riconosce solo se dipendente da un'altra patologia correlata, può impedire il riconoscimento come patologia a sé stante. La sua condizione eterogenea per fenotipo e la definizione unicamente basata sulla corpulenza possono inoltre portare a sovradiagnosi e uso non razionale di medicinali e trattamenti chirurgici [10].

L'obesità viene quindi definita come una malattia cronica, sistemica e correlata direttamente e specificatamente ad un eccesso di tessuto adiposo. Vengono inoltre definiti gli status di obesità preclinica, in cui il fenotipo obeso correla con uno stato di salute ma contiene il rischio di trasmutare in obesità clinica con segni e sintomi o danni organici. Ciò permette di fare coesistere il riconoscimento di un continuum fenotipico di contenuto di tessuto adiposo e massa corporea con la visione dicotomica dello stato di salute e malattia. Vengono inoltre specificate le differenze tra obesità clinica e preclinica con il

concetto di l'obesità metabolicamente sana o malata, quest'ultima definita come condizione che espone ad un maggiore rischio cardiovascolare, senza considerare gli altri organi bersaglio dell'obesità. Questi ultimi sono stati individuati come SNC, vie aeree superiori, apparato respiratorio, cardiovascolare, metabolismo, fegato, reni, sistema urinario, riproduttivo, muscolo-scheletrico, linfatico.

Viene inoltre definito che l'elemento chiave è l'eccesso di tessuto adiposo e non un suo malfunzionamento [10].

1.1.3 Diagnosi

Storicamente la diagnosi di obesità si basa sul BMI, o indice di massa corporea calcolabile tramite la formula: $BMI = \frac{peso [kg]}{altezza^2 [m^2]}$.

- Il risultato prevede secondo la WHO poi una stratificazione dell'eccesso di massa corporea in: sovrappeso con BMI >25,
- obesità di Grado 1 con BMI >30,
- obesità di Grado 2 con BMI >35,
- obesità di Grado 3 con BMI >40 [10,12].

Differente è l'approccio per l'individuazione del sovrappeso e dell'obesità nei minori suddividendo la metodologia tra:

- minori di 5 anni in cui viene confrontato il rapporto peso/altezza con le curve di crescita fornite dall'OMS,
- dai 5 ai 19 anni di età viene utilizzato il BMI ma rapportato a ciò che l'OMS pubblica come standard di crescita tra bambini ed adolescenti [13].

Tuttavia tale definizione isolata non risulta utile per inquadrare in maniera esatta i pazienti, poiché non fornisce informazioni dirette sulla quantità dell'esclusivo tessuto adiposo (tende ad esempio a sovradiagnosticare atleti ed a sotto diagnosticare anziani per la presenza o assenza di abbondante tessuto muscolare) né sulla sua distribuzione tra viscerale e parietale.

Perciò il BMI risulta più utile come screening sulla popolazione, da integrare con misure più precise dell'adiposità dell'individuo.

Misure antropometriche come circonferenza addominale, rapporto circonferenza addominale/circonferenza fianchi si sono dimostrate più sensibili nello stimare un rischio metabolico e vengono raccomandate da integrare, tuttavia non aggiungono nessun dato sul reale stato di salute della persona [10,14].

In particolare l'obesità centrale può essere definita come una circonferenza vita superiore a 88 cm nelle donne e a 102 cm negli uomini; oppure come un rapporto vita/altezza maggiore di 0,55. Più in particolare:

- Nella distribuzione centrale o androide, più comune nei maschi, il grasso è prevalentemente localizzato nella parte superiore del corpo e può essere associato a un maggiore accumulo di grasso intra-addominale o viscerale.
- Nella distribuzione periferica o ginoide, il grasso è invece più tipicamente distribuito attorno ai fianchi, ai glutei o alle cosce; questo rappresenta il pattern di distribuzione più comune nelle femmine [15].

Le indagini strumentali, come densitometria total body (DXA) o impedenzometria (BIA), possono essere effettuate laddove sia possibile, soprattutto nell'ambito di studi clinici, per avere una precisa idea della composizione corporea. Una TC può infine essere utilizzata per verificare l'esatta posizione delle raccolte di tessuto adiposo, anche se ad oggi non viene utilizzata perché economicamente insostenibile e per l'eccessiva e pleonastica esposizione a radiazioni [14].

La diagnosi richiederebbe dunque l'aggiunta di misurazioni dirette dell'adiposità prendendo inoltre in considerazione età, sesso, etnia, paese di origine. Tali misure dirette ad oggi non sono tuttavia economicamente, praticamente attuabili per il livello di affidabilità che offrono [16].

A queste occorre aggiungere la presenza clinica di segni o sintomi per una individuazione di un paziente malato con obesità. Questi possono essere strettamente correlati alla fisiopatologia di un eccesso di tessuto adiposo e possono essere diretti o meccanici,

metabolici, psicologici, infiammatori, ormonali. Modello attinente ed alternativo di stadiazione può essere l'EOSS (Edmonton Obesity Staging System), introdotto nel 2009, che comprende comorbidità, limitazioni funzionali e coinvolgimento psichico (vedi figura 1). Esso considera complicità e comorbidità mediche, funzionali e psicologiche, dal grado subclinico alla patologia e disabilità severa [17,18] e risulta maggiormente valido del solo BMI dal punto di vista prognostico come evidenziato dalla maggiore ampiezza delle differenze nella mortalità nello studio NAHNES III [18] (vedi figura 2).

EOSS Staging System	
Stage 1	Stage 2
Subclinical risk factors with mild symptoms such as borderline hypertension, pre-diabetes, or mild osteoarthritis	Established comorbidities requiring medical treatment with moderate symptoms such as depression, HTN, T2DM, GERD, OSA, and HLD
Stage 3	Stage 4
Significant obesity-related comorbidities with significant limitations, end-organ damage, or impairment such as myocardial infarction, suicidal ideation, reduced mobility, stroke, and diabetic complications	Severe (i.e., end-stage) disabling symptoms and limitations such as wheelchair or bed-bound, pulmonary hypertension from OHS, end-stage renal disease from DM nephropathy, and decompensated cirrhosis from NASH

Figura 1. Classificazione EOSS

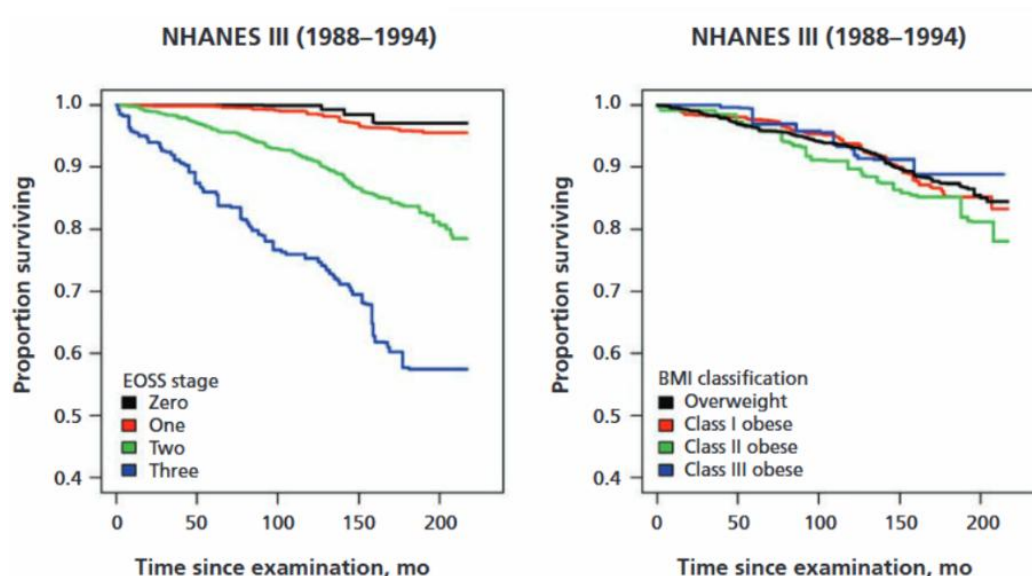


Figura 2. Sopravvivenza con classificazione EOSS vs BMI

Questo viene fortemente raccomandato come integrazione per prendere decisioni riguardo il trattamento medico-chirurgico e la prevenzione, in particolare riguardo complicanze post-operatorie [19].

1.1.4 Eziopatogenesi

Le cause che portano all'obesità possono essere identificate nel contesto del conflitto tra educazione e natura, genetica ed epigenetica, ambiente e microambiente [2]. Ad oggi l'origine dell'obesità viene definita non completamente nota e multifattoriale, basata essenzialmente da un eccesso di apporto calorico. Esso sembra essere guidato da una predisposizione evolutiva che evita la fame [10], esacerbato dalla presenza di cibi poco costosi, molto lavorati, densamente calorici ed altamente pubblicizzati (marketing obesogenico [2]). Sebbene uno squilibrio tra apporto energetico e dispendio energetico sia tipico dell'obesità, l'eccesso calorico netto quotidiano può essere piuttosto modesto. Ad esempio, un aumento di peso tipico di 20 kg in 10 anni implica un eccesso energetico iniziale di 30–40 kcal al giorno, l'equivalente di meno della metà di un panino [15].

Possiamo suddividere gli agenti concorrenziali allo sviluppo dell'obesità in:

- individuali:
 - Pare che sia possibile individuare una suscettibilità genetica all'accumulo di grasso impattante per il 40/70%, riguardante regolatori dell'intake energetici e della via leptina-melanocortina, che potrebbe essere causata da significative interazioni tra i circuiti omeostatici e il sistema di ricompensa del cervello [2,10]. Il contributo genetico può essere classificato in:
 - cause monogeniche risultanti dalla mutazione di un singolo gene primariamente localizzato sulla pathway della leptina-melanocortina come AgRP (Agouti-Related Peptide), Peptide YY o MC4R (Melanocortin Receptor 4) [2];
 - obesità sindromica, ossia severa e risultante da difetti del neurosviluppo o altri danni organici a loro volta causati da

mutazioni di singoli geni o più ampi difetti cromosomici (esempio sindrome di Prader-Willi) [2];

- obesità poligenica in cui più geni concorrono ad un alterato appetito, intake calorico e tendenza alla sedentarietà.
- Anche disordini endocrinologici come il PCOS (PolyCystic Ovary Syndrome) possono condurre allo sviluppo di obesità per disordini ormonali [2].
- L'aumento di peso è associato a diversi farmaci comunemente utilizzati, tra cui psicofarmaci, trattamenti per il diabete, antipertensivi, ormoni steroidei e contraccettivi, antistaminici e inibitori delle proteasi [20].
- Alcuni comportamenti acquisiti che direttamente sono coinvolti nella genesi della malattia sembrano essere eccesso di alcol, fumo di sigaretta, il calo dell'esercizio fisico e l'introito eccessivo di cibo [21]. Anche la carenza di sonno è stata collegata a un aumento del peso corporeo, apparentemente a causa di un aumento dell'appetito [2].
- Infezioni di Adenovirus 36 sembrano essere correlate ad una maggiore incidenza di obesità [20].
- La fermentazione delle fibre alimentari e dell'amido nel tratto gastrointestinale inferiore, indotta dal microbioma, può inoltre produrre SCFA (acidi grassi a catena corta), che possono regolare la produzione di ormoni intestinali come il peptide YY (PYY) nell'epitelio intestinale, il GLP-1 e il GLP-2 (peptidi simili al glucagone), nonché la secrezione dei peptidi inibitori gastrici da parte delle cellule K. È possibile che le alterazioni di specifiche popolazioni microbiche siano più importanti dei rapporti filogenetici complessivi, determinando cambiamenti negli enzimi e nella produzione di SCFA, che a loro volta influenzano la regolazione dell'insulina e del glucosio, portando infine allo sviluppo dell'obesità [2].
- Setting obesogenico ossia cause obesogeniche ambientali, sociali, culturali, politiche che spiegano le differenze nelle varie popolazioni [21]:
 - la commercializzazione di alimenti ipercalorici, processati, abbondanti ed estremamente accessibili che hanno fatto lievitare il contenuto dietetico

medio statunitense negli ultimi due decenni a fronte di una progressiva riduzione della frequenza e della quantità di attività fisica [2].

- Amici e famiglia: difatti la prossimità ad un parente ed amico che diviene obeso pare favorire un aumento del BMI, a sottolineare l'importanza del setting sociale in cui ci si trova [20]. Un bambino con un genitore obeso ha un rischio tre volte maggiore di diventare obeso in età adulta [2].
- calo dell'attività fisica. A partire dal 2011, i programmi di educazione fisica sono stati ridotti al punto che solo il 25% degli studenti riusciva a soddisfare quattro dei cinque standard nazionali in aggiunta al progresso tecnologico che ha consegnato modelli di svago a basso se non nullo dispendio energetico (cellulari e console) [2].

Un punto d'incontro tra suscettibilità individuale e setting obesogenico è rappresentato dall'epigenetica. L'ulteriore elemento di modifica istonica e di espressività genetica possono indurre o prevenire lo sviluppo di obesità indipendentemente dalla sequenza nucleotidica assoluta [2].

Tutto ciò porta ad un accumulo di trigliceridi in adipociti ipertrofici progressivamente ed indipendentemente dallo squilibrio dell'introito energetico in senso positivo

1.1.5 Fisiopatologia

Le conseguenze di un eccessivo introito calorico sono da ricercarsi nell'eccessivo accumulo di tessuto adiposo e nella sua funzione di organo endocrino. Quest'ultima dipendentemente dalla distribuzione anatomica dell'accumulo, con una maggiore attività di fattore di rischio metabolico per un fenotipo androide od a distribuzione centrale rispetto ad un fenotipo ginoide od a distribuzione periferica [22].

La fisiopatologia può essere suddivisa in vari step:

- L'ipertrofia negli adulti ed il misto iperplasia/ipertrofia nei bambini/adolescenti [22] del tessuto adiposo che porta ad ischemia e ipossia locale per ridotta densità capillare con invasione monocitica dello stroma e stimolazione dell'infiammazione. Sia macrofagi che adipociti producono $TNF\alpha$, IL6 e IL1 β . A

tutto ciò si aggiungono modifiche nella secrezione di adipochine quali una diminuzione della sintesi di adiponectina, un ormone insulino sensibilizzante, risultante in gran parte dei pazienti con obesità insulino resistente. Lo stato infiammatorio cronico stimola la secrezione di leptina, che agirebbe come insulino sensibilizzante nel tessuto adiposo ed anosserizzante, se solo non vi fosse leptino resistenza diffusa. La leptina a sua volta contribuisce secondo feedback positivo dell'inflammation [10].

- Si va a sovrapporre inoltre una disregolazione delle aree encefaliche sub corticali quali:
 - Ipotalamo, dal ruolo centrale con popolazioni di neuroni specializzati nel nucleo arcuato produttori NPY (Neuropeptide Y) e AgRP appetito stimolanti e produttori sia POMC (Pro-opiomelanocortina) che trascritti cocaina anfetamino regolati (Cart), entrambi anoressizzanti.
 - Nucleo del tratto solitario che riceve le informazioni vagali intestinali di sazietà e le trasmette tramite GLP1 al resto del cervello.
 - Nucleus accumbens e zona ventrotegmentale associati con un sistema dopaminergico di ricompensa.
 - Amigdala ed ippocampo coinvolti nell'associazione di emozioni e di ricordi in questo caso patologicamente e specificatamente correlati al cibo, coadiuvati dalla corteccia visiva prefrontale [10].
- Gli acidi grassi liberi ematici rilasciati dagli adipociti fungono da ligandi per il complesso del recettore Toll-like 4 (TLR4) e stimolano la produzione di citochine da parte dei macrofagi, modulando così l'inflammation del tessuto adiposo che contribuisce alle complicanze metaboliche associate all'obesità. L'aumento degli acidi grassi liberi (FFA) porta a una maggiore produzione di trigliceridi (TG) e di lipoproteine a bassissima densità (VLDL) nel fegato, oltre a un'inibizione della lipoprotein lipasi nel tessuto adiposo e nel muscolo scheletrico, favorendo così l'ipertrigliceridemia. I trigliceridi presenti nelle VLDL vengono scambiati con esteri del colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e delle lipoproteine ad alta densità (HDL), producendo LDL e HDL (lipoproteine ad alta densità) ricche di trigliceridi. I trigliceridi presenti nelle LDL e nelle HDL vengono poi idrolizzati dalla lipasi epatica, dando origine a particelle LDL piccole e dense e a

HDL modificate. La riduzione della concentrazione di HDL e la formazione di LDL piccole e dense sono associate a un maggiore rischio di malattie cardiovascolari. Tuttavia, le concentrazioni circolanti di acidi grassi liberi non aumentano in proporzione alla massa grassa e non predicono lo sviluppo della sindrome metabolica [22].

- Nel paziente con obesità il microbiota risulta alterato in favore di proteobatteri e firmicutes e la permeabilità intestinale alterata permette il passaggio di prodotti batterici stimolanti l'infiammazione sistemica. A questo si somma un indipendente stimolo infiammatorio IKK β (IkB Chinasi β)-nfbk (Nuclear Factor Kappa β)-mediato stimolato dall'eccesso di cibo [10].
- La deposizione di grasso ectopica in tessuti attivi derivante dall'insulino resistenza del tessuto adiposo che causa la lipolisi e la liberazione di acidi grassi liberi:
- Uno dei primi organi colpiti è il fegato con malattia steatosica epatica (MASLD) causante insulino resistenza locale, aumento della gluconeogenesi e del glucosio epatico con aumentata glicemia post-prandiale. Secondo un modello multi-hit di sviluppo di NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) e successivamente Nash (Non-Alcoholic SteatoHepatitis) si partirebbe da uno stato infiammatorio ed un dismetabolismo lipidico con eccesso di FFAs (Free Fatty Acids) provenienti dalla vena porta che renderebbe gli epatociti suscettibili ai successivi hit dal microbioma, adipochine, disfunzione mitocondriale, stress ossidativo, fattori pro-apoptotici e pro-fibrotici fino all'attivazione delle cellule stellate di Ito e la progressione in cirrosi [22].
- Anche l'accumulo di acidi grassi nel muscolo scheletrico genera insulino resistenza locale e shift verso la loro ossidazione a scapito dell'utilizzo del glucosio che permane in circolo. Per compensare le cellule beta del pancreas generano più insulina fino al loro esaurimento con insorgenza di diabete di tipo 2 [10].

Dunque la concomitanza di implicazioni endocrine ed infiammatorie sistemiche concorrono a aumentare il rischio di sviluppare DMT2 di circa 6 volte superiore, indipendentemente dalla predisposizione genetica [23].

Gli altri apparati e sistemi direttamente coinvolti sono:

- Muscolo-scheletrico con osteoartrite della grandi articolazioni come anca e ginocchio, che causano immobilizzazione esacerbando l'accumulo lipidico e dall'altro lato generano sarcopenia. Negli adolescenti è da sottolineare anche l'induzione di anomale curvature della spina dorsale dipendenti dall'eccessivo carico [10].
- Vie aeree superiori con aumento delle resistenze causato dalla massa intorno al collo, dal semplice russare fino all'OSAS (Sindrome delle apnee ostruttive del sonno) nel 5% degli obesi e nel 20% dei pazienti con BMI>35kg/m². Essa è causata da un restringimento delle vie aeree causato dal collasso di una regione faringea muscolarmente ipotonica e causa di un flusso d'aria passante minimo e turbolento (russamento). L'aumentato sforzo inspiratorio e la risposta fisiologica all'ipossia e all'ipercapnia inducono un risveglio parziale (arousal), che ripristina il tono muscolare [15]. La presenza di apnea con il suo stimolo sul sistema simpatico entra in gioco nell'aumentare gli effetti sull'ipertensione e la sindrome metabolica. L'OSAS si può individuare in un paziente tramite lo STOP-BANG score. Il perdurare di questi eventi innesca una resistenza del centro del respiro all'ipercapnia con apnee spontanee che si manifestano anche durante il giorno e può condurre alla sindrome di Pickwick caratterizzata da obesità, ipersonnolenza, ipossia, ipercapnia, insufficienza ventricolare destra e policitemia [15].
- Respiratorio: L'obesità grave è associata a una riduzione della capacità funzionale residua (FRC), del volume di riserva espiratoria (ERV) e della capacità polmonare totale (TLC). Questi cambiamenti sono stati attribuiti al carico meccanico della massa corporea e allo "splinting" del diaframma. La FRC può ridursi nel paziente obeso in posizione eretta fino al punto da rientrare nell'intervallo della capacità di chiusura, con conseguente chiusura delle piccole vie aeree, squilibrio ventilazione-perfusione, shunt destro-sinistro e ipossiemia arteriosa [15]. Tali shunt peggiorano la capacità di ossigenare un corpo dalla grande necessità di ossigeno e dal metabolismo basale aumentato che porta alla desaturazione arteriosa rapida in condizione di apnea [16]. Sebbene l'accumulo di tessuto adiposo nella parete toracica e attorno ad essa comporti una modesta riduzione della compliance della parete toracica, studi recenti suggeriscono che la diminuzione della compliance totale sia principalmente una conseguenza della

riduzione della compliance polmonare, a sua volta dovuta a un aumento del volume sanguigno polmonare. L'obesità significativa è inoltre associata a un aumento della resistenza respiratoria totale; anche in questo caso ciò è in gran parte dovuto a un aumento della resistenza polmonare. Questa alterazione della compliance e della resistenza polmonare determina un pattern respiratorio superficiale e rapido, aumenta il lavoro respiratorio e limita la capacità ventilatoria massimale [15]. In aggiunta possono venire esacerbati fenomeni preesistenti di COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) e asma. Una concomitante disregolazione immunitaria pare favorisca l'instaurarsi e la progressione di polmoniti in pazienti obesi [10].

- Linfatico con meccanismo di pressione diretta del sistema drenante che causa linfedema degli arti inferiori che, oltre alla sensazione di dolore e pesantezza, può condurre a ulcere, gravi infezioni, trasformazione maligna. Altra patologia tipica delle donne è il lipoedema, ossia l'accumulo di tessuto adiposo sottocutaneo bilateralmente nelle gambe [10].
- Cardiovascolare: l'ipertensione lieve o moderata è presente in più di metà dei pazienti obesi con quella grave che raggiunge una prevalenza del 10%. E' stata trovata una correlazione tra l'aumento di 3-4 mmHg sistolici e 2mmHg diastolici ogni 10kg di peso. Gli elementi caratteristici sono un aumento del volume ematico totale ed un maggiore output cardiaco causati da un'azione combinata di predisposizione genetica, fattori ormonali, emodinamici e renali. L'iperinsulinemia e la resistenza all'insulina pare concorrano tramite lo stimolo del sistema simpatico, la ritenzione di sodio e l'attivazione di angiotensina 2. Questa si somma a tutti gli altri fattori di rischio vascolari ad aumentare il rischio di eventi ischemici: dislipidemia, diabete e infiammazione sistemica con disfunzione endoteliale, direttamente causati dall'obesità, soprattutto se centrale, e presenza di obesità in quanto fattore indipendente [10,15,16].
- È stata osservata anche una correlazione con l'aumentata presenza di FA ed aritmie dovute a squilibri acido-base, difetti di ossigenazione, stimoli simpatici ed infiltrazione grassa del sistema di conduzione. L'aumento del volume totale causa insieme all'ipertensione un aumento della LVEDP (Left Ventricular End-Diastolic Pressure) del ventricolo sx con stretch miocardico ed ipertrofia

eccentrica dilatativa. Ciò consegue in una insufficienza sistolica, con scompenso cardiaco congestizio [10,15,16].

- Tromboembolismo, con rischio doppio rispetto ai non obesi, quest'ultimo probabilmente dovuto a una prolungata immobilizzazione che porta a stasi venosa, policitemia, aumento della pressione addominale con incremento della pressione nei vasi venosi profondi degli arti inferiori, insufficienza cardiaca e ridotta attività fibrinolitica con aumento delle concentrazioni di fibrinogeno [15,16].
- Metabolico con il processo sopra citato a cui si aggiungono una deposizione diretta di acidi grassi nelle isole pancreatiche [10].
- È stato inoltre riscontrato che l'obesità rappresenta un fattore di rischio per diverse patologie della prostata, tra cui l'iperplasia prostatica benigna (IPB) e il cancro alla prostata (PCa) [21].
- patologie immunomediate, in cui numerosi dati dimostrano il forte impatto negativo dell'obesità su queste poiché tendono a svilupparsi e peggiorare. Tali condizioni includono l'artrite reumatoide (RA), il lupus eritematoso sistemico (LES), le malattie infiammatorie intestinali (IBD), la sclerosi multipla (SM), il diabete di tipo 1 (T1D) e l'autoimmunità tiroidea (TAI), in particolare la tiroidite di Hashimoto (HT) [21].
- Disfunzione sessuale causata per complesse interazioni ormonali. Nella donna l'effetto patologico endocrino del tessuto adiposo ed il ruolo similgonadotropico dell'iperinsulinemia producono effetti simili all'iperandrogenismo. Nell'uomo si riscontra ipogonadismo ipogonadotropo [10].
- Apparato urinario con glomerulopatia dall'eziologia multifattoriale ed incontinenza urinaria per aumento della pressione addominale [10].
- Sistema nervoso con ipertensione intracranica idiopatica e neuropatia periferica indipendente dalla glicemia [10].
- L'obesità aumenta il rischio di cancro stimolando le vie di segnalazione anaboliche, alterando la regolazione ormonale, aumentando l'infiammazione, inducendo danni al DNA e compromettendo i meccanismi di riparazione del DNA. E' pertanto correlata ad un aumentato rischio oncologico per 13 tumori [10].

- Malattia mentale, con una stretta correlazione con stress, che porta a mangiare di più, e con la prevalenza di depressione, per gli effetti sulla qualità della vita, e disturbi dell'alimentazione [10].
- Pelle, con abrasioni da sfregamento pelle-pelle [10].

1.1.6 Trattamento

La terapia dell'obesità richiede un processo complesso, multidisciplinare, personalizzato. Come evidenziato nelle direttive del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [24] e dell'American Heart Association (AHA) [25] il percorso deve considerare a 360 la realtà dell'individuo malato, compresi l'ambiente in cui si trova, le comorbidità di cui soffre ed il grado di obesità per impostare un modello progressivo e multimodale di cura che parta dallo stile di vita, passi per la terapia medica, fino ad arrivare alla chirurgia bariatrica, tenendo conto delle risposte ad ogni singolo trattamento. In Italia la SIO (Società Italiana Obesi) ha pubblicato nel 2016 delle linee guida riguardo il trattamento del paziente con lo stesso principio di progressività, integrazione e non mutua esclusione delle terapie, con scopo ultimo il miglioramento di qualità della vita. L'algoritmo elaborato si basa sul grado di obesità stratificato per BMI integrato con l'età e lo status clinico espresso tramite EOSS [27,17] (vedi Figura 3). Pertanto l'approccio terapeutico deve essere di tipo multi-disciplinare, coinvolgendo diverse figure professionali che condividano come obiettivo il calo ponderale, nonché la prevenzione e il trattamento delle comorbidità [17].

Treatment Algorithm of Patients with Overweight and Obesity					
EOSS	BMI < 30	BMI 30-35	BMI 35-40	BMI >40	Age (years)
STAGE 0					> 60
					< 60
STAGE 1				S	> 60
					< 60
STAGE 2				S	> 60
					< 60
STAGE 3			S	S	> 60
					< 60
STAGE 4					> 60
		S	S	S	< 60

 lifestyle intervention	 pharmacological therapy (In patients with T2DM, is indicated the use of antidiabetic medications that have additional actions to promote weight loss, such as GLP-1 analogs).	 bariatric surgery
 rehabilitation (physical, neurological, cardiopulmonary, psychiatric)		 surgery to be considered in selected cases with favorable risk/benefit profile

Figura 3. Algoritmo terapeutico pubblicato dalla SIO

1.1.6.1 Modifiche dello stile di vita

Benefici clinici si ottengono a partire da un moderato calo ponderale (5-10%) associato a modifiche dello stile di vita, che comprendano l'aderenza alla terapia dietetica appropriata e l'introduzione di una componente costante di attività fisica [17].

Riguardo la terapia dietetica, l'obiettivo deve essere, per riuscire ad avere significativi effetti metabolici, la perdita di almeno il 5% del peso corporeo in 3-6 mesi. È dimostrata l'efficacia di una dieta ipocalorica bilanciata, indipendentemente dalla percentuale di nutrienti (a basso contenuto di carboidrati o grassi o a maggior percentuale di proteine) e dall'introito calorico, elementi che vanno personalizzati sulle caratteristiche del paziente. È indicato in tutti i casi preferire terapie dietetiche a basso indice glicemico. In linea generale, per ottenere il calo ponderale desiderato è raccomandata una riduzione dell'apporto calorico che comporti un deficit energetico tra le 600 e le 1000 kcal/die. La dieta mediterranea consente una soddisfacente riduzione del rischio di CVD

(CardioVascular Diseases) [26]. Le diete a basso o bassissimo contenuto calorico e chetogeniche possono essere utilizzate per un massimo di 12 settimane continuative sotto supervisione medica soprattutto a fronte di obesità grave o nel periodo antecedente la chirurgia bariatrica [17].

I soggetti affetti da sovrappeso/obesità dovrebbero essere istruiti e consigliati in modo personalizzato rispetto agli obiettivi da perseguire, alla tipologia e durata di attività fisica da svolgere. Nella popolazione generale è consigliata attività fisica aerobica alattacida, per almeno 150 minuti/settimana se moderata o 75 minuti/settimana se intensa, suddivisa in 3-4 giorni per l'effetto favorevole CV(CardioVascolare). Per ottenere un calo ponderale di 2-3 kg o di 5-7.5 kg è necessario aumentare la tempistica di attività aerobica, rispettivamente a 225 e 420 minuti/settimana. La combinazione di esercizio fisico aerobico e restrizione calorica permette di ottenere un calo ponderale tra 5 e 15%, favorendo la riduzione del peso con effetto diretto sul tessuto adiposo peri-viscerale, preservando la massa magra, migliorando il metabolismo a riposo, la QoL (Quality of Life) e l'aderenza del paziente. Per il mantenimento del peso dopo il calo ponderale sono sufficienti 60min/die di attività fisica aerobica moderata.

La maggior parte delle persone tuttavia recupera il peso a distanza di 10 anni con minimi effetti di protezione cardiovascolare [26].

1.1.6.2 Terapia medica

La terapia farmacologica è da considerarsi, in aggiunta alla dieta ed all'esercizio fisico nei pazienti con BMI >30 o con BMI>27 ma con altri fattori di rischio o patologie correlate al sovrappeso concomitanti. Negli USA sono ancora utilizzati i farmaci simpaticomimetici (fentermina, fendimetrazina e dietilpropione), che tuttora sono i farmaci più prescritti per il basso costo nonostante il loro uso sia indicato solo nel trattamento per breve periodo (fino a 12 settimane). Sempre negli USA la FDA (Food and Drugs Association) ha approvato nel 2012 l'associazione di fentermina/topiramato per il trattamento a lungo termine dell'obesità. Pur non essendo mai stata approvata centralmente da EMA (European Medicines Agency), questa associazione è stata

localmente approvata in alcuni Paesi del Nord Europa, dove viene commercializzata dal 2022 [17,28].

I quattro farmaci attualmente approvati da EMA ed AIFA (Associazione Italiana del Farmaco) sono:

- Orlistat: un inibitore selettivo delle lipasi pancreatiche, dal minimo assorbimento (1%), che riduce l'assorbimento dei grassi alimentari da parte del tratto digerente, di circa il 30% con dose piena (120mg) e del 25% con metà dose (60mg). Va assunto durante i pasti e può dare steatorrea [17,28].
- Naltrexone-Bupropione: il secondo è un inibitore della ricaptazione di dopamina e noradrenalina nel nucleo arcuato, stimolando così i neuroni che esprimono pro-opiomelanocortina (POMC) a produrre l'ormone α -MSH (α -Melanocyte Stimulating Hormone), che a sua volta esplicherebbe la sua azione anoressizzante legandosi ai recettori MC4-R (recettori della melano-cortina di tipo 4) espressi nel nucleo ipotalamico laterale e nel tessuto adiposo. Il primo antagonista dei recettori oppiacei di tipo μ , che inibisce il fisiologico feedback negativo mediato dalla concomitante secrezione di β -endorfina co-prodotta con l' α -MSH a partire dalla POMC. Il circuito meso-limbico della ricompensa rappresenta un secondo meccanismo, attraverso il quale bupropione e naltrexone possono agire insieme sul comportamento alimentare. La dose giornaliera approvata per il controllo del peso corporeo è, rispettivamente, di 32 e 360 mg da assumersi suddivisa in due somministrazioni a colazione e a cena. Riduce notevolmente il "craving" presente nelle obesità con componente emotiva importante [17,26,28].
- Liraglutide: un analogo del glucagon like peptide-1 (GLP-1) umano, con omologia di sequenza amminoacidica del 97%. Passa la barriera ematoencefalica ed ha un duplice effetto. A livello periferico rallenta lo svuotamento gastrico, aumenta la secrezione di insulina e riduce quella di glucagone. A livello centrale, nel nucleo arcuato nei neuroni che esprimono POMC e Cocaine Amphetamine Regulated Transcript (CART), dove il farmaco, attivandoli, esercita la sua azione di induzione della sazietà e riduzione dell'appetito e nel circuito mesolimbico dove influenza la sensazione di gratificazione. La lunga emivita permette una monosomministrazione giornaliera [17,26,28].

- Semaglutide: un nuovo analogo GLP-1, che richiede una sola somministrazione settimanale per via sottocutanea di 2.4mg, avendo un'emivita di circa 170 ore. Oltre a rallentare lo svuotamento gastrico induce la sensazione di sazietà che gli permette di raddoppiare il potere anoressizzante in 52 settimane rispetto a liraglutide [17,28].

Essendo l'obesità una malattia cronica i risultati calano nel tempo in particolare in caso di sospensione della terapia dopo il calo ponderale auspicato [26].

1.1.6.3 Chirurgia bariatrica

Se si verificasse l'evento in cui

- i trattamenti medici o dello stile di vita non avessero dato i risultati sperati,
- il paziente avesse un valore di BMI >40 o di BMI>35 con comorbidità,

si potrebbe optare ad integrare un intervento chirurgico nella terapia multidisciplinare dell'obesità. La chirurgia bariatrica possiede il beneficio di associare ad una grande perdita di peso un miglioramento del profilo metabolico totale, con abbassamento dell'infiammazione cronica, remissione a lungo termine del DMT2, alterazioni positive a livello dei marcatori bioumorali e del microbiota [2,26].

Gli interventi attualmente disponibili sono:

- Sleeve gastrectomy: preferita nel 58% dei casi per la semplicità della procedura e la bassa incidenza di complicanze, consiste in una resezione e sutura tramite stapler verticalmente a pochi centimetri dalla piccola curvatura dello stomaco, con una esclusione di circa l'80% della capacità precedente e tubulizzazione della parte rimanente [17,26].
- Bypass gastrico Roux-en-Y: eseguito nel 38% dei casi, RYGB prevede la creazione di una "piccola tasca gastrica" (volume di 15-20 mL), alla quale viene anastomizzata un'ansa alimentare di circa 100-150 cm e confezionata una ricostruzione Roux en-Y con ansa bilio-pancreatica di 50-150 cm [26].
- Bendaggio gastrico regolabile laparoscopico, utilizzato nel 3% dei casi, molto utilizzato negli anni 2000, consiste nell'inserimento attorno alla giunzione

gastroesofagea di un anello di silicone espandibile connesso ad un port sottocutaneo di calibrazione. Il minor calo ponderale e la maggiore frequenza di complicanze (scivolamento, erosione) rispetto alle nuove tecniche lo hanno mandato in disuso [17].

- **Diversione biliopancreatica:** utilizzata nell'1% dei casi, L'intervento prevedeva una resezione gastrica distale, colecistectomia, con ricostruzione su ansa ad Y secondo Roux, con un'ansa alimentare di 200 cm e un'ansa comune di 50-70 cm (ultimo tratto ileale prima della valvola ileo-cecale) e tutto il restante intestino rappresentante l'ansa biliare. Questo ha subito modifiche tecniche di aggiornamento dando origine alla diversione biliopancreatica con switch duodenale ed al bypass ileo-digiunale [17,26].

Per accedere ad un intervento di chirurgia bariatrica il paziente deve essere selezionato da un team multidisciplinare e deve seguire una dieta per una perdita di almeno 5/10% del peso corporeo per migliorare l'esito chirurgico, anche riducendo il tessuto adiposo viscerale e diminuendo l'epatomegalia da Nafld agevolando così le procedure laparoscopiche tramite diete a basso e bassissimo contenuto calorico. Tutte le terapie per comorbidità vanno inoltre ottimizzate [17,29].

Il follow-up deve essere condotto dal team multidisciplinare nella sua interezza e può durare a vita. Si basa sulla valutazione dell'efficacia clinica dell'intervento, l'adeguamento delle terapie mediche, l'individuazione di complicanze meccaniche e malassorbitive [17].

1.1.7 Caratteristiche anestesilogiche del paziente obeso

Il paziente obeso candidato a chirurgia bariatrica possiede per definizione una classificazione ASA 3, ossia appartenenti a coloro con "malattia sistemica grave". Ciò sta a sottolineare la grande quantità di comorbidità presenti da considerare in tutto il periodo perioperatorio. A queste sono da aggiungere la complessità dell'intervento chirurgico, le capacità e l'esperienza dell'equipe chirurgica [30].

In particolare, il rischio perioperatorio aumenta significativamente rispetto alla popolazione generale nei pazienti con associata sindrome metabolica con annessi Diabete

mellito, ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale e cardiopatia coronarica, che a loro volta possono causare complicanze perioperatorie [16,31].

1.1.7.1 Dosaggio dei farmaci

La prima differenza riguarda la corpulenza e la maggiore e diversa composizione della massa corporea. I pazienti obesi, rispetto alla controparte non obesa con stessa età, altezza, sesso, presentano un aumento sia in massa grassa che massa magra, con la seconda partecipe per il 20/40% dell'eccesso di massa totale. Questo cambia completamente il volume di distribuzione dei farmaci con impatti importanti sia di farmacocinetica che di farmacodinamica, causando errori nel dosaggio e restringendo la finestra di concentrazione ematica utile. Nonostante questo, i pazienti obesi vengono solitamente esclusi dai trial farmacologici basati sul total body weight (TBW) [16,32]. Per compensare è opportuno utilizzare altre misure antropometriche quali:

- ideal body weight (IBW), ossia il peso per una data altezza al quale corrisponde la massima aspettativa di vita, questo solitamente risulta inferiore anche al lean body weight nei pazienti obesi.
- lean body weight (LBW), ossia la differenza tra la massa totale (TBW) e la massa grassa. Il rapporto tra questi due ultimi valori nel paziente obeso tende a diminuire con l'aumentare del TBW (vedi figura 4), con le formule tradizionali di stima che tendono a sovrastimare tale valore portando a sovradosaggio dei farmaci e overdose relativa. Formule moderne come la formula Janmahatasian permettono parzialmente di ovviare il problema. Questo è anche strettamente correlato alla gittata cardiaca, dunque alla distribuzione iniziale, ed alla clearance del farmaco. Tuttavia tale correlazione si perde in presenza di cardiopatia dell'obeso [16,32].
- Adjusted Body Weight, tiene in considerazione un maggior eccesso di massa grassa. Si calcola aggiungendo all'IBW un 40% dell'eccesso di peso (TBW - IBW) attribuibile a massa magra e quindi volume di distribuzione [16,32].
- Body surface area, meno comunemente utilizzata in anestesia, si calcola sulla base di TBW e altezza. Anch'essa non considera le variazioni nella composizione della massa corporea [32].

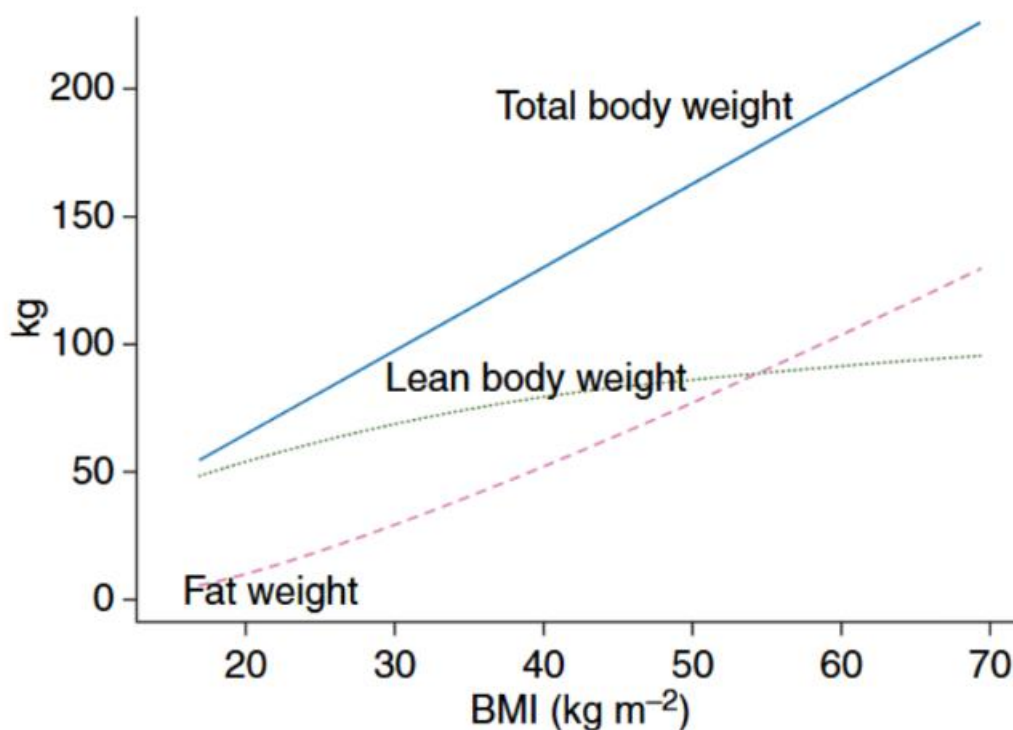


Figura 4. TBW e LBW all'aumentare del BMI

A queste vanno aggiunte considerazioni riguardo le differenze in circoli ematici locali, il maggior quantitativo di volume circolante che contribuiscono a modificare concentrazioni di picco plasmatiche, clearance ed emivita di molti anestetici [32].

L'obesità è definita come un TBW che supera il 120% del LBW [33].

La maggior parte dei farmaci utilizzano per il dosaggio allometrico il LBW per i motivi precedentemente descritti. Il rischio principale per i pazienti obesi riguarda il risveglio accidentale sotto anestesia generale (AAGA) per una maggiore clearance e gittata. Un LBW leggermente sovrastimato ovvia a questo problema.

Riguardo i farmaci specifici:

- Non è ancora stato stabilito quali tra anestetici inalatori o intravenosi siano superiori [32].
- Una overdose relativa di propofol causa maggior rischio di ipotensione. Per l'induzione dell'anestesia si è dimostrato superiore il dosaggio con LBW, mentre per il mantenimento la clearance e soprattutto il volume totale di distribuzione

richiedono il TBW come parametro da utilizzare. Inoltre le formule per l'infusione target-determinate le formule risultano inefficaci sopra i 150kg, dove un monitoraggio tramite bispectral index risulta allora essenziale [32].

- Tra gli anestetici inalatori il Desflurano si è dimostrato superiore al Sevoflurano per minor rischio di PONV (Post-Operatory Nausea and Vomiting) e perchè meno lipofilo e quindi il più promettente grazie alla sua rapida insorgenza e alla breve emivita con minori tempi di riossigenazioni, apertura occhi ed estubazione [1,16]. Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato che il desflurano può causare irritazione delle vie aeree e tosse, il che può rappresentare una controindicazione nei pazienti con OSAS [29].
- La dexmedetomidina è un anestetico di nuova introduzione, agente selettivamente sugli adrenorecettori α_2 , con risultato di sedazione, ansiolisi ed analgesia a fronte di un minimo impatto sulla meccanica ventilatoria [32].
- La succinilcolina come bloccante neuromuscolare non depolarizzante utilizza il TBW come valore per il dosaggio, che tiene meglio in considerazione sia la quantità di sangue in eccesso che una più elevata concentrazione di colinesterasi plasmatica rispetto ai pazienti normopeso [32].
- I bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti si utilizza l'IBW che si è dimostrato superiore per evitare un prolungato blocco garantendo comunque un effetto soddisfacente [32].
- il sugammadex, preferito per il reversal del blocco per la minor frequenza di effetti collaterali, richiede il TBW per il dosaggio [32].
- gli oppioidi negli obesi sono maggiormente correlati col rischio di ostruzione delle vie aeree superiori e di depressione centrale del respiro [29].
- per evitare il Post Operative Nausea and Vomiting (PONV) occorre un approccio multifarmaco basato su desametasone, ondasertron ed alloveridolo [29].

Nonostante queste direttive occorre precisare come spesso occorra aggiustare il dosaggio dei farmaci basandosi sul risultato clinico e monitorato voluto ed ottenuto [16]. Buoni principi riguardo l'anestesia nei pazienti obesi dunque sono:

- l'utilizzo limitato alla stretta necessità di sedativi ed anestesia generale, anche se una anestesia locale o regionale può essere difficile se non impossibile da ottenere

e va iniettata sotto guida ecografica, un utilizzo combinato con iniezione in sede di inserimento trocar o blocco dei muscoli addominali sembra il miglior approccio;

- l'utilizzo di farmaci a breve durata d'azione (remifentanil tra gli oppioidi);
- il monitoraggio intensivo per verificare l'effetto farmacologico soprattutto per il blocco neuromuscolare, che tende a risolversi precocemente;
- Il massimo utilizzo di anestetici locali e un tecnica di analgesia multimodale a risparmio di oppioidi tramite analgesici non oppioidi come paracetamolo, FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) e ketamina;
- L'induzione rapida per evitare fenomeni di rigurgito dallo stomaco ai polmoni [16,31].

1.1.7.2 Valutazione perioperatoria

Il rischio chirurgico viene calcolato tramite all'Obesity Surgery Mortality Risk Score (OS-MRS) [16,29] comprendente BMI, l'età, sesso maschile, ipertensione arteriosa e rischio di embolia polmonare. Riguardo le comorbidità si è visto impattare maggiormente:

- disturbo del respiro durante il sonno, in particolare la presenza di OSAS. E' opportuno effettuare un primo screening tramite questionario STOPBANG (un punteggio > 5 permette di evidenziare un rischio significativo, ma anche un punteggio basso non esclude la patologia da ricercare nella storia clinica e nei dati laboratoristici) per poter iniziare quanto prima dell'operazione un percorso di adattamento alla CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), essenziale per evitare complicanze cardiopolmonari post-operatorie. Se presente OSA, è opportuno riprendere l'utilizzo di CPAP tramite NIV (Ventilazione non invasiva) appena dopo l'estubazione [16,29];
- alto rischio di trombosi venosa profonda (VTE), richiedente una profilassi basata sulla mobilitazione precoce, device compressivi e eparina a basso peso

molecolare in caso di intervento prolungato a dose fissa o aumentata se in presenza di alto rischio trombotico [16,29].

Altre considerazioni sono:

- difficoltà di intubazione, che aumenta all'aumentare del diametro del collo. A questa si aggiunge la scelta di intubazione tracheale rispetto ai presidi sovraglottici, per l'aumento del lavoro respiratorio spontaneo e per la possibile chiusura delle vie aeree. Il safe apnea time negli obesi risulta ridotto per via del metabolismo aumentato e di una tendenza del paziente alla desaturazione. Ciò viene allungato tramite una abbondante preossigenazione ed anche con l'utilizzo di PEEP (Pressione di fine espirazione positiva). L'utilizzo del videolaringoscopio è raccomandata per una lingua più grande, un collo più muscolare e vie aeree superiori che tendono a collassare per la massa circostante che compromettono la visibilità delle corde vocali. Un collo dal diametro >40 cm è il principale cut-off per prevedere un'intubazione difficile [1]. Questo assieme alla posizione del paziente rampata (con il trago dell'orecchio allineato allo sterno), in anti-Tredelenburg e con le braccia lontane dal torace per migliorare la meccanica polmonare, e l'induzione in sala operatoria permette di ridurre al minimo il tempo dalla preossigenazione alla ventilazione controllata [16,31];
- l'estubazione deve essere performata a paziente sveglio ed una volta che sono ricomparsi i riflessi delle vie aeree con buoni volumi ispirati di picco, per scongiurare una coda d'effetto dei bloccanti neuromuscolari. E' necessario un periodo di osservazione in PACU (Post-Anesthesia Care Unit) di 24h nel quale occorre esaminare la necessità eventuale di ossigenazione aggiuntiva e/o CPAP con monitoraggio completo per ogni apparenza di ipoventilazione fino a che i livelli di ossigenazione arteriosa ritornano ai livelli preoperatori e non vi sono segni di apnea per almeno un'ora [16,31];
- altri controlli post-operatori essenziali sono l'auscultazione polmonare, tenendo conto che il paziente può avere una patologia polmonare sottostante, come asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o sindrome da ipoventilazione dell'obesità. La misurazione della pressione arteriosa con apposito apparecchio per evidenziare complicanze da farmaci o sanguinamenti. Controllo delle ferite

chirurgiche per deficit di guarigione del paziente obeso e tendenza alle infezioni per disfunzione immunologica e annidamento di batteri nelle pieghe cutanee [16,31];

- una rabdomiolisi da ipotensione, immobilizzazione e disidratazione va evitata tramite gestione ottimale dei fluidi per scongiurare danni renali ed indagata tramite CPK (creatinin-fosfo-chinasi) sierico [16,31];
- l'obesità è un fattore di rischio per infezioni nosocomiali, ciò rende essenziale la profilassi antibiotica tramite 2 g di Cefazolina (3 se il paziente pesa più di 120 kg) [29];
- la tecnica di ventilazione selezionata è la ventilazione meccanica intraoperatoria protettiva, definita come la combinazione di:
 - basso volume corrente, pari a 6-8 ml/kg di IBW, non TBW per evitare volutrauma simile all'ARDS (Sindrome da distress respiratorio acuto) [31];
 - adeguata pressione positiva di fine espirazione (PEEP), nei pazienti obesi solitamente di 10cmH₂O da aumentare con cautela per evitare barotrauma ed instabilità emodinamica [31];
 - bassa driving pressure (pressione di plateau delle vie aeree meno la PEEP) [31].

Questa è preceduta da manovre ad alto volume di picco, di iperinflazione per reclutare eventuali zone atelettasiche generatesi nel periodo di apnea. A queste andrebbe aggiunta una bassa pressione di pneumoperitoneo. Nelle ore successive all'intervento chirurgico si osserva comunque una riduzione del volume corrente del 20% e un aumento del 20% della frequenza respiratoria, con conseguente potenziale disfunzione diaframmatica. È stato dimostrato che l'atelettasia è più comune nei pazienti con obesità morbosa rispetto ai pazienti non obesi. Sebbene il riassorbimento avvenga entro 24 ore nei pazienti non obesi, il rischio di atelettasia può persistere più a lungo nei pazienti obesi e può essere contrastata con l'utilizzo di CPAP e NPPV (Non-invasive Positive Pressure Ventilation) [31,1].

- L'ipotermia perioperatoria va evitata [1,31].

- Gli accessi venosi sono complessi da ottenere [1].
- Devono essere disponibili tavoli adeguati per prevenire l'aumentato rischio di caduta dovuto all'instabilità e agli spostamenti del carico di peso [1].
- L'accesso in terapia intensiva (ICU) è raro (4.9%) e spesso inaspettato, colpisce prevalentemente uomini anziani con lo score di rischio più alto. Il punteggio include i seguenti fattori significativamente correlati al ricovero in terapia intensiva: età avanzata, sesso maschile, BMI più elevato, ASA più alto, OSAS e risultati della spirometria [1].

1.2 IL BLOCCO NEUROMUSCOLARE

1.2.1 Impiego del blocco neuromuscolare in anestesia generale

Il blocco neuromuscolare è frequentemente utilizzato in anestesia per facilitare l'intubazione endotracheale, ottimizzare le condizioni chirurgiche e supportare la ventilazione meccanica nei pazienti con ridotta compliance polmonare [34]. In particolare:

- durante l'intubazione endotracheale, ossia il posizionamento di un tubo flessibile nella trachea per mantenere pervia la via aerea durante l'intervento chirurgico, per ridurre il rischio di lesioni vocali e facilitare i pazienti con bassa compliance polmonare. Questa paralisi aiuta a prevenire movimenti involontari e spasmi delle corde vocali, riducendo il rischio di trauma o lesioni durante l'intubazione. Si è osservato un rischio significativamente aumentato di intubazione tracheale difficile (DTI) in assenza di uso di NMBAs (Neuromuscular Blockeng Agents, ossia bloccanti neuromuscolari). È stato inoltre rilevato un superiore rischio significativo di fastidio o lesione delle vie aeree ed una laringoscopia complessa evitando l'uso dei NMBAs [1]. Nei pazienti che necessitano di intubazione, sia durante un intervento d'emergenza salvavita sia prima di una procedura chirurgica programmata. Le indicazioni per l'intubazione in urgenza possono essere suddivise in tre categorie: incapacità di mantenere o proteggere le vie aeree, incapacità di ventilare o ossigenare adeguatamente e previsione di un

peggioramento delle condizioni cliniche. La paralisi indotta migliora la visualizzazione dell'anatomia glottica e previene il vomito durante i tentativi di intubazione. L'uso congiunto di farmaci di induzione è fondamentale per la sequenza di intubazione rapida (RSI) per ridurre i riflessi simpatici, aumentare la probabilità di successo dell'intubazione ed evitare l'effetto indesiderato di paralizzare un paziente cosciente. La succinilcolina è l'unico farmaco somministrato a questo scopo ed è considerata da molti il farmaco di scelta per la RSI in pronto soccorso, sebbene ciò sia controverso. Questo farmaco consente di ottenere rapidamente condizioni ottimali per l'intubazione nei pazienti critici [35].

- La compliance polmonare si riferisce alla capacità dei polmoni di espandersi e di adattarsi alle variazioni di pressione durante il ciclo respiratorio. Condizioni come la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e l'edema polmonare possono determinare una riduzione della compliance polmonare, rendendo più difficile per il paziente respirare in modo efficace. Inducendo il rilassamento muscolare, i bloccanti neuromuscolari (NMBAs) riducono il lavoro respiratorio e migliorano la meccanica polmonare ed ottimizzano la ventilazione in pazienti con compliance compromessa. Vengono perciò utilizzati nei pazienti lungodegenti in unità di terapia intensiva [1,36,37].
- nella chirurgia garantiscono una migliore visibilità e riduzione dei movimenti involontari. Sebbene le contrazioni muscolari possano avere un impatto minore nella chirurgia addominale aperta, finché i divaricatori garantiscono il campo visivo, esse limitano in modo critico la chirurgia laparoscopica, dove una visibilità inadeguata e contrazioni del diaframma generano ad esempio difficoltà nel recuperare una colecisti resecata attraverso il portale di lavoro, con un impatto importante sulla sicurezza. Altre chirurgie in cui vi è un impatto notevole per richiesta di grande precisione sono le procedure neurochirurgiche e toraco-addominali [38].
- Il blocco neuromuscolare può essere utilizzato per mantenere un piano anestetico più superficiale; un blocco neuromuscolare profondo può essere utile per procedure come la chirurgia intracranica o la chirurgia oculare complessa, in cui anche un minimo movimento potrebbe determinare eventi critici [39].

I principali detrattori al loro utilizzo sono:

- effetti avversi. Sia i NMBAs depolarizzanti che quelli non depolarizzanti possono infatti avere effetti collaterali come anafilassi, effetti cardiovascolari legati al rilascio di istamina o a proprietà simpaticomimetiche, broncospasmo e paralisi prolungata. I NMBAs depolarizzanti possono inoltre causare specificamente mialgie, aumento del potassio sierico, ipertermia maligna e aumento della pressione intraoculare [36].
- L'uso dei NMBAs pare inoltre essere associato a un aumento delle probabilità di sviluppare la debolezza acquisita in terapia intensiva (ICU-AW). Tuttavia gli studi che le associano sono caratterizzati da ampia eterogeneità [37].
- Gli svantaggi del loro utilizzo sono il rischio di risveglio intraoperatoria e la paralisi muscolare prolungata dopo la fine dell'intervento chirurgico, nota anche come curarizzazione residua postoperatoria (PORC). La PORC comporta un rischio significativo di compromissione della funzione delle vie aeree superiori, ostruzione delle vie aeree e debolezza muscolare e, di conseguenza, di complicanze polmonari come ipossia e polmonite. Pertanto, è anche associata a un ritardo della dimissione dalla sala di risveglio post-anestesia (PACU) [38].

1.2.2 Farmaci bloccanti neuromuscolari

I bloccanti neuromuscolari derivano da un primo composto denominato “curaro”, conosciuto nella farmacopea storica dei nativi americani come “la morte volante” perché utilizzato come veleno sulle punte delle frecce. Venne iniziato il suo utilizzo nella forma pura nei pazienti psichiatrici per evitare i danni dell'elettroshock. Venne introdotta nella routine anestesiológica da Griffith e Johnson nel 1942 per vari interventi in cui sembrava impossibile ottenere un rilassamento sufficiente del paziente, come ad esempio un'esplorazione dell'addome superiore o per chiudere un peritoneo friabile durante un intervento di colecistectomia dopo una pancreatite acuta emorragica [40].

Tutti i bloccanti neuromuscolari (NMBAs) disponibili sono composti di ammonio quaternario. Sono strutturalmente correlati all'acetilcolina (ACh), che contiene un gruppo di azoto quaternario ($N(CH_3)_3$). Gli atomi di azoto positivi dei bloccanti neuromuscolari

(NMBAs) sono attratti dalle subunità α del recettore nicotinico postsinaptico. Gli NMBAs si dividono in ammine bisquaternarie, più potenti, e ammine monoquaternarie (ad es. rocuronio, tubocurarina e vecuronio), che hanno solo un catione quaternario permanente e un'ammina terziaria. Nelle prime i due gruppi di ammonio quaternario sono separati da una struttura di collegamento lipofila che varia in dimensione. Questa struttura di ponte varia tra le diverse serie di NMBAs ed è un determinante importante della loro potenza. Tuttavia, a pH fisiologico e soprattutto in condizioni di acidosi, l'ammina terziaria delle monoquaternarie può protonarsi e quindi acquisire una carica positiva, aumentando la potenza dei NMBAs. Questo fattore ha rilevanza clinica: l'effetto di tali NMBAs è potenziato nei pazienti in acidosi [41].

E' da ricordare che nella giunzione neuromuscolare Il potenziale di placca evocato dallo stimolo è la depolarizzazione additiva prodotta dalla scarica sincrona di quanti provenienti da diverse centinaia di vescicole. Il segnale viene trasmesso da un numero di molecole di neurotrasmettitore superiore a quello necessario, ed esse evocano una risposta maggiore di quella richiesta. Allo stesso tempo, solo una piccola frazione delle vescicole e dei recettori disponibili viene utilizzata per trasmettere ciascun segnale. Di conseguenza, la trasmissione possiede un notevole margine di sicurezza e, contemporaneamente, il sistema dispone di una considerevole capacità di riserva [42].

Dipendentemente da meccanismo d'azione a sul terminale post-sinaptico colinergico della placca neuromuscolare gli NMBA si suddividono in:

- depolarizzanti, agonisti del recettore;
- non depolarizzanti, antagonisti competitivi del recettore [1,34,35].

1.2.2.1 Miorilassanti depolarizzanti

La succinilcolina è il farmaco di scelta, nonché l'unico utilizzato in pratica clinica, tra i bloccanti neuromuscolari depolarizzanti. E' essenzialmente composta da due molecole di Acetilcolina (Ach) collegate da un ponte molecolare. Queste legano i recettori nicotinici, attivandoli e generando una depolarizzazione di membrana percepita dai canali del Sodio voltaggio dipendenti che a loro volta si aprono depolarizzando la membrana, per successivamente chiudersi ed inattivarsi fino a quando il potenziale di riposo non è

ristabilito. Quest'ultimo processo è molto rapido con l'ACh poiché essa viene idrolizzata dall'acetilcolinesterasi liberando così il recettore. Dato che la succinilcolina non segue la stessa sorte perché insensibile all'acetilcolinesterasi i recettori permangono attivi, stabilendo un'inattività dei canali del sodio, portando paralisi flaccida [1,41] (vedi figura 5).

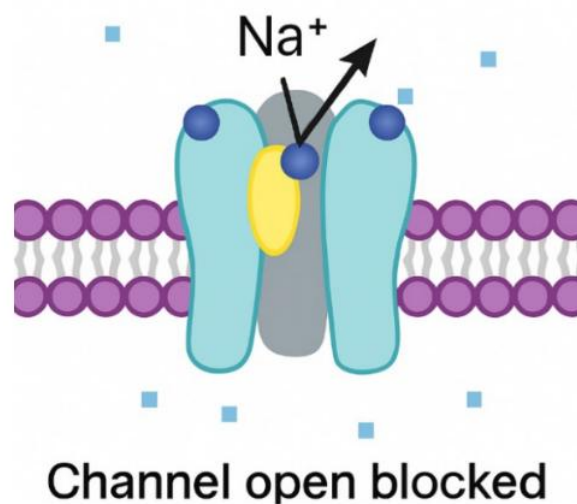


Figura 5. Meccanismo d'azione degli NMBA depolarizzanti (pallino blu)

Il blocco della ripolarizzazione, anche chiamato blocco di accomodazione, causato dal permanere dell'apertura dei recettori colinesterasici, corrisponde al blocco di fase I ed è spesso preceduto da fascicolazioni muscolari. Questo è probabilmente il risultato dell'azione pregiunzionale della succinilcolina, che stimola i recettori dell'acetilcolina (ACh) sul nervo motore, causando scariche ripetitive e rilascio del neurotrasmettitore [41].

L'esposizione prolungata alla succinilcolina può causare:

- blocco di desensibilizzazione, in cui i recettori post-sinaptici non rispondono all'agonista e rimangono chiusi poiché nello stato di recettore desensibilizzato che è più affine al ligando, invece di avviare la transizione a recettore sensibile [41];
- blocco di fase 2, a seguito di boli ripetuti od infusioni prolungate, oppure dopo un singolo bolo in persone con colinesterasi plasmatica atipica, in cui i muscoli non

sono più sensibili all'acetilcolina rilasciata dai motoneuroni. A questo punto, l'agente depolarizzante ha completamente indotto la paralisi. In questo si ha un ritorno del potenziale d'azione alla condizione di riposo, nonostante la presenza dell'agonista del recettore. Assomiglia ad un blocco da ligandi antagonisti competitivi. Le spiegazioni di tale fenomeni sono da ricercarsi in una riduzione della sintesi di Ach presinaptica, una desensibilizzazione dei recettori post-sinaptici ed un'attivazione della pompa Na-K all'inizio della depolarizzazione che ripolarizza immediatamente la membrana. Gli anestetici inalatori possono accelerarne l'insorgenza. Sebbene si potrebbe usare l'anticolinesterasi per contrastarne il perdurare, associato a un agente anticolinergico (ad esempio atropina) per prevenire la bradicardia, è preferito lasciare una risoluzione spontanea per evitare effetti inaspettati [41].

È utilizzata principalmente per procedure brevi (<30 minuti) grazie alla sua rapida insorgenza e alla breve durata d'azione. La dose di succinilcolina necessaria per l'intubazione endotracheale è di $1,0 \text{ mg kg}^{-1}$ calcolata sul TBW [1].

Questa dose produce un blocco profondo entro 60 secondi, più rapidamente di qualsiasi altro NMBA attualmente disponibile. Il blocco neuromuscolare inizia a regredire entro 3 minuti e il recupero è completo entro 12–15 minuti [41].

A questa possono seguire da ulteriori iniezioni di $0,04 \text{ mg/kg}$ – $0,07 \text{ mg/kg}$ a intervalli appropriati per mantenere il livello richiesto di rilassamento muscolare. La velocità di infusione media per gli interventi chirurgici negli adulti è compresa tra 2,5 e $4,3 \text{ mg/min}$ [41,35].

È importante sottolineare che questi miorilassanti agiscono sia sui recettori nicotinici sia su quelli muscarinici [41].

Possiede tuttavia numerosi effetti collaterali da attenzionare:

- fascicolazioni muscolari, a loro volta causa di dolore post-operatorio in sedi atipiche come quella diaframmatica, intercostale od interscapolare, che non risponde agli analgesici. Possono essere contrastate con una dose di NMBA non agonisti 5 minuti prima dell'utilizzo della succinilcolina [41,35]. Queste possono

anche presentarsi per l'espressione dei recettori nicotinici immaturi, a seguito di ustioni, denervazioni, immobilizzazioni, che sono 10 volte più sensibili all'acetilcolina [42],

- rigidità della mandibola, [35],
- apnea, depressione respiratoria [35],
- bradicardia per attività sul nodo senoatriale, viene contrastata con atropina, spesso preceduta da tachicardia sinusale [1,41],
- lieve incremento del potassio sierico che può essere drammatica in pazienti già con un livello elevato di potassio (dializzati, ustionati) [41],
- ipotensione, salivazione eccessiva [35],
- reazioni di ipersensibilità di tipo I anafilattiche, mioglobinuria/mioglobulinemia, [35,41],
- Intra Ocular Pressure aumentata di 4-8 mmHg, da considerare in pazienti con ferite penetranti dell'occhio [35,41],
- ipertermia maligna, contratture in distrofie miotoniche, entrambe portano a iperkaliemia pericolosa [35,41],
- aumento della pressione intragastrica per fascicolazioni e stimolazione vagale alla quale però corrisponde un aumento del tono dello sfintere esofageo inferiore che previene il rigurgito [41].,
- paralisi prolungata in coloro hanno pseudocolinesterasi atipica che va da 30 minuti nell'eterozigote alle 2 ore dell'omozigote [35,41].

Interazioni: I farmaci che possono potenziare l'azione del blocco neuromuscolare della succinilcolina includono ossitocina, chinidina, β -bloccanti, lidocaina, litio, magnesio, chinino, cloroquina, desflurano, isoflurano, metoclopramide e terbutalina. I farmaci che riducono l'attività della colinesterasi plasmatica, come l'uso prolungato di contraccettivi orali e glucocorticoidi, possono aumentare l'effetto del blocco neuromuscolare della succinilcolina [5].

1.2.2.2 Miorilassanti non depolarizzanti

I bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti (NMBAs) antagonizzano l'azione dell'acetilcolina in modo competitivo a livello della subunità α del recettore nicotinico

postsinaptico, impedendo il legame dell'ACh (vedi Figura 6). Il blocco si ottiene con un graduale abbassamento del potenziale di membrana fino all'impossibilità di generare potenziale d'azione e si manifesta clinicamente quando il 70/80% dei recettori è occupato dal bloccante, completandosi al 92%. Il legame degli antagonisti ai recettori è dinamico, con ripetute associazioni e dissociazioni. Se la concentrazione di acetilcolina aumenta, essa ha una maggiore probabilità di occupare i siti recettoriali rispetto all'antagonista [41].

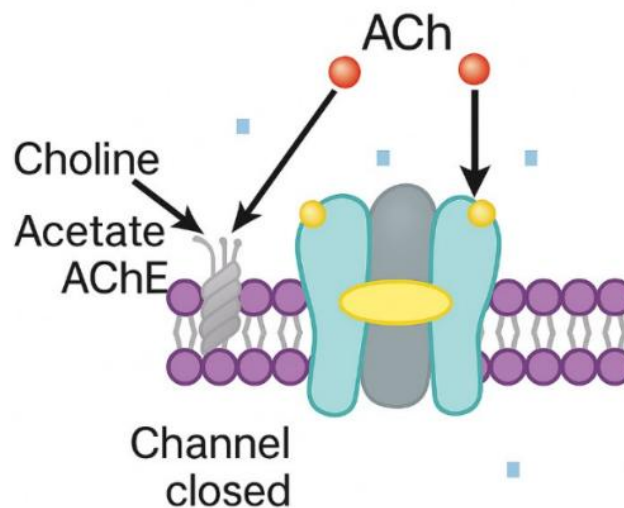


Figura 6. Meccanismo d'azione antagonista degli NMBA non depolarizzanti (pallino giallo)

Altri meccanismi di blocco neuromuscolare sono:

- blocco da desensibilizzazione [41],
- inibizione del feedback colinergico positivo sui recettori nicotinici pre giunzionali, da questo pare derivi il fade tetanico e il fade del train-of-four (TOF) [41,42],
- blocco sterico del canale ionico aperto, effettuato da farmaci come gli antidepressivi, che aumentano il livello del blocco, e dagli stessi NMBAs in grandi quantità [41].

Essi si dividono ulteriormente in:

- Benzochinolonici, più suscettibili alla degradazione plasmatica ed a causare rilascio di istamina, con conseguenti orticaria, instabilità emodinamica e broncospasmo [41,43]. Sono eliminati secondo Hofmann e idrolisi dalla

pseudocolinesterasi. Essi sono: Tubocurarina, ritirato per gli effetti collaterali istaminergici e cardiovascolari, Atracurio ed il suo isomero Cisatracurio, il cui metabolita laudanosina è epilettogeno, Mivacurio, utilizzato in brevi procedure chirurgiche, Doxacurio, il più potente NMBA [41,44].

- Amminosteroidi, meno stimolatori del rilascio di istamina, la cui escrezione dipende dalla funzione d'organo e dalla deacetilazione epatica, anche se alcuni metaboliti deacetilati pare abbiano proprietà bloccanti simili al composto originale. Essi sono:
 - Pancuronio, il primo usato clinicamente, a lunga durata, con effetti diretti vagolitici e simpaticomimetici,
 - Vecuronio, più lipofilo,
 - Pipecuronio,
 - Rapacuronio, ritirato per effetti collaterali istaminergici,
 - Rocuronio, dall'onset rapido e durata di azione media, Una dose per intubazione di $0,6 \text{ mg kg}^{-1}$ produce condizioni di intubazione soddisfacenti entro 60–90 secondi e può essere utilizzata come alternativa alla succinilcolina a dosi più elevate per l'intubazione a sequenza rapida. La dose di mantenimento è costituita da boli IV di 0.15 mg/kg ogni 15-20 minuti, E' molto lipofilo, il suo metabolita deacetilato ha deboli proprietà bloccanti, non ha attività simpaticomimetica ma una lieve attività vagolitica [41,43].

La sensibilità a questi farmaci può aumentare in pazienti con disordini neuromuscolari, anziani, con disfunzione renale o epatica, in ipotermia, ipocalcemia (Il numero di quanti rilasciati da un nervo stimolato è fortemente influenzato dalla concentrazione di calcio ionizzato nel liquido extracellulare, se il calcio non è presente, la depolarizzazione del nervo, anche mediante stimolazione elettrica, non produrrà il rilascio del neurotrasmettitore [42]), acidosi, sotto effetto di antibiotici, anestetici inalatori o locali, litio, antiaritmici (clonidina e calcio antagonisti), ipermagnesemia (che impedisce l'ingresso di calcio nella terminazione presinaptica), magnesio solfato, ketamina mentre può ridursi in pazienti con ustioni, ipercalcemia, alcalosi, antitrombotici, anticonvulsivanti, inibitori della colinesterasi, mutazioni dei canali di sodio e calcio (i.e. Lambert Eaton) [34,42,43].

La dose utilizzata corrisponde almeno al 95% della dose efficace ED95, calcolata tramite IBW più un eventuale 10% in pazienti obesi, da infondere per via intravenosa [41,43].

Le controindicazioni sono:

- Condizioni che presentano resistenza: paralisi cerebrale, ustioni, emiplegia (dal lato colpito), lesioni dei nervi periferici (questo pare per la sostituzione sulla placca di recettori nicotinici immaturi, resistenti ai NMBDs non depolarizzanti), infezioni croniche severe come botulismo o tetano.
- Condizioni che presentano ipersensibilità: sclerosi laterale amiotrofica (SLA), malattie autoimmuni (lupus eritematoso sistemico (LES), polimiosite e dermatomiosite), sindrome di Guillain-Barré, distrofia muscolare di Duchenne e miastenia gravis [42,43].

1.2.3 Reversal del blocco neuromuscolare

Fondamentale è la reversione dell'effetto dei farmaci fautori del blocco neuromuscolare per permettere la ripresa completa delle funzioni vitali del paziente, in primis quella respiratoria.

1.2.3.1 Succinilcolina

Il blocco di fase I si risolve con la diffusione della succinilcolina fuori dalla giunzione neuromuscolare secondo gradiente verso il plasma, dove la pseudo-colinesterasi plasmatica (butirilcolinesterasi) la può metabolizzare. I farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi (es. neostigmina) non sono in grado di contrastare il blocco, anzi ne potenziano l'effetto, si preferisce dunque attendere che l'effetto autonomamente svanisca [34,41,45].

La carenza di pseudocolinesterasi (butirilcolinesterasi), per deficienza genetica dell'enzima, gravidanza, età avanzata, malattia epatica, ustioni può prolungare il blocco neuromuscolare indotto dalla succinilcolina o dal mivacurio fino alla necessità di ventilazione meccanica post-operatoria per apnea prolungata [34,35].

1.2.3.2 Miorilassanti non depolarizzanti

Nonostante il blocco neuromuscolare possa risolversi spontaneamente tramite metabolismo ed eliminazione dello stesso NMBA. La grande variabilità del fenomeno e il desiderio di evitare PORC (PostOperatory Residual Curarization) e POPC (PostOperative Pulmonary Complication), che aumentano mortalità e morbosità, rendono necessari degli stratagemmi di antagonismo ai NMBs non depolarizzanti [46]. Prima dell'introduzione di questi vi era un'incidenza di ingresso in ICU (Intensive Care Unit) del 64% dopo l'utilizzo di NMBs non depolarizzanti [42].

Il modo più diretto per contrastare i loro effetti è aumentare la competitività dell'acetilcolina. Questo in due modi:

- aumentando la concentrazione di questa nella giunzione neuromuscolare per modificare il rapporto agonista/antagonista che compete per il recettore ed aumentare la probabilità che un recettore di riserva non occupato venga attivato [42],
- aumentando il tempo in cui l'Ach si trova nella giunzione neuromuscolare ed indirettamente la sua concentrazione, per far sì che occupi un recettore quando questo autonomamente si dissocia dal NMB. Questo si ottiene tramite inibitori della acetilcolinesterasi, ossia neostigmina, edrofonio, piridostigmina, che permettono un accumulo di Ach nella placca che scalza gli NMBA (vedi Figura 7). Questi sono tuttavia associati a diffusi effetti collaterali muscarinici, che rendono necessario l'uso di farmaci anticolinergici, non invertono un blocco profondo, richiedono 8 minuti per ottenere un effetto e l'escrezione dipende dalla funzione renale [1,42,43,46,47].

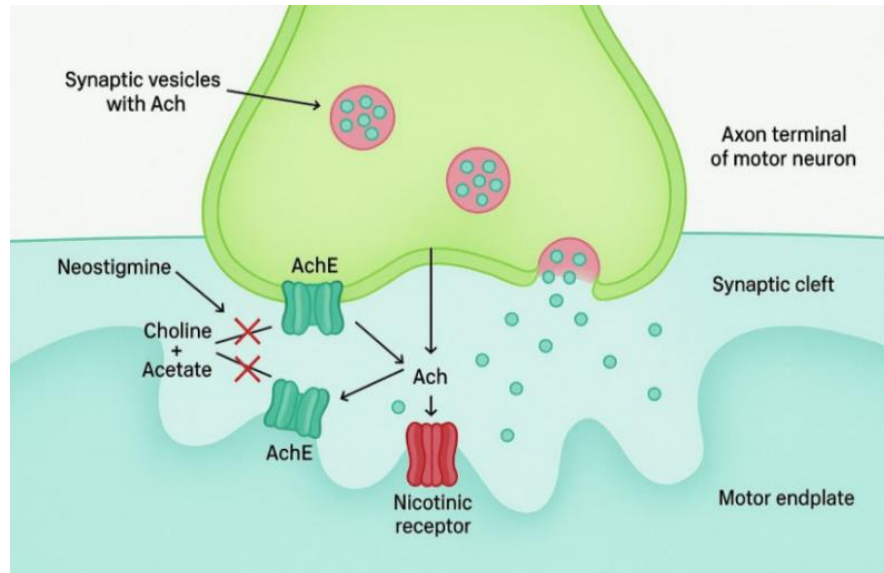


Figura 7. Meccanismo d'azione della neostigmina

La terza opzione è rappresentata dal sequestro del NMB non depolarizzante dal recettore, come eseguito da Sugammadex.

Sugammadex è un gamma-ciclodestrina che sequestra irreversibilmente il NMB aminosteroidale in un rapporto 1/1 [46,47] (vedi figura 8). Agisce tramite 8 code esterne cariche negativamente che legano i positivi gruppi ammoniacali. Successivamente il complesso sugammadex-NMB viene escreto nelle urine. Ciò lo rende non utilizzabile nei pazienti con Insufficienza Renale. Risulta però inefficace contro i NMBs benzilisochinolinici, che rispondono alla strategia di aumento della durata di permanenza di ACh nella placca.

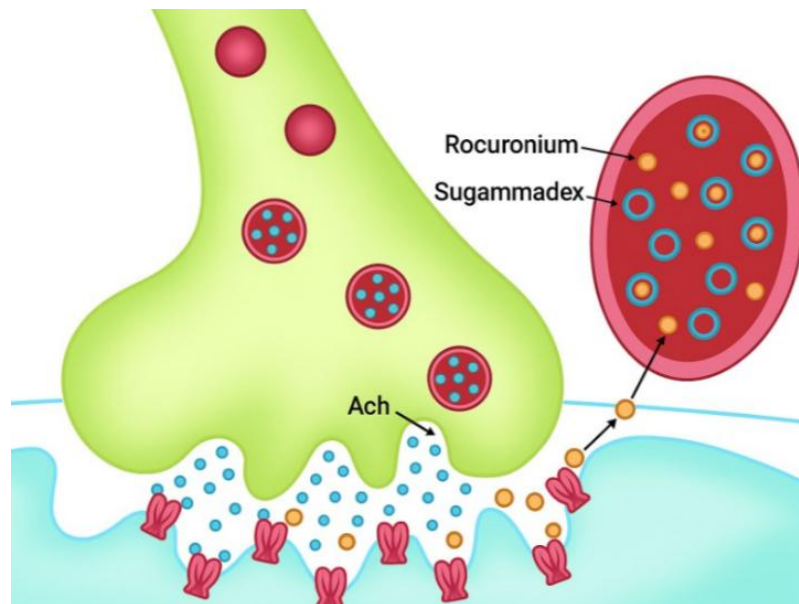


Figura 8. Meccanismo d'azione di sugammadex

Ha affinità maggiore per il rocuronio, ma antagonizza anche il vecuronio con un tempo lievemente maggiore [47].

Il sugammadex è efficace nel revertire il blocco neuromuscolare (definito come un raggiungimento di TOF ratio di 0.9) in meno di 3 minuti con una dose di 2mg/kg se poco profondo (definito come l'apparizione del secondo twitch nel TOF o dopo 30 minuti la dose standard d'intubazione) e di 4 mg/kg se profondo (definito come una PTC, ossia conta post-tetanic, di 1 o 2 ed un TOF di 0) e di mantenere questa reversione nel tempo. Questi dati sono stati confermati anche per blocchi mantenuti a lungo, in pazienti molto giovani o anziani. Inoltre una dose di 16mg/kg è raccomandata in caso di blocco molto profondo (PTC=0. TOF=0) e consente una rapida inversione del blocco, pari a circa 1,2 minuti ossia il 90% in meno rispetto a farmaci anti acetilcolinesterasi. Ciò consente l'utilizzo di grandi dosi di Rocuronio (1.2mg/kg) per una Intubazione Tracheale Rapida oppure l'utilizzo concomitante di anestetici inalatori senza temere lunghi periodi di recupero. Le dosi di sugammadex sono calcolate sul TBW [46,48,49].

Per eventualmente ristabilire blocco neuromuscolare sono necessari tra 1 e 1.5 mg/kg di rocuronio [46].

Il sugammadex ha dimostrato non avere effetti collaterali salvo rare reazioni di ipersensibilità con flushing e tachicardia, ma a dosi di almeno 8.4mg/kg e comunque autolimitanti, ed episodi di bradicardia e arresto cardiaco in paziente con pregressi patologie cardiache per un lieve effetto vagale che richiede di avere un farmaco antimuscarinico sempre a disposizione [46,47]. Un limite è rappresentato dal costo di una dose per un adulto di 70kg di 60 sterline a fronte di meno di 1 sterlina per la neostigmina [47].

Si possono avere due interazioni farmacologiche:

1. con un farmaco che lega sugammadex scalzando l’NBM esitando in un ritorno del blocco, come toremifene, flucloxacillina e acido fusidico,
2. con un farmaco che lega sugammadex abbassando la sua concentrazione plasmatica e dunque la sua efficacia, come i contraccettivi ormonali [46].

Le linee guida 2023 dell’American Society of Anesthesiologist stabiliscono che

- Il sugammadex è raccomandato e da preferire alla neostigmina per blocchi neuromuscolari profondi, moderati e superficiali indotti da rocuronio o vecuronio.
- La neostigmina rappresenta un’alternativa ragionevole per il blocco minimo (rapporto train-of-four compreso tra 0,4 e meno di 0,9), o per gli NMBs benzoliquinolonic.
- I pazienti con un recupero spontaneo adeguato fino a un rapporto train-of-four maggiore o uguale a 0,9 possono essere identificati solo mediante monitoraggio quantitativo, e questi pazienti non necessitano di antagonismo farmacologico. [48].

1.2.4 Gestione del blocco neuromuscolare nel paziente obeso

Il blocco neuromuscolare applicato all’anestesia di pazienti obesi merita alcune considerazioni.

Uno studio caso-controllo di Sadleir et al. ha mostrato che l’obesità è un fattore di rischio indipendente per l’anafilassi da bloccanti neuromuscolari (NMBA).

Nei pazienti obesi la dose richiesta di NMBA varia:

- per la succinilcolina è basata sul TBW data la durata d'effetto minore ma non può superare i 200mg per via dei suoi effetti collaterali e non è raccomandata a causa dell'aumentato consumo di ossigeno durante la depolarizzazione muscolare, che riduce il tempo di apnea sicura [1,31,33].
- per i NMBA non depolarizzanti:
 - tra gli amminosteroidi si possono utilizzare Verocuronio e Rocuronio, in particolare una dose basata su IBW è raccomandata ma potrebbe essere sottostimata, è dunque possibile l'utilizzo di LBW e necessario il monitoraggio continuo degli effetti reali dei farmaci somministrati. Il Pancuronio è evitato per la lunga durata d'azione [1,33];
 - tra i benzilisochinolinici l'atracurio utilizza l'IBW mentre il Mivacurio il TBW [1,33].

Il rocuronio è tuttavia preferito per la presenza del suo antidoto Sugammadex il cui dosaggio deve essere basato sul TBW per avere certezza della inversione del blocco [1,33].

Confrontando i pazienti obesi all'ingresso in PACU, il livello di SpO₂, il rapporto TOF e la capacità di deglutire dopo l'estubazione erano migliori in pazienti invertiti tramite sugammadex rispetto a quelli invertiti tramite neostigmina. I primi erano in grado di mettersi a letto autonomamente più rapidamente rispetto ai secondi. L'effetto era mediato principalmente dalla riduzione della durata dell'anestesia e del tempo di monitoraggio postoperatorio dopo anestesia con desflurano [50].

Inoltre riguardo la neostigmina:

- in presenza di alte concentrazioni di rocuronio, come possibile in pazienti obesi, l'aumento delle concentrazioni di acetilcolina mediate dalla neostigmina non è sufficiente a spiazzare abbastanza rocuronio da invertire il blocco neuromuscolare, la neostigmina viene successivamente metabolizzata, e l'ACh torna ad essere degradata. Se la neostigmina non riesce a determinare il recupero del rapporto TOF a >0,9 entro 10 minuti, è necessario attendere il recupero

spontaneo dal blocco neuromuscolare, che può essere ritardato da diversi fattori, tra cui l'obesità [50].

- Il raggiungimento di tale cut-off non garantisce sempre recupero completo dal blocco neuromuscolare [50].
- Induce PONV [50].
- Il tempo recupero di TOFR da 0.7 a 0.9 rappresenta il vero limite per un suo rilevante aumento, non migliorando a dose aumentata, poiché l'inibitore dell'acetilcolinesterasi risulta già totalmente inattivato [33,50,51,52].

Il sugammadex, d'altro canto:

- somministrato abitualmente alla comparsa di T2 del TOF consente una rapida inversione del blocco neuromuscolare [33],
- riduce la durata dell'anestesia da desflurano ed una sua eventuale coda di attività sui recettori nicotinici che porta a attenuare la risposta ventilatoria all'ipossia e compromettere importanti funzioni protettive durante la fase iniziale di recupero, aumentando così il rischio di eventi respiratori critici (CREs) [50],
- la dose raccomandata per invertire la paralisi corrisponde con quella della popolazione generale [52].

1.3 MONITORAGGIO DEL BLOCCO NEUROMUSCOLARE

L'utilizzo di NMBAs possiede molti vantaggi in varie fasi dell'anestesia e della chirurgia ma anche complicanze gravi post-operatorie, le più comuni le infezioni respiratorie e l'insufficienza respiratoria [48,49].

È stata riscontrata un'associazione secondo cui dosi più elevate di bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti (NMBAs) erano associate a insufficienza respiratoria, reintubazione, edema polmonare e polmonite.

Anche dosi più elevate di neostigmina per la reversibilità sono associate a edema polmonare, reintubazione e a un tempo più lungo per raggiungere la dimissione dalla sala di risveglio (PACU) e una maggiore durata della degenza ospedaliera [49].

Gli studi hanno suggerito che le complicanze polmonari postoperatorie (PPCs), come polmonite, insufficienza respiratoria, atelettasia e ostruzione delle vie aeree superiori, comportano un aumento della mortalità con associata una permanenza prolungata in ICU. La principale causa di questi eventi è da attribuire al Blocco Neuromuscolare Residuo (PORC, ossia PostOperatory Residual Curarization) [44].

A dimostrazione di questo uno studio randomizzato di Berg H, et al. del 2021 che ha arruolato 691 pazienti, quelli che avevano ricevuto pancuronio e presentavano blocco residuo in sala di risveglio (PACU) avevano un rischio 3,5 volte maggiore di complicanze polmonari postoperatorie (definite come infiltrato polmonare o atelettasia alla radiografia del torace). Gli eventi respiratori critici maggiori, definiti come polmonite o atelettasia alla radiografia del torace, sono significativamente associati, per il 93%, al blocco neuromuscolare residuo [53].

Il blocco neuromuscolare residuo si manifesta clinicamente in casi estremi con paziente che riferisce «non riuscivo a riprendere fiato» oppure «ero terrorizzato e mi sentivo soffocare». Esso si verifica dopo il ritorno della coscienza e, di conseguenza, molti pazienti possono ricordare l'esperienza e riferirla prima di un successivo intervento anestesilogico [49].

Se il blocco muscolare venisse eradicato, le complicanze postoperatorie calerebbero da 5.4 all'1.8%, ossia una riduzione del 66%, con un risparmio economico di 4.6 milioni di dollari annualmente [53].

I passi fondamentali verso questo obiettivo sono stati individuati in:

- riconoscimento del fenomeno. Molti anestesisti non riconoscono l'importanza clinica della PORC, non ne conoscono l'esistenza e ne sottostimano l'incidenza. Conseguentemente vi pare essere una mancanza di Monitoraggio del blocco neuromuscolare motivata principalmente da una esagerata confidenza nello stabilire clinicamente il livello di blocco [44,53].

- utilizzo consapevole dei NMBA. In primo luogo, una revisione accurata della storia clinica del paziente, della terapia farmacologica e il trattamento delle condizioni reversibili può contribuire a prevenire il blocco neuromuscolare residuo (RNMB), questo considerare la grande variabilità interindividuale di risposta a tali farmaci. In secondo luogo, il paziente dovrebbe essere valutato anche per l'effettiva necessità di utilizzare un bloccante neuromuscolare (NMB). In terzo luogo, l'impiego di un bloccante neuromuscolare a durata più breve, utilizzando la dose minima necessaria per ottenere la risposta desiderata, può ridurre l'incidenza di RNMB. Nei pazienti che presentano un rapporto TOF < 0,9, l'uso sia di bloccanti neuromuscolari a durata intermedia, sia della TIVA è associato a una più bassa incidenza di PORC [48,49,51,44].

Nonostante i progressi fatti in queste due direzioni è stato dimostrato come il PORC non viene eliminato come problema sostituendo NMBA a lunga durata con NMBA a breve durata e riguarda ancora fino al 64% dei pazienti [48,51]. Si rende perciò necessario avere la possibilità di individuare tale blocco e la sua risoluzione, per poter prendere contromisure come una latenza nell'estubazione, l'utilizzo di ulteriori antagonisti o un'induzione di un blocco di minor profondità alla fine dell'operazione.

Nascono dunque a partire da metà del secolo scorso sistemi di monitoraggio del blocco neuromuscolare, giungendo nella loro epoca moderna dopo l'introduzione da parte di Ali et al. del Train of Four (TOF) [54]. A seguito di questo il PORC viene individuato come corrispondente ad un TOFR<0.7 [48,49,55] per poi essere ulteriormente alzato a <0.9 [48] per l'inadeguatezza del vecchio valore ad evitare le sequele sopra citate.

Questo cambiamento è stato confermato dal fatto che:

- un rapporto train-of-four misurato inferiore a 0,9, tipicamente misurato a livello del muscolo adduttore del pollice dopo stimolazione del nervo ulnare, è associato a sintomi clinici di debolezza, a una ridotta risposta ventilatoria all'ipossia, a un aumento del rischio di ostruzione delle vie aeree superiori, a un'alterazione dei riflessi protettivi delle vie aeree, a un aumentato rischio di aspirazione, alla percezione di spiacevoli sintomi di debolezza muscolare, all'incapacità di

deglutire, di tossire di sorridere o parlare e a una degenza prolungata in sala di risveglio (PACU) [44,48].

- nonostante un TOF di 0.8, 0.7, 0.6 troppi pazienti hanno una inversione del blocco neuromuscolare inadeguata (42% in TOF=0.7) [56];
- a livello dei muscoli respiratori, la capacità vitale forzata (FVC) ritorna a livelli normali quando si raggiunge un TOF ratio di almeno 0.8; anche con TOF ratio ≥ 0.8 possono persistere disfunzioni delle vie aeree e della risposta ventilatoria, con rischio di aspirazione e ipossia [55];
- per valori TOF ratio < 0.9 non viene raggiunta la piena risposta ventilatoria all'ipossia e la disfunzione dei muscoli della faringe superiore si verifica quando il rapporto TOF è inferiore a 0,9 [49,55];
- la durata della degenza in sala di risveglio (PACU) risulta aumentata di 80 minuti nei pazienti ammessi con un rapporto train-of-four $< 0,9$, con la sola età e il blocco neuromuscolare residuo indipendentemente associate a questo esito sfavorevole [53].

E' da aggiungere che da 0.9 a 1 nonostante un'apparente completa reversibilità del blocco neuromuscolare, la funzione polmonare e il chemoriflesso ipossico non sono completamente ripristinati, quindi occorre comunque monitoraggio e cautela. Questi risultati non sono sorprendenti, poiché è noto fin dal 1967 che il 75–80% dei recettori nicotinici dell'acetilcolina può essere bloccato mentre la risposta muscolare alla neurostimolazione rimane ancora normale [53].

E' dunque fondamentale un monitoraggio del blocco neuromuscolare ottenuto tramite neurostimolazione e metodi quantitativi e qualitativi.

1.3.1 Principi di stimolazione nervosa

L'uso della stimolazione nervosa come indicatore del grado di blocco neuromuscolare è stato descritto inizialmente nel 1941 da Harvey e Masland e gli stimolatori dei nervi periferici (PNS, in grado di erogare uno stimolo singolo e talvolta uno stimolo tetanico) sono stati introdotti negli anni '50 [48,57].

Per valutare la presenza di blocco neuromuscolare si valuta la risposta di tipo “tutto o nulla” del muscolo alla stimolazione del nervo periferico la cui forza e l'intensità dipendono dal numero di fibre muscolari attivate [53,57].

Lo stimolo elettrico applicato a un nervo consiste in un impulso a onda quadra con una durata di 200–300 microsecondi e un'intensità di corrente di 40–80 mA [49].

Gli impulsi elettrici vengono trasmessi dallo stimolatore al nervo mediante degli elettrodi di superficie monouso pre-gelificati in argento o cloruro d'argento. Prima di posizionare gli elettrodi la pelle deve essere pulita tramite soluzione alcolica e va mantenuta $>32^{\circ}\text{C}$ durante tutto l'intervento per evitare aumenti di impedenza della stessa in ipotermia. Gli elettrodi devono essere posizionati a meno di 6 cm di distanza e l'elettrodo negativo va posto distalmente [58, 57].

Per garantire nel tempo una depolarizzazione costante nonostante le variazioni della temperatura cutanea e della resistenza della pelle, è comune aggiungere il 20% alla corrente massimale. Questa viene definita corrente sovramassimale (“supramaximal current”) ed è comunemente calcolata dai monitor quantitativi per migliorare l'accuratezza delle misurazioni ripetute nel tempo. In caso di un grande strato di tessuto adiposo, l'impedenza cutanea potrebbe impedire il raggiungimento effettivo di una corrente sovramassimale capace di reclutare tutte le fibre nervose [49,54,60].

La durata (larghezza d'impulso) dei singoli stimoli dovrebbe essere di 300–400 ms o inferiore per evitare la scarica nervosa ripetitiva e la stimolazione diretta del muscolo. Questi due parametri (intensità della corrente e durata dello stimolo) determinano la carica totale (in microcoulomb, μC) erogata al nervo (carica elettrica = intensità della corrente $\times$ durata dell'impulso). A pari carica pare che un'intensità di corrente maggiore permetta un miglior reclutamento delle fibre muscolari. La corrente massima erogata dagli stimolatori nervosi disponibili in commercio è limitata a 60–80 mA (con una durata dell'impulso di 0,2–0,3 ms) per motivi di sicurezza [60].

Durante la curarizzazione la stimolazione nervosa ripetitiva produce una progressiva diminuzione della quantità di acetilcolina rilasciata dalle terminazioni del nervo motore, diminuzione che si riflette in una progressiva riduzione dell'ampiezza dei potenziali di

placca motrice. Può inizialmente non esserci alcuna differenza nell'ampiezza della contrazione ("twitch") alla frequenza di stimolazione più lenta rispetto a quella osservata nel periodo di controllo, ma il passaggio a una frequenza più elevata determina una brusca riduzione dell'ampiezza della contrazione denominata fade, ciò dovuto al legame dei bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti (NMBAs) ai recettori nicotinici presinaptici dell'acetilcolina (AChRs) [49,54].

1.3.2 Modalità di stimolazione nervosa

I modelli per la stimolazione neuromuscolare utilizzati in ambito clinico si basano su impulsi di breve durata a diverse frequenze. I principali sono la stimolazione a singolo impulso (*single twitch stimulation* - ST), la stimolazione *train-of-four* (TOF), la stimolazione tetanica, la conta post-tetanica (*post-tetanic count* - PTC) e la stimolazione a doppia scarica (*double-burst stimulation* - DBS) [58,57].

1.3.2.1 Single twitch stimulation

Consiste nella stimolazione tramite carica elettrica sovramassimale a frequenza variabile tra 0.1-1 Hz. Applicato al nervo periferico, consente di individuare la presenza di blocco neuromuscolare tramite depressione della scossa di risposta. Più vecchia tra le modalità, veniva usata per il monitoraggio dell'insorgenza e perdurare del blocco durante l'uso di Succinilcolina. La scelta di una frequenza $> 0,15$ Hz può determinare una riduzione della risposta contrattile muscolare a causa del fade (vedi figura 9). In ambito clinico la stimolazione con singolo twitch ha un valore limitato. Senza l'utilizzo di adeguate apparecchiature di monitoraggio, come un meccanismiografo o un elettromiografo, questa tecnica non fornisce informazioni affidabili [57].

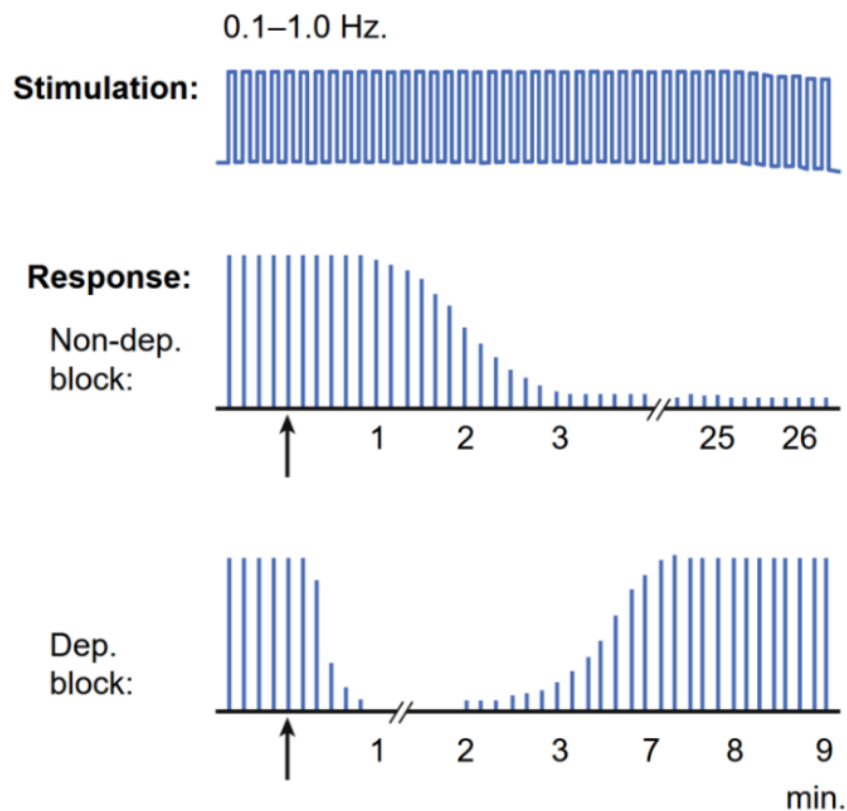


Figura 9. Pattern di stimolazione ST

1.3.2.2 Stimolazione TOF

introdotto negli anni '70 consiste nell'erogazione di quattro brevi impulsi elettrici a un nervo periferico alla frequenza di 2 Hz e nella valutazione delle contrazioni ("twitch") che ne risultano.

Prima della somministrazione di un miorilassante, le risposte contrattili ("twitch") corrispondenti a ciascuno dei quattro stimoli sono tutte di uguale ampiezza, non è presente fade (cioè nessuna differenza nell'ampiezza della quarta contrazione rispetto alla prima), e il rapporto train-of-four (TOF) ($T4/T1$) è pari a 1,0 [48,49,54,58]. Con l'aumentare della paralisi, le contrazioni successive nella sequenza diminuiscono in ampiezza con la progressiva scomparsa prima della quarta, poi della terza, poi della seconda e infine della prima contrazione (vedi figura 10). Occorre attendere 10 secondi tra un TOF ed il seguente per evitare Fade inter-misurazioni [45,57].

L'ampiezza delle contrazioni può essere misurata quantitativamente per permettere il calcolo del rapporto train-of-four: l'ampiezza della quarta contrazione divisa per quella della prima. Una diminuzione del rapporto train-of-four indica un maggiore grado di paralisi [48,54]. Con l'aumentare della profondità del blocco, avviene la perdita progressiva delle risposte (TOF count).

La profondità del blocco viene descritta dal numero di risposte, ovvero dal TOF count (4 con fade, seguiti dalla presenza/assenza di 3, poi 2, poi una sola contrazione), fino all'assenza completa di contrazioni, quando il TOF count è pari a zero. In particolare la scomparsa della quarta risposta indica un blocco neuromuscolare del 75–80%, la scomparsa della terza, seconda e prima risposta può essere associata rispettivamente a un blocco di circa l'85%, il 90% e il 98–100% [49,57]. Durante l'inversione accade il contrario con il primo Twitch più rapido e l'ultimo più lento a risalire [54]. Rappresenta il Gold Standard attuale per il monitoraggio di induzione, in cui l'individuazione di un TOF count di 2 è indice di adeguato blocco, e reversal, in cui un $TOF_{ratio} > 0.9$ rappresenta il Gold Standard per la sua definizione [34,43,49,57,59]. Il monitoraggio train-of-four è anche molto utile per valutare il grado di rilassamento intraoperatorio, con rapporti TOF compresi tra 0,15 e 0,25 che indicano generalmente un adeguato rilassamento chirurgico [39].

Esso tuttavia presenta i seguenti difetti:

- è inadatto a discriminare variazioni nel blocco profondo,
- non consente di monitorare blocco di fase I di NMBA depolarizzanti ma consente di rilevare l'instaurarsi di un blocco di fase II, rispettivamente per l'assenza o la presenza di fade [49,58].

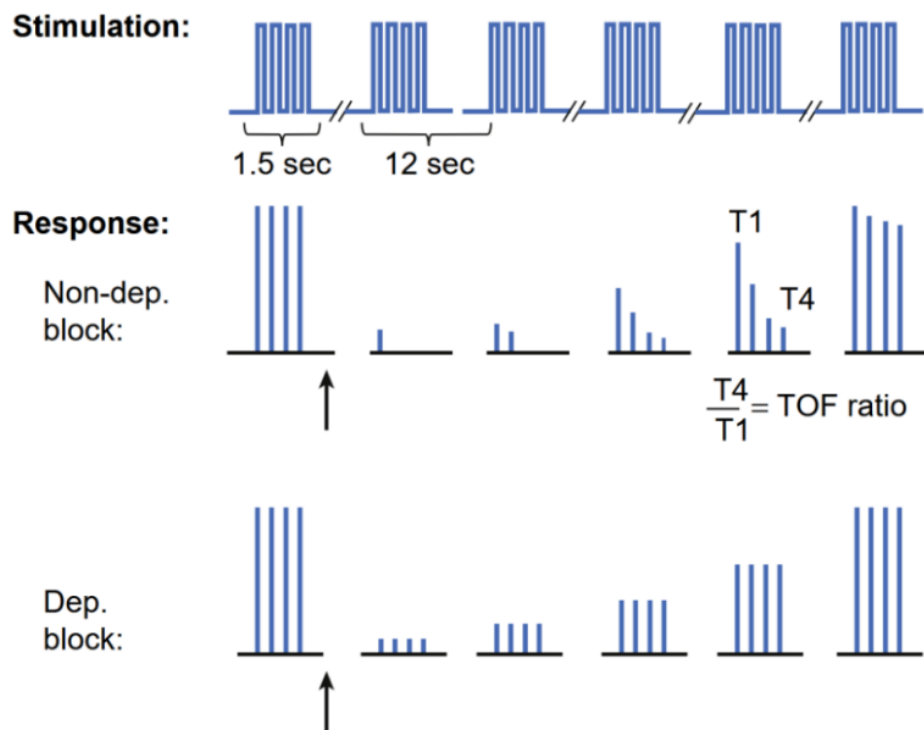


Figura 10. TOF in base alle diverse condizioni cliniche

1.3.2.3 Stimolazione tetanica

Consiste nella stimolazione ad alta frequenza (50-100 Hz) alla quale la risposta muscolare viene percepita come una contrazione unica, forte e sostenuta quando non è presente alcun blocco. In caso di recupero neuromuscolare incompleto dopo un blocco neuromuscolare non depolarizzante, può essere osservato un fenomeno di fade durante la stimolazione (vedi figura 11). La sensibilità dell'uso della stimolazione tetanica nell'individuare la curarizzazione residua è di circa il 70%, ma con una bassa specificità pari solo al 50% [57].

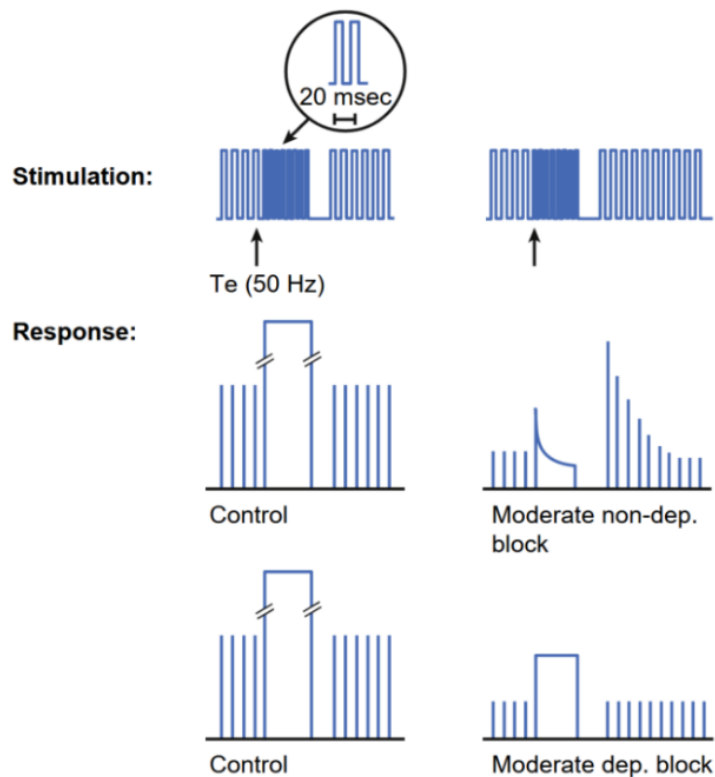


Figura 11. Modello di stimolazione tetanica e conte post-tetaniche

1.3.2.4 Conte post tetaniche (PTC)

Viene applicato uno stimolo tetanico di 5 secondi (50 Hz), seguito da una pausa di 3 secondi e quindi da una stimolazione a singola contrazione (“single twitch”) alla frequenza di 1 Hz (cioè una contrazione al secondo). Ciò causa un aumento del calcio nella terminazione nervosa che si osserva clinicamente come la cosiddetta potenziamento post-tetanica, fenomeno che si verifica dopo che un nervo di un paziente paralizzato con un bloccante neuromuscolare non depolarizzante (NMB) viene stimolato ad alte frequenze tetaniche. Il calcio entra nel nervo a ogni stimolo, ma poiché non può essere eliminato tanto rapidamente quanto il nervo viene stimolato, esso si accumula durante il periodo tetanico. Poiché la terminazione nervosa contiene una quantità di calcio superiore al normale per un certo tempo dopo il tetano, uno stimolo applicato al nervo durante questo periodo provoca il rilascio di una quantità di acetilcolina superiore al normale. La quantità anormalmente elevata di acetilcolina antagonizza i bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti e determina il caratteristico aumento dell’ampiezza della contrazione muscolare (“twitch”) dopo la stimolazione tetanica [42,49].

Il post-tetanic count consiste nella conta dei Twitch successivi alla scarica tetanica e consente la valutazione tattile, visiva o quantitativa di un blocco neuromuscolare non depolarizzante profondo che non risponde alla stimolazione TOF identificato come $PTC < 5$. Al risolversi del blocco prima si assiste ad un aumento della $PTC > 5$ seguito da un ritorno di TOF count > 0 [45,57,58].

1.3.2.5 Double burst stimulation

Consiste in due brevi scariche di stimolazione tetanica a 50 Hz separate da 750 ms, con una durata di 0,2 ms per ciascun impulso a onda quadra, ciascuna determinante un contrazione muscolare [49,57,58]. Ogni raffica consiste in due o tre impulsi. Le raffiche sono combinate in una serie di 3 e 3 impulsi oppure di 3 e 2 impulsi. Nella pratica clinica si utilizza solitamente il DBS 3,2 [57].

E' stato ideato per la valutazione qualitativa del blocco e per ovviare alla distrazione del secondo e terzo twitch del TOF [49]. Un affievolimento della seconda serie di impulsi rispetto alla prima è correlato a un recupero neuromuscolare incompleto, con un rapporto TOF comparabile $< 0,6$ [57] (vedi figura 12). Pertanto, questo metodo è più sensibile per la valutazione tattile di un blocco residuo rispetto alla valutazione tattile del fade mediante stimolazione TOF [57].

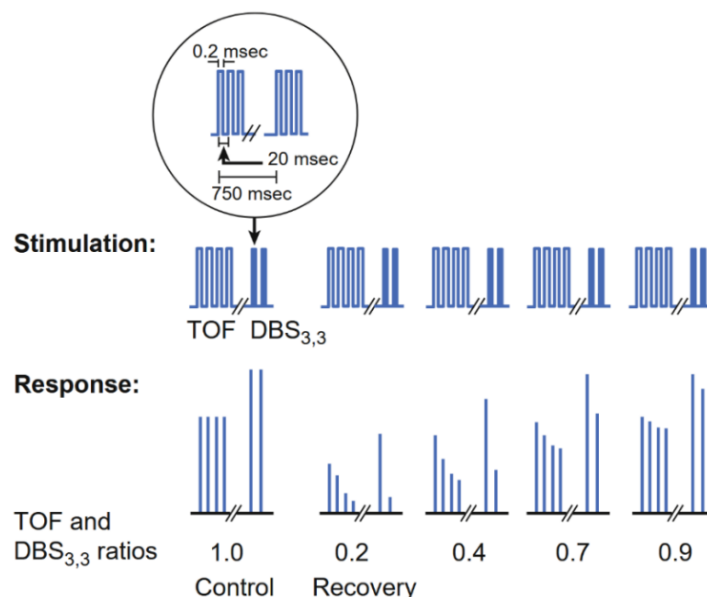


Figura 12. Stimolazione con TOF e DBS

1.3.3 Definizione blocco

In sintesi:

- Il periodo di blocco completo è definito come l'intervallo di tempo in cui non vi è alcuna risposta alla stimolazione PTC (e nessuna risposta alla stimolazione TOF).
- Il periodo di blocco neuromuscolare profondo è definito come l'intervallo di tempo senza risposta alla stimolazione TOF ma con risposta al PTC.
- Il periodo di blocco neuromuscolare moderato inizia con la ricomparsa di T1 (TOFC = 1) e termina con la ricomparsa di T3 (TOFC = 3).
- Il periodo di recupero è definito come l'intervallo di tempo dalla ricomparsa di T4 (TOFC = 4) fino al recupero del rapporto TOF ai valori basali. In base al rapporto TOF, il periodo di recupero è suddiviso in fase di blocco superficiale ($\text{TOF ratio} \leq 0,4$), seguita dalla fase di blocco minimo ($\text{TOF ratio} > 0,4$ ma $< 0,9$). Un rapporto $\text{TOF} \geq 0,9$ è considerato un recupero adeguato. Se viene utilizzato un altro endpoint di recupero, questo deve essere specificato [60].

1.3.4 Selezione sede anatomica monitoraggio

Risulta ora fondamentale individuare il comparto anatomico ideale per stimolazione e monitoraggio.

I fattori sono i seguenti:

1. il sito deve consentire un facile accesso;
2. deve essere evitata la stimolazione diretta del muscolo;
3. è raccomandata la scelta di un'unità nervo–muscolo che consenta il monitoraggio quantitativo [57].

Nella pratica, la stimolazione diretta del muscolo è valutata inadeguata perché:

- è caratterizzata dal fatto che la risposta allo ST o al TOF non scompare durante blocchi profondi o intensi;

- le risposte muscolari sono generalmente più piccole e mostrano poco o nessun fade in risposta alla stimolazione durante il blocco neuromuscolare;
- la stimolazione diretta del muscolo può talvolta scomparire quando la posizione degli elettrodi di stimolazione viene spostata in un punto più vicino al nervo [60].

Le proposte di unità nervo-muscolo sono:

- Adduttori laringei innervati dal nervo laringeo ricorrente. Esistono sostanzialmente due siti per la stimolazione transcutanea del nervo laringeo ricorrente. Il nervo può essere stimolato medialmente, tra l'incisura giugulare e la cartilagine tiroidea, oppure, soprattutto con l'uso di una sonda di stimolazione bipolare, appena lateralmente al muscolo sternocleidomastoideo, nel solco tracheoesofageo [39]. Essendo più centrale per la distribuzione del farmaco l'effetto di blocco insorge prima e svanisce prima rispetto all'adduttore del pollice, dunque un blocco residuo potrebbe essere presente a TOFR>0.9 in questo punto [49]. Il posizionamento di sensori per il monitoraggio quantitativo è complesso, ad esempio palloni per la meccanomiografia, e non permette l'utilizzo dell'acceleromiografia [39].
- diaframma: stimolando il settimo o ottavo spazio intercostale, tra la linea ascellare anteriore e la linea medio-clavicolare, e ottenendo misurazioni indirette con palloni che rilevano la pressione transdiaframmatica. E' invasiva, richiede stimolazione bilaterale e non può essere utilizzata durante chirurgia dell'addome. Non consente l'utilizzo di acceleromiografia. Anche questo possiede tempi di insorgenza e inversione del blocco più rapidi del adduttore del pollice [39].
- Nervo facciale con corrugatore del sopracciglio e orbicolare dell'occhio: presenta limitazioni nell'uso della EMG ed offre bassa sensibilità all'AMG per via del lieve range di movimento. Anch'essi hanno lo stesso problema di diaframma e adduttori laringei nella possibile dinamica di insorgenza della PORC [39,49].
- flessore breve dell'alluce e nervo tibiale posteriore: utilizzabile in caso di indisponibilità del braccio e nei pazienti pediatrici, presenta onset del blocco più lento e inversione più rapida per fattori emodinamici e legati a composizione di fibre muscolari di tipo I lente più sensibili a NMBA non depolarizzanti [39].

- Vasto laterale e nervo femorale: composto da molte fibre di tipo II rapide presenta insorgenza e recupero più rapidi [49].
- Il nervo ulnare, con valutazione della contrazione del muscolo adduttore del pollice, rappresenta nella pratica clinica il gold standard come sede di stimolazione [49]. Questa sede presenta il minor rischio di stimolazione muscolare diretta, poiché vi è una netta separazione topografica tra il nervo stimolato e il muscolo valutato [49,58]. Qui il blocco neuromuscolare dura maggiormente ed il muscolo recupera più lentamente di diaframma, adduttori laringei e il corrugatore delle sopracciglia [44].

Ulteriore curiosità risiede nell'efficacia della stimolazione del punto P6 nel ridurre l'incidenza di PONV, indipendentemente dalla tecnica utilizzata per la sua stimolazione, cioè con un ago di agopuntura classico oppure con elettro-agopressione, con gli stessi risultati a 24h della terapia farmacologica. Questo punto di agopuntura si trova prossimalmente alla piega del polso, tra i tendini del muscolo palmare lungo e del muscolo flessore radiale del carpo dell'avambraccio e quindi in prossimità del decorso del nervo mediano che deve essere però dimostrato affidabile nel monitoraggio del blocco neuromuscolare [57].

Le tre opzioni per la valutazione della profondità del blocco neuromuscolare sono l'esame obiettivo, lo stimolatore nervoso periferico con valutazione soggettiva delle risposte motorie evocate (TOF, double burst stimulation (DBS) e PTC) e il monitoraggio quantitativo [49].

1.3.5 Monitoraggio qualitativo del blocco neuromuscolare

1.3.5.1 Valutazione clinica e test

Le manovre dell'esame obiettivo includono il sollevamento della testa per 5 secondi, la stretta di mano, l'apertura degli occhi, il volume corrente e la capacità vitale, le quali però offrono una scarsa sensibilità e specificità e possono individuare al massimo che il TOFR raggiunga lo 0.7 [44,49].

Questo è dovuto a:

- un recupero precoce del diaframma al blocco muscolare poiché più resistente ai NMBA che può oscurare la presenza di blocco residuo [55],
- una capacità di valutazione della capacità di seguire comandi falsata dall'effetto dei farmaci anestetici. I test maggiormente affidabili sono il sollevamento della testa per 5 secondi che però richiede paziente sveglio e tollerante il tubo endotracheale, e il più sensibile test con abbassalingua (richiede TOFR>0.8) inaffidabile sotto gli effetti dell'anestesia [55].

Tra i metodi qualitativi, i test clinici peccano di sensibilità e specificità, poiché ottimi nel paziente sveglio ma assolutamente non indicativi di ritorno di respirazione spontanea e protezione delle vie aeree [44].

1.3.5.2 Stimolatori nervosi periferici

Il secondo metodo di determinazione del TOFR qualitativo consiste in una percezione tattile e visuale del movimento del pollice dopo stimolazione con PNS (Peripheral Nerve Stimulator) secondo le modalità train of four del nervo ulnare [49].

Diversi studi hanno tuttavia dimostrato che una debolezza clinicamente significativa non può essere identificata mediante la valutazione soggettiva della risposta a uno stimolatore nervoso periferico poiché in percezione di apparente ritorno della forza in realtà si ricade in un range di TOF ratio tra 0.4 e 1.0. Questo nonostante criteri stringenti riguardanti i PNS come la richiesta di erogare stimoli costanti, disporre di un sistema di avviso integrato ed essere capace di stimolazioni TOF e PTC [49,58].

Per ovviare alla distrazione del secondo e terzo twitch è stato sviluppato il Double Burst Stimulation Method. Questo però permette di discriminare, mediante fade del twitch, solo se il TOFR è sopra o sotto i 0.6, minore del 0.9 raccomandato [49].

L'incidenza di PORC e delle complicazioni conseguenti è stato circa del 33% nel 2010 nei casi in cui il monitoraggio dell'inversione del blocco è stato guidato dall'utilizzo dell'esame obiettivo e stimolazione nervosa con giudizio qualitativo.

Altro pericoloso evento è rappresentato dalla scuola di pensiero conseguente all'introduzione sul commercio di sugammadex, che può far prevalere la sua capacità

antagonizzante del blocco sulla necessità di monitorare il blocco stesso. Ne scaturiscono regimi di antagonizzazione “a dose fissa e alla cieca” (ad esempio 5 mg di neostigmina o 200 mg di sugammadex, somministrati senza una precedente valutazione del blocco) che possono non determinare un recupero completo, possono richiedere tempi di antagonizzazione molto più lunghi del previsto e generano dipendenza operativa su di un solo farmaco [49].

1.3.6 Monitoraggio quantitativo

Il monitoraggio quantitativo è l'unica metodica in grado di determinare in modo affidabile il rapporto TOF, soprattutto a livelli di blocco muscolare minimo e nella “zona cieca”. L'unica indicazione all'utilizzo di metodi di monitoraggio del blocco quantitativi è l'utilizzo di NMBAs [49,57].

I monitoraggi quantitativi comprendono: acceleromiografia (AMG), elettromiografia (EMG), chinemiografia (KMG), meccanomiografia (MMG), fonomiografia (PMG) [44].

1.3.6.1 Meccanomiografia

La meccanomiografia misura la contrazione isometrica di un muscolo in seguito alla stimolazione nervosa. Un trasduttore di forza converte la forza di contrazione del muscolo in un segnale elettrico, successivamente elaborato in un numero di TOFR visualizzato a monitor [57].

Deve essere applicato un precarico di 200–300 g per la stabilizzazione del segnale. Inoltre, l'arto deve essere immobilizzato [57] (vedi figura 13).

A causa delle rigorose precauzioni, della preparazione che richiede tempo e della struttura ingombrante dell'apparecchiatura di monitoraggio, la meccanomiografia non viene utilizzata nella pratica clinica. Tuttavia, nello studio di nuovi bloccanti neuromuscolari o nel confronto di altri sistemi di monitoraggio, questa tecnica rimane ancora il “gold standard” [57].



Figura 13. Set-up per la MMG al nervo ulnare-muscolo adduttore del pollice

1.3.6.2 Elettromiografia

L'elettromiografia rileva la contrazione muscolare sotto forma di segnale elettrico generato dal potenziale d'azione composto attraverso molteplici fibre muscolari. La risposta EMG dovrebbe avere un profilo bifasico con una ben definita deflessione iniziale verso l'alto (negativa) non influenzata dagli artefatti di stimolazione. Le ampiezze sono nell'intervallo di 5 mV per il muscolo ipotenare fino a 20 mV per il primo interosseo dorsale. L'intensità del segnale è indicativa del numero di fibre muscolari attivate sulla base del fatto che la forza della contrazione muscolare è proporzionale al potenziale d'azione composto del muscolo, ossia alla somma dei potenziali scaturiti dalle singole fibre muscolari. Il dispositivo registra l'attività elettrica del muscolo stimolato, cioè il potenziale d'azione composto, in seguito alla stimolazione del nervo corrispondente. L'intensità della contrazione può essere determinata mediante confronti T1–T4 del picco-picco, del picco-linea di base oppure dell'area sotto la curva bifasica. I risultati ottenuti mostrano una buona correlazione con la meccanomiografia, ma non possono essere utilizzati in modo intercambiabile [49,60].

I segnali elettromiografici possono essere ottenuti dall'eminanza tenar o ipotenar della mano oppure dai muscoli interossei dorsali della mano tramite usualmente elettrodi Ag/AgCl con un diametro di registrazione di 0,7–1,1 cm. (49,60) (vedi figura 14). Questa

metodica riproduce molto fedelmente la classica metodica gold standard basata sul trasduttore di forza, nota come meccanomiografia [49].

Un rapporto TOF elettromiografico pari o superiore a 0,9 indica un recupero della forza muscolare considerato adeguato [49].

L'elettromiografia:

- può essere utilizzata non solo sugli arti, ma anche in altri siti di interesse, ad esempio il diaframma o la laringe [57],
- non è limitata da alterazioni del coupling elettromeccanico, come nell'emiplegia, a differenza della MMG [57],
- è meno suscettibile ai movimenti dell'arto su cui sono posizionati gli elettrodi [60],
- il fenomeno della scala (staircase phenomenon), ossia l'evocazione di contrazioni muscolari progressivamente crescenti conseguentemente la stimolazione ripetuta di un nervo motorio in anestesia, dovuto alla progressiva fosforilazione delle catene leggere della miosina e conseguentemente della loro affinità per il calcio, è positivo per la MMG e per l'AMG, ma stimoli ripetuti non aumentano la dimensione del potenziale d'azione composto e quindi non modificano l'ampiezza del segnale nell'EMG [39].

Poiché le misurazioni EMG e MMG sono ben correlate, l'uso dell'EMG è preferibile rispetto all'AMG (e al KMG) quando la MMG non è disponibile [60].

I principali svantaggi del monitoraggio EMG sono:

- la deriva del segnale, che può essere in parte correlata alla temperatura della mano. Tale deriva (una riduzione di circa il 2%–8% dell'altezza di T1 per ogni aumento di 1 °C) può essere compensata mediante normalizzazione del valore dell'altezza del twitch dopo la stabilizzazione della temperatura e il rapporto TOF non ne è comunque mai influenzato. Questa assenza di effetto della temperatura sul rapporto TOF in EMG è in contrasto con la marcata riduzione del TOFR (circa 20% per ogni diminuzione di 1 °C della temperatura) osservata con la MMG. (60)

- l'occasionale mancato completo decremento del valore rilevato anche nei muscoli completamente rilassati [39],
- le interferenze con altri dispositivi elettronici [39].

41



Figura 14. Set-up del monitoraggio EMG

1.3.6.3 Acceleromiografia

L'acceleromiografia è una delle tecniche di monitoraggio quantitativo più diffuse nell'uso clinico quotidiano perché è relativamente economica, pratica e facile da utilizzare. Questa tecnologia è quella disponibile in commercio da più tempo ed è stata studiata in modo più approfondito [49,57].

Il principio alla base del metodo è la seconda legge di Newton ($\text{forza} = \text{massa} \times \text{accelerazione}$). Se la massa è costante, la forza di contrazione muscolare può essere calcolata misurando l'accelerazione [57].

Il movimento dell'organo terminale, ad esempio il pollice dopo stimolo del nervo ulnare, genera una tensione nell'elemento piezoelettrico che è correlata all'accelerazione del muscolo [49,57] (vedi figura 15).

Le misurazioni intraoperatorie con acceleromiografia possono essere influenzate da artefatti, movimenti del paziente e risposte del twitch instabili. Per questo motivo, quando si utilizza il pollice come organo terminale, è raccomandata la fissazione delle dita e dell'avambraccio. Inoltre, l'uso di dispositivi che applicano un piccolo precarico elastico al pollice può ridurre la variabilità delle misurazioni. Si ritiene che questa forza applicata favorisca il ritorno del pollice alla posizione neutra prima di ogni stimolazione, riducendo così il fenomeno di "stacking". Queste tecniche migliorano l'accuratezza e riducono il bias rispetto alla meccaniomiografia e all'elettromiografia [49,57].

Un'importante limitazione delle misurazioni con acceleromiografia è la tendenza a ottenere rapporti TOF elevati, un fenomeno di sovrastima non ancora completamente compreso, noto come "stacking" delle risposte dalla prima alla quarta contrazione. Per questo un valore di acceleromiografico di TOF prima del blocco neuromuscolare può essere ottenuto per normalizzare il valore secondo la formula: $\text{valore normalizzato} = \text{valore rilevato} / \text{valore baseline}$. Quando invece si utilizzano valori grezzi di acceleromiografia, la raccomandazione è di aumentare la soglia per considerare il completo recupero della forza a un rapporto TOF pari a 1,0 [49].

Claudius e Viby-Mogensen hanno pubblicato una revisione sistematica sul ruolo dell'acceleromiografia nella ricerca e nella pratica clinica. Questa completa analisi ha evidenziato solide prove che l'acceleromiografia migliora l'identificazione della paralisi residua postoperatoria e ha confermato che il recupero del rapporto TOF all'unità (1,0) in acceleromiografia indica, con un elevato valore predittivo, il recupero della funzione polmonare e delle vie aeree superiori dal blocco neuromuscolare residuo [57].

L'acceleromiografia è stata utilizzata con e senza calibrazione e con e senza normalizzazione. Quando non calibrato il valore predittivo negativo di questo test dipendentemente dal tipo di stimolo è risultato compreso tra il 29% (DBS) e il 47% (TOF singolo in acceleromiografia), con la stimolazione tetanica in posizione intermedia (38%); pertanto, non sono adatti per l'identificazione affidabile di bassi livelli di paralisi residua [57].

Questi risultati supportano ulteriormente l'idea che il monitoraggio acceleromiografico dovrebbe essere utilizzato in modo continuo dall'induzione dell'anestesia fino al termine

dell'intervento, piuttosto che solo alla fine della procedura, e che il recupero fino a un rapporto TOF pari a 1,0, insieme alla calibrazione e alla normalizzazione, è essenziale per rilevare bassi livelli di paralisi residua con l'acceleromiografia [57].

La calibrazione aumenta la probabilità che le risposte rientrino nella finestra di misurazione e riduce il rischio di un significativo rumore di fondo [60]. Gli algoritmi di calibrazione sono:

- uno richiede che il guadagno venga regolato per ottenere un'ampiezza del twitch pari al 100% utilizzando una modalità di stimolazione single twitch (ST),
- uno che dà una serie continua di scariche e utilizza la più elevata come T1, richiede circa 10 secondi,
- uno che determina sia la corrente sovramassimale che T1, richiede circa 30 secondi [57].

La normalizzazione consiste nel dividere i valori di TOF elaborati durante l'inversione del blocco neuromuscolare con un valore "baseline" per avere una migliore stima del livello di blocco residuo [57].

La stabilizzazione consiste nell'ottenere una variabilità dei valori di base inferiore al 5% e si può ottenere in 5-20 minuti utilizzando ST o TOF o in 2-5 minuti utilizzando uno stimolo tetanico a 50hz. Questa andrebbe ottenuta 2 minuti prima della prima dose di NMBA [57].

La seguente sequenza descrive come possono essere ottenuti la calibrazione, la stimolazione sovramassimale e una linea di base stabile quando si utilizzano MMG o AMG prima della somministrazione di un bloccante neuromuscolare (NMBA):

1. Applicare alcune (3–5) stimolazioni (ST o TOF, utilizzando 40–50 mA).
2. Applicare uno stimolo tetanico a 50 Hz per 5 secondi (per monitor MMG e AMG) — l'EMG è meno soggetto a deriva della linea di base.
3. Regolare l'ampiezza del twitch al 100% (calibrazione) quando si utilizzano monitor AMG, se disponibile.
4. Assicurare una corrente di stimolazione sovramassimale (aumentando l'intensità della corrente, la durata dell'impulso o entrambi).

5. Avviare il pattern e la frequenza di stimolazione utilizzati nello studio.
6. Ricalibrare se l'ampiezza del twitch si discosta dal 100% di oltre il 5%.
7. Si ottiene una linea di base stabile per 2–5 minuti?
 - a. Sì: somministrare il NMBA.
 - b. No: controllare l'apparecchiatura, ripetere la procedura di impostazione e ricominciare dal “passo 3” [60].

Alcuni monitor non possono essere usati per la ricerca in quanto quando l'ampiezza di T2 è maggiore di quella di T1, il rapporto TOF viene calcolato come $T4/T2$. Inoltre, quando il rapporto $T4/T2$ (o $T4/T1$) è superiore a 1,0 (100%), il TOF-Watch (S) non visualizza valori di rapporto superiori a 1,0 (100%). Questo può portare ad errori clinici significativi [60].

I pazienti in cui viene usata l'acceleromiografia presentano una minore debolezza complessiva (valutata su una scala da 0 a 10) e riportavano significativamente meno sintomi di debolezza muscolare durante i primi 60 minuti di permanenza in sala di risveglio (PACU) [53].

Il metodo AMG è stato confrontato con i metodi MMG ed EMG, ed è ben documentato che tali metodiche non possono essere utilizzate in modo intercambiabile [60].

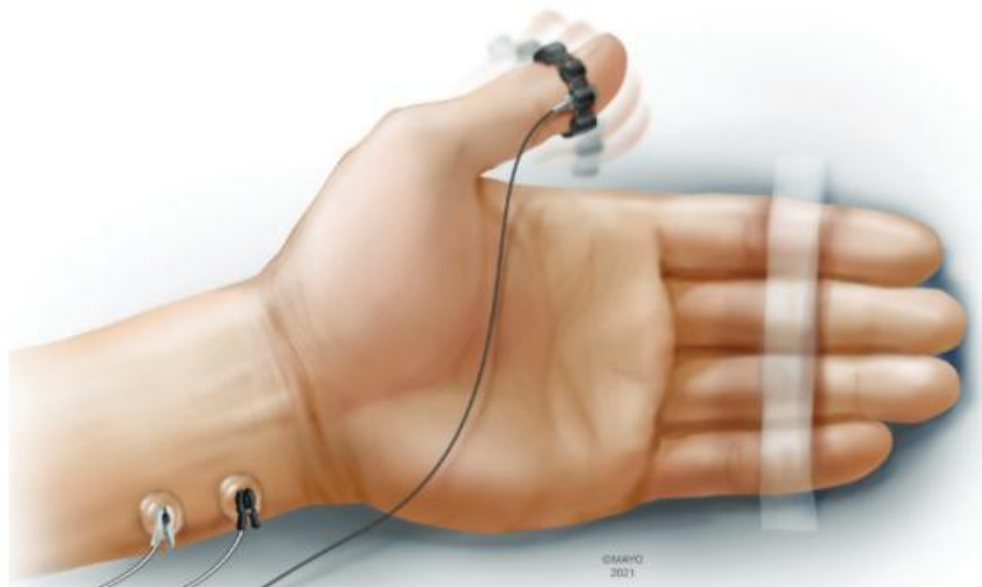


Figura 15. Set-up dell'AMG

1.3.6.4 Chinemiografia

La chinemiografia utilizza un sensore piezoelettrico per quantificare la funzione neuromuscolare misurando il grado di flessione o deformazione del sensore durante la contrazione del pollice in risposta alla stimolazione del nervo ulnare; la flessione del trasduttore tra il pollice e l'indice genera un segnale elettrico che viene convertito in un rapporto train-of-four [53] (vedi figura 16).

Sebbene la cinemiografia sia stata utilizzata in studi clinici, la sua capacità di quantificare accuratamente il grado di blocco neuromuscolare (in correlazione con la meccanimiografia) è stata messa in discussione [53].

Altre limitazioni includono la disponibilità di un solo tipo di sensore per tutti gli adulti e di un solo tipo di sensore per tutti i pazienti pediatrici [53].

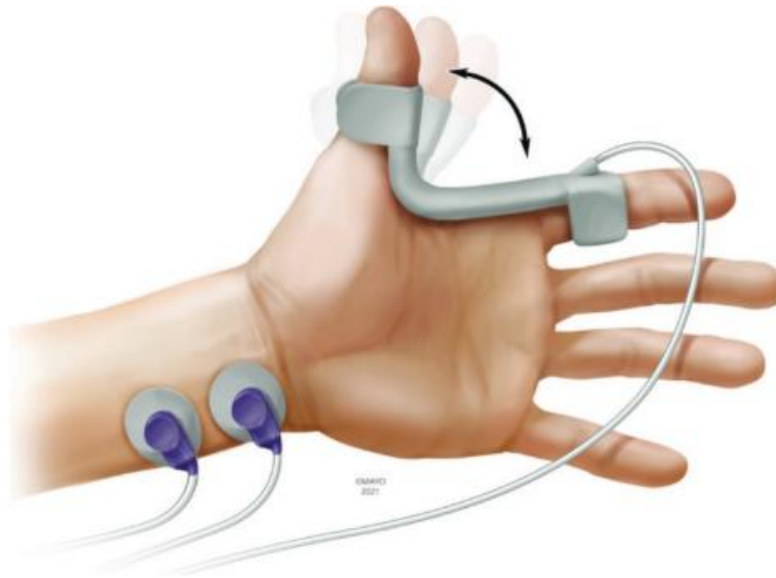


Figura 16. Set-up della KMG

1.3.6.5 Fonomiografia

La fonomiografia (PMG) è stata introdotta e questa tecnica fornisce al clinico la possibilità di distinguere gli effetti differenziali dei farmaci bloccanti neuromuscolari sui vari gruppi muscolari [39]. Si basa sul fatto che i muscoli in contrazione generano suoni a bassa frequenza che possono essere rilevati mediante microfoni speciali. I suoni

muscolari furono descritti per la prima volta nel 1665 da Grimaldi. La registrazione dei suoni muscolari richiede apparecchiature specializzate [39].

Le frequenze inferiori a 50 Hz rappresentano circa il 90% dello spettro di potenza del segnale. Il segnale è bifasico e l'ampiezza picco-picco è il parametro di misura più utile. È stato dimostrato che la frequenza di picco di un segnale tipico è di 4–5 Hz e che la massima potenza si osserva in uno spettro di frequenze fino a 50 Hz [39].

È stata evidenziata una concordanza da buona a molto buona con la MMG o con metodi simili alla MMG per i muscoli adduttori della laringe, il corrugatore del sopracciglio (CS) e il peroneale anteriore. Infatti, a livello del CS, la PMG è risultata più sensibile nell'identificare il picco di effetto rispetto all'AMG. E' non invasiva, semplice da applicare e può essere posizionata su qualsiasi muscolo [39].

Questa metodica ha permesso una migliore comprensione di come i diversi muscoli rispondono ai miorilassanti ed ha inoltre ampliato le nostre conoscenze dei profili farmacodinamici e della potenza dei farmaci bloccanti neuromuscolari (NMBAs) [39].

1.3.7 Conclusioni sul monitoraggio

In conclusione nonostante un'iniziale resistenza della comunità medica anche per un motivo culturale di difficoltà a “deimparare” degli anestesisti e affidarsi a metodi quantitativi [44] è condiviso che il fattore più rilevante che contribuisce al PORC è il mancato utilizzo del monitoraggio intraoperatorio oggettivo o quantitativo della funzione neuromuscolare.

Nei Paesi in cui sono disponibili sia i dispositivi PNS sia i monitor oggettivi, il 50% dei clinici utilizza ancora soltanto test clinici, e solo l'11% dei clinici che utilizzano “un qualche monitoraggio” usa routinariamente un monitor oggettivo [61].

Le difficoltà più comuni riscontrate durante il monitoraggio oggettivo (con utilizzo di AMG nel 91% dei casi) include la presenza percepita di messaggi di errore sul monitor (27% dei partecipanti), valori TOF fluttuanti (41%), posizione del braccio del paziente (16%) e problemi di calibrazione, comprese differenze tra misurazioni visive e oggettive (6%) [61].

Le linee guida pratiche ASA 2023 (American Society of Anesthesiologists) raccomandano di confermare con il monitoraggio oggettivo quantitativo un rapporto train-of-four maggiore o uguale a 0,9 prima dell'estubazione, che corrisponde a circa lo 0.5% di incidenza di PORC [48,51].

Una meta-analisi più completa è stata pubblicata nel 2020. Carvalho et al. hanno analizzato i dati provenienti da 53 studi (109 bracci di studio; 12.664 pazienti) pubblicati tra il 1979 e il 2019. Questa analisi ha evidenziato che il rischio assoluto di avere un train-of-four < 0,9 con monitoraggio quantitativo era pari a 0,119, significativamente inferiore rispetto a quello con monitoraggio mediante stimolatore nervoso periferico (0,311) e rispetto all'assenza di monitoraggio (0,338) [53].

La valutazione clinica della funzione neuromuscolare non esclude infatti una paralisi residua significativa dopo l'uso del miorilassante a durata intermedia rocuronio, ma che il problema del blocco residuo può essere ridotto al minimo mediante l'impiego dell'acceleromiografia [51].

Un cambio di NMBA e l'introduzione del monitoraggio ha permesso di ridurre il PORC dal 62% a 4% dal 1995 al 2004 [51].

Il monitoraggio quantitativo può ridurre il rischio di eventi avversi postoperatori associati a un recupero neuromuscolare incompleto, tra cui eventi ipossiemicici, episodi di ostruzione delle vie aeree, reintubazioni postoperatorie e altre complicanze polmonari postoperatorie, oltre a spiacevoli sintomi di debolezza muscolare. Nessuna ricerca ha dimostrato un aumento dell'incidenza di tali complicanze a seguito del monitoraggio quantitativo [53].

Numerose linee guida nazionali delle società di anesthesiologia, tra cui l'Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (Londra, Regno Unito), la Canadian Anesthesiologists' Society (Toronto, Ontario, Canada), la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (Parigi, Francia) e la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (Madrid, Spagna), hanno tutte raccomandato l'uso del monitoraggio quantitativo intraoperatorio [53].

Le linee guida di altre società sono apparse in pubblicazioni non indicizzate e sottoposte a revisione paritaria: l'Australian and New Zealand College of Anaesthetists (Melbourne, Australia), la Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (Roma, Italia), la Czech Society of Anesthesiology (Praga, Repubblica Ceca) e la Portuguese Society of Anesthesiology (Lisbona, Portogallo) [53].

1.3.8 Confronto tra EMG ed AMG

La scelta specifica di un monitor tra quelli attualmente più diffusi e semplici da utilizzare, ossia AMG e EMG, dovrebbe propendere per quest'ultima per tali motivi: risulta meno suscettibile agli spostamenti degli arti [60], al “fenomeno della scala”[39], e può essere posizionata anche su muscoli non soggetti a particolari accelerazioni [57]. Questo si traduce clinicamente in:

- una minor sovrastima rispetto alla meccanografia (1.00 vs 1.12) [61],
- una minor variabilità dei risultati (0.01 vs 0.13 in deviazione standard), imputata tra l'altro come una delle cause di diffida del monitor AMG da parte degli anestesisti [61].

Anche successivamente alla normalizzazione, i valori di AMG hanno guadagnato precisione riguardo all'overshooting ma non sono migliorati in variabilità [61].

L'AMG si rivela superiore unicamente un recupero precoce del blocco muscolare, ma pecca nel discriminare efficacemente i vari livelli di blocco lieve, portando possibilmente ad estubazione precoce e sovra o sottodosaggio di agenti inibitori del blocco come il sugammadex. Ciò ha effetti sull'incidenza del blocco neuromuscolare residuo, ossia la più temibile complicanza dell'utilizzo dei NMBA [62,63].

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è analizzare le differenze tra Elettromiografia (EMG) ed Acceleromiografia (AMG) nel monitoraggio dell'induzione e reversal del blocco neuromuscolare indotto da rocuronio in pazienti obesi sottoposti ad anestesia generale.

L'endpoint primario è stato valutare eventuali differenze tra le due metodiche durante la fase di induzione e reversal. In particolare analizzare le differenze tra i valori di TOF ratio misurati con AMG ed EMG durante l' induzione e il reversal del blocco neuromuscolare in condizioni basale e ad intervalli di tempo specifici dopo la somministrazione di rocuronio o di sugammadex, rispettivamente.

L'Endpoint secondario dello studio è la descrizione della variazione nel tempo dei valori monitorati da entrambe le apparecchiature in entrambe le fasi, in particolare il tempo necessario secondo le due metodiche per raggiungere condizioni ottimali di intubazione (TOF count = 0) o di recupero completo (TOF ratio > 0,9 o 0,95).

3. MATERIALI E METODI

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Il presente studio è stato impostato come prospettico osservazionale e monocentrico, presso l'UOC Day Surgery/Week Surgery Multidisciplinare-AOPD; la raccolta dei dati è avvenuta nel periodo compreso tra Febbraio e Marzo 2026. Per la realizzazione, sono stati arruolati pazienti adulti affetti da obesità patologica (classe II con comorbidità o classe III) sottoposti a chirurgia bariatrica in anestesia generale; tali pazienti soddisfacevano i criteri di inclusione ed esclusione definiti. Si tratta di uno studio pilota, progettato per confrontare in via preliminare l'accuratezza di due diverse metodiche di monitoraggio neuromuscolare (acceleromiografia ed elettromiografia) in pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica: ogni paziente è stato monitorato contemporaneamente con acceleromiografia (AMG) ed elettromiografia (EMG), ottenendo misure appaiate.

3.2 PAZIENTI

Sono stati inclusi nello studio pazienti adulti candidati a chirurgia bariatrica con idoneità anestesiológica e consenso informato.

3.2.1 Criteri di inclusione

- Età ≥ 18 anni;
- Obesità patologica;
- Candidati ad intervento di chirurgia bariatrica laparoscopica;
- Presenza di consenso informato.

3.3.2 Criteri di esclusione

- Patologie neuromuscolari note;
- Insufficienza epatica o renale grave;

- Assunzione di farmaci interferenti con la trasmissione neuromuscolare.
- Gravidanza
- Allergia nota ai farmaci oggetto dello studio;
- Assenza di consenso informato.

Per ogni paziente si sono registrate in una apposita scheda di raccolta le variabili antropometriche principali, eventuali comorbidità e i tempi chirurgici ed anestesiológicos.

3.3 APPROCCIO ANESTESIOLOGICO

Il percorso anestesiológico perioperatorio dei pazienti seguiti iniziava con il digiuno preoperatorio come indicato nelle linee guida ERABS [64].

Una volta in pre-sala veniva posizionato un accesso venoso periferico e il monitoraggio standard dei parametri vitali, inclusivo di pulsossimetria, misurazione non invasiva della pressione arteriosa, ECG e monitoraggio della profondità dell'anestesia con sensore BIS o Masimo SedLine. Inoltre venivano posizionati secondo le indicazioni del costruttore i sensori per il monitoraggio neuromuscolare AMG (Mindray Medical Italy S.r.l.) ed EMG (Twitch View, Blink Device Company LLC) ognuno su un braccio diverso.

Per ogni paziente si è seguito un protocollo di anestesia multimodale in uso presso la UOC Week Surgery e in linea con le linee guida ERABS. Ogni farmaco somministrato è stato precedentemente e correttamente dosato secondo i parametri antropometrici (LBW, IBW, TBW) appropriati per le buone pratiche cliniche in pazienti obesi.

Come premedicazione venivano somministrati:

- desametasone 4-8 mg secondo BMI,
- pantoprazolo alla dose di 40mg,
- lidocaina di 1-1.5 mg/kg (IBW)
- ketorolac 30mg
- clonidina 75-150 ug,
- cefazolina 2-3g a seconda del TBW.

Nel contempo proseguiva la preossigenazione con ossigeno 100% con maschera facciale adeguata.

Si procedeva quindi con induzione di anestesia generale con propofol (TIVA-TCI, modello Elefeld), fentanil 100 ug, ketamina 0,5-1 mg/kg (IBW). Al sopraggiungere di una adeguata profondità dell'anestesia (BIS<60 o PSI<50).

Venivano accuratamente calibrati i dispositivi di monitoraggio del blocco neuromuscolare. Si proseguiva poi con la somministrazione di 1-1.2 mg/kg di rocuronio (80-120mg). Una volta appurata con metodo quantitativo la presenza di blocco neuromuscolare profondo (TOF count = 0) si procedeva con l'intubazione endotracheale e la connessione al ventilatore (Maquet FLOW-I) garantendo una ventilazione polmonare protettiva (Tidal Volume 8 mL/kg IBW, FR 12-14 atti/min, PEEP 10-12 cmH₂O o personalizzata a seconda delle misure di Cstat) con target di SpO₂ ≥ 95% ed EtCO₂ compreso fra 35 e 45 mmHg.

La gestione delle vie aeree difficili, previste o impreviste (compresa la difficile ventilazione in maschera) veniva eseguita secondo linee guida [65].

L'anestesia veniva da allora condotta tramite TIVA-TCI BIS-guidata (40-60 come target) e PSI-guidata (25–50 come target). L'incisione chirurgica veniva coperta con somministrazione di fentanil 1-200µg, ketamina 0.5-1mg/kg (20/50mg), N-Butilbromuro di Joscina. Per garantire l'analgesia intraoperatoria, a discrezione dell'anestesista strutturato, veniva iniziata una infusione di lidocaina (2 mg/kg/h IBW) o remifentanil (TIVA-TCI, modello Minto). Il blocco neuromuscolare veniva mantenuto profondo su guida di monitoraggio quantitativo (TOF=0 e PTC>0) tramite boli additivi di rocuronio 0.15mg/kg.

Alla cessazione dello pneumoperitoneo si somministra bolo antalgico comprendente:

- ropivacaina 0.25% 40 ml intraperitoneale,
- ketoprofene 160 mg,
- paracetamolo 1g.

Per evitare l'insorgenza di nausea e vomito post-operatori(PONV) veniva somministrato Ondansetron profilattico alla dose di 4mg in presenza di anamnesi muta per PONV

pregresso e di 8mg con anamnesi positiva.

Conclusosi l'intervento chirurgico, il blocco neuromuscolare veniva antagonizzato tramite sugammadex alla dose di 4mg/kg TBW. Una volta stabilito il reversal del blocco neuromuscolare (TOFR $\geq$ 1.0) l'infusione di anestetici veniva sospesa, e si procedeva quindi a manovra di estubazione una volta raggiunti i criteri per la stessa. Successivamente il paziente veniva trasferito in PACU per il monitoraggio post-operatorio.

Durante gli interventi si è evitata la somministrazione di Magnesio Solfato, in quanto è provato che aumenta la durata del blocco del 35% e il tempo di non risposta alla PTC portando quindi a una potenziale interferenza con le misure oggetto di studio [66,67], Entrambi i sistemi di monitoraggio sono stati programmati per stimolare con una corrente di 60mA e non con la sovramassimale stimata dalle apparecchiature per omologare i risultati nei vari pazienti. I dispositivi sono stati posizionati su arti superiori diversi in quanto non sono dimostrate differenze significative nelle letture tra device posizonati su arti diversi in confronto a quelli sullo stesso [63].

Si è scelto deliberatamente di non applicare un precarico al pollice durante le misurazioni con acceleromiografia, di non limitare il movimento del dito e di non normalizzare i valori ottenuti con acceleromiografia, poiché questi passaggi non sono ampiamente utilizzati nella pratica anestesiológica. [67].

Nello specifico del blocco neuromuscolare sono avvenute:

- Calibrazione degli strumenti per AMG ed EMG, successivamente ad induzione di anestesia generale ma prima dell'induzione del blocco neuromuscolare;
- Misurazioni TOF ripetute ad intervalli di 12 secondi per AMG ed EMG dopo la somministrazione di rocuronio 1,0-1,2 mg/kg LBW fino a 120 secondi dalla stessa;
- Misurazioni TOF ripetute ad intervalli di 12 secondi per AMG ed EMG dopo la somministrazione di sugammadex 4 mg/kg TBW per 180;

I parametri della funzione neuromuscolare sono stati riportati su una scheda di raccolta dati dedicata, compilata da uno sperimentatore indipendente.

3.4 ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono riassunte come media $\pm$ deviazione standard (DS) o mediana e intervallo interquartile (IQR), con la normalità valutata mediante il test di Shapiro-Wilk. I confronti appaiati tra AMG ed EMG sono eseguiti utilizzando il t-test per dati appaiati o il test di Wilcoxon per ranghi con segno, a seconda dei casi. Le variabili categoriche saranno espresse come conteggi e percentuali. I rapporti TOF saranno misurati ripetutamente in punti temporali perioperatori predefiniti (basale, durante l'induzione e recupero). Queste misurazioni ripetute sono analizzate utilizzando l'ANOVA per misure ripetute se i presupposti di normalità sono soddisfatti, o il test di Friedman in caso contrario. Se il test globale è significativo, sono eseguiti confronti a coppie post-hoc tra i punti temporali con un'opportuna correzione per test multipli. Tutti i test sono a 2 code con $\alpha = 0.05$.

Per la valutazione delle differenze tra le due metodiche nel raggiungere condizioni ottimali di intubazione (TOF 0) o di estubazione (TOFR $>0,9$, TOFR $>0,95$) i tempi accoppiati (ovvero quelli segnati raggiungere la soglia clinica prespecificata) sono analizzati utilizzando il test dei ranghi con segno di Wilcoxon. Si tracciano poi le curve di Kaplan-Meier per visualizzare le distribuzioni temporali ed eventualmente la percentuale di pazienti ancora al di sotto della soglia nel tempo.

Tutte le analisi sono state condotte con il software Jamovi The jamovi project (2024). jamovi. (Version 2.6) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.

4. RISULTATI

4.1 Pazienti

In questo studio sono stati inclusi in totale 25 pazienti. Le caratteristiche antropometriche e demografiche sono riportate nella Tabella I; nelle Tabelle II e III sono riportate, rispettivamente, le comorbidità e le variabili intraoperatorie. I dati sono riportati come media ($\pm$ SD) o mediana [IQR] per le variabili continue e come numero (%) per le variabili categoriali.

La maggior parte dei soggetti era di sesso femminile (76.00%), l'età media era 43.32 ± 12.82 anni e l'altezza di 166 [162 - 173] cm. Il valore medio di BMI era di 40.71 ± 5.00 kg/m² e il peso corporeo totale (TBW) di 116.12 ± 19.00 kg. Fra le comorbidità presenti nella popolazione arruolata, le più frequenti sono state il reflusso gastroesofageo (RGE) (40.00%), l'ipertensione arteriosa (IPA) (36.00%) e la sindrome da apnee notturne (OSAS) (36.00%).

La durata media degli interventi è stata di 67.32 ± 20.55 minuti, lo pneumoperitoneo è stato mantenuto in media 52.20 ± 16.9 minuti, con un tempo mediano di anestesia di 90 [85 – 103] minuti e 35 [35 – 42] minuti di monitoraggio PACU.

Parametro antropometrico	Media / Mediana	Deviazione Standard / Range Interquartile
Età [anni]	43.20	12.82
Altezza [cm]	166	162 - 173
Peso (TBW) [kg]	116.12	19.00
BMI [kg/m ²]	40.71	5.00

Tabella I: Dati antropometrici dei pazienti

Patologia	Conteggio pazienti affetti	% sul totale
Diabete	5	20.0
Dislipidemia	8	32.0
Osas	9	36.0
Asma	3	12.0
Ipa	9	36.0
Infarto del miocardio (Mi)	1	4.0
Rge	10	40.0

Tabella II: Comorbidità dei pazienti

Parametro operatorio	Media / Mediana	Deviazione standard / Range Interquartile
Durata chirurgia [minuti]	67.32	20.50
Durata pneumoperitoneo [minuti]	52.20	16.90
Durata anestesia [minuti]	90	85 - 103
Durata PACU [minuti]	35	35 - 42

Tabella III: Dati operatori dei pazienti

4.2 Induzione del blocco neuromuscolare: AMG vs EMG

4.2.1 Variazione delle misurazioni intra-metodo di monitoraggio

I valori di AMG ed EMG misurati durante l'induzione hanno mostrato di variare in maniera significativa nel tempo ($p \leq 0.001$ in entrambi i casi al test di Friedman). Confrontando ogni time point con il successivo si è osservato che:

- i valori di AMG iniziavano a variare immediatamente e significativamente (p -value < 0.001 nella differenza 0-12 secondi) in seguito all'induzione del blocco,

con un picco di variazione media di TOFR pari a 32.50% e 25.50% rispettivamente tra le misurazioni di 24-36 secondi e 36-48 secondi. La variazione dei valori si interrompeva dopo 84 secondi dall'induzione del blocco con rocuronio (p-value = 1.00) (tabella IV, tabella V e tabella VI),

- i valori di EMG iniziavano anch'essi a variare immediatamente (p-value < 0.001 nella differenza 0-12 secondi) con un picco di variazione minore (18.00%) e spostato più tardi nell'induzione del blocco (tra 48 e 60 secondi). La variazione dei valori non si interrompeva mai durante tutta la fase di induzione del blocco (p-value al termine e massimo = 0.02) (tabella IV, tabella V e tabella VI).

Timepoint [s]	Metodica di Monitoraggio	Media	Mediana	SD
0	AMG	102.00	103.00	2.31
	EMG	100.32	100.00	0.85
12	AMG	92.12	94.00	4.93
	EMG	93.92	95.00	4.65
24	AMG	71.64	79.00	23.57
	EMG	83.04	85.00	9.90
36	AMG	38.16	40.00	33.42
	EMG	63.72	69.00	19.36
48	AMG	11.72	4.00	20.81
	EMG	45.44	53.00	22.79
60	AMG	3.28	1.00	7.21
	EMG	25.20	19.00	20.07
72	AMG	0.64	0.00	1.15
	EMG	12.92	4.00	17.04
84	AMG	0.04	0.00	0.20
	EMG	4.00	2.00	8.94
96	AMG	0.00	0.00	0.00
	EMG	1.20	1.00	2.00
108	AMG	0.00	0.00	0.00
	EMG	0.24	0.00	0.44

Tabella IV: Valori di TOFR misurati con le due metodiche ai vari timepoint durante l'induzione

AMG Timepoints [s]	Differenza Media	IC 95% Lower - Upper	p-value
0 – 12	10.00	7.50 – 12.00	<.001
12 – 24	15.00	10.50 – 26.00	<.001

24 – 36	32.50	15.00 – 45.00	<.001
36 – 48	25.50	10.50 – 38.50	<.001
48 – 60	5.50	2.00 – 21.50	<.001
60 – 72	2.00	1.00 – 7.00	<.001
72 – 84	1.84	1.00 – 2.50	0.013
84 – 96	1.00	NaN – NaN	1.00
96 – 108	NaN	NaN – NaN	NaN
108 – 120	NaN	NaN – NaN	NaN

Tabella V: differenza tra i valori di AMG tra un timepoint ed il successivo in induzione

EMG Timepoints [s]	Differenza Media	IC 95% Lower - Upper	p-value
0 – 12	6.00	4.00 – 8.00	<.001
12 – 24	10.50	8.00 – 13.50	<.001
24 – 36	17.00	14.00 – 22.50	<.001
36 – 48	16.50	12.50 – 23.00	<.001
48 – 60	18.00	13.00 – 26.00	<.001
60 – 72	10.50	8.00 – 15.00	<.001
72 – 84	9.00	2.00 – 14.50	<.001
84 – 96	1.00	1.00 – 5.50	<.001
96 – 108	1.00	1.00 – 1.50	<.001
108 – 120	1.00	NaN – NaN	0.02

Tabella VI: differenza tra i valori di AMG tra un timepoint ed il successivo in induzione

4.2.2 Differenza delle misurazioni inter metodo di monitoraggio

Confrontando i valori di EMG con i valori di AMG allo stesso momento temporale durante l'induzione del blocco neuromuscolare si è evidenziato che:

- al tempo 0 i valori risultano significativamente diversi con l'AMG in media di 2.00 punti di TOFR maggiore ($p = 0.004$).
- all'inizio dell'induzione non vi sono differenze statisticamente significative tra le misurazioni dei due metodi di monitoraggio ($p = 0.152$ a 12 secondi e $p = 0.084$ a 24 secondi)
- le due tecniche assumono tra loro differenze significative da 36s dall'inizio di induzione del blocco, con EMG che si mantiene di valore maggiore con picco di

+41.00 punti di TOFR medio a 48.00 secondi. ($p = 0.011$ a 36 secondi per poi $p < 0.001$ fino a 96 secondo e $p = 0.01$ a 108 secondi).

- entrambi i metodi constatano l'induzione del blocco entro 108s dall'inizio delle misurazioni (vedi tabella VII e figura 17).

Timepoint [s]	Differenza mediana (AMG – EMG)	IC95% Lower-Upper	p-value
0	2.00	1.00 – 3.00	0.004
12	- 2.00	- 4.00 – 1.00	0.152
24	- 6.00	- 11.00 – 1.00	0.084
36	- 23.00	- 51.00 – - 4.00	0.011
48	- 41.00	- 52.00 – - 28.00	< 0.001
60	- 15.00	- 33.00 – - 10.00	< 0.001
72	- 4.00	- 12.00 – - 2.00	< 0.001
84	- 2.00	- 2.00 – - 1.00	< 0.001
96	- 1.00	- 1.00 – 0.00	< 0.001
108	0.00	0.00 – 0.00	0.010

Tabella VII: Differenze tra AMG e EMG ai vari timepoint

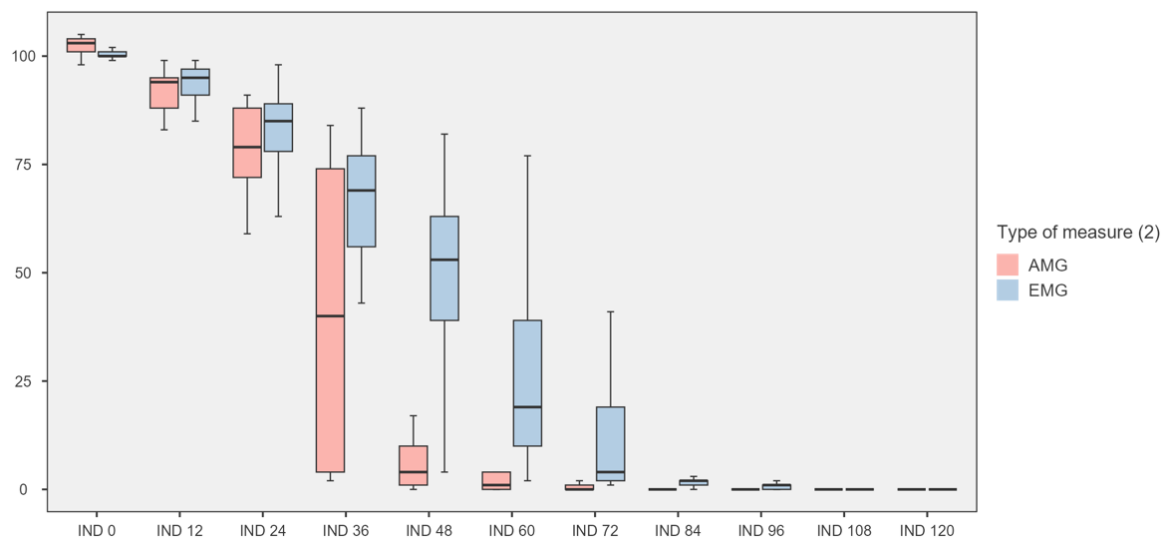


Figura 17: Box-Plot induzione AMG versus EMG

4.2.3 Confronto inter monitoraggio su tempo al blocco neuromuscolare completo

Valutando il tempo necessario per raggiungere una condizione ottimale di intubazione si osserva una differenza statisticamente significativa tra le due metodiche ($p < 0.001$).

E' stata dunque un'analisi di sopravvivenza con curve di Kaplan–Meier. Le curve di Kaplan–Meier rappresentano la porzione di pazienti che non ha ancora raggiunto l'evento, in questo caso identificato come il blocco neuromuscolare completo (TOF count = 0); una discesa più rapida della curva indica un tempo più breve all'evento.

- con AMG, il tempo mediano all'evento è stato di 72 secondi (Valore minimo - massimo: 60 – 96),
- con EMG di 108 secondi (Valore minimo - massimo: 96 – 108).

Le curve mostrano quindi che i pazienti monitorati con AMG raggiungono il blocco neuromuscolare completo significativamente più precocemente rispetto a quelli monitorati con EMG con una differenza tra le mediane di 36 secondi (vedi figura 18).

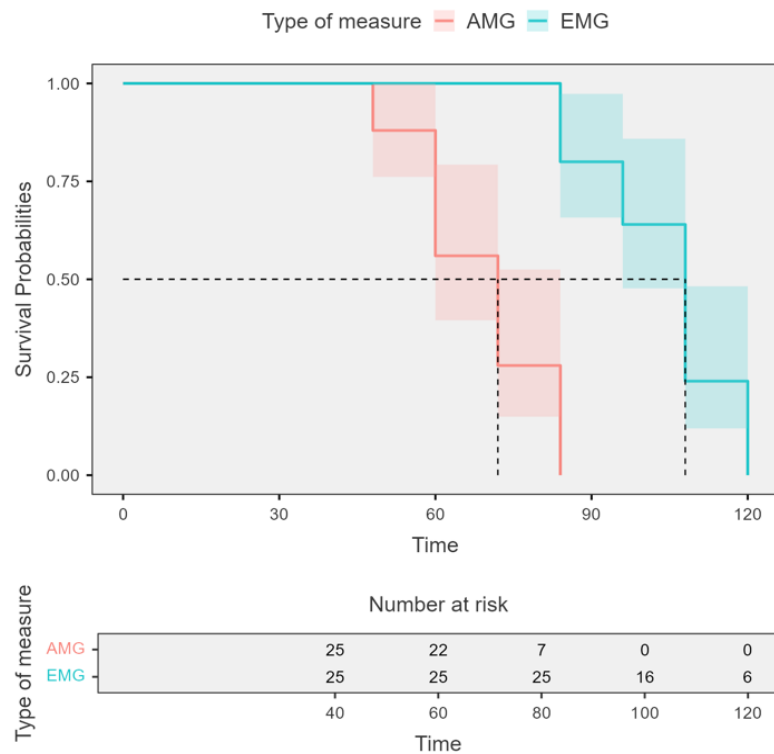


Figura 18: Box-Plot induzione AMG vs EMG

4.3 Reversal del blocco neuromuscolare: AMG vs EMG

4.3.1 Variazione delle misurazioni intra-metodo di monitoraggio

I valori di AMG ed EMG misurati durante il reversal hanno mostrato di variare in maniera significativa nel tempo ($p \leq 0.001$ in entrambi i casi al test di Friedmann). Confrontando ogni time point il successivo si è osservato che:

- i valori di AMG iniziavano a variare immediatamente e significativamente ($p\text{-value} < 0.001$ nella differenza 0-12 secondi) in seguito all'inizio dell'inversione del blocco, con un picco di variazione media di TOFR pari a 44.12% e 25.32% rispettivamente tra le misurazioni di 12-24 secondi e 24-36 secondi. La variazione dei valori si interrompeva dopo 120 secondi dall'inizio del reversal del blocco con rocuronio ($p\text{-value} = 0.095$) (vedi Tabella VI),
- i valori di EMG iniziavano anch'essi a variare immediatamente ($p\text{-value} < 0.001$ nella differenza 0-12 secondi) con un picco di variazione leggermente minore (31.50%) nello stesso momento dell'AMG (tra 12 e 24 secondi). La variazione dei valori non si interrompeva mai durante tutta la fase di reversal del blocco ($p\text{-value}$ al termine, ossia tra 156 e 168 secondi, e massimo = 0.012) (vedi Tabella VIII, tabella IX e tabella X).

Timepoint [s]	Metodica di Monitoraggio	Media	Mediana	SD
0	AMG	0.00	0.00	0.00
	EMG	0.00	0.00	0.00
12	AMG	1.96	2.00	1.27
	EMG	1.36	1.00	1.04
24	AMG	46.08	47.00	18.71
	EMG	33.00	32.00	12.90
36	AMG	71.40	73.00	18.89
	EMG	48.48	52.00	14.15
48	AMG	83.88	83.00	14.91
	EMG	61.16	64.00	14.42
60	AMG	90.40	92.00	12.10
	EMG	70.96	72.00	14.66
72	AMG	93.96	95.00	10.20
	EMG	79.44	83.00	14.98
84	AMG	97.60	99.00	6.69

	EMG	85.40	89.00	12.23
96	AMG	99.92	102.00	5.66
	EMG	89.64	93.00	10.26
108	AMG	101.96	103.00	4.04
	EMG	93.24	96.00	7.41
120	AMG	103.36	104.00	3.17
	EMG	95.56	97.00	6.54
132	AMG	103.72	104.00	3.13
	EMG	97.44	97.00	3.74
144	AMG	103.72	104.00	3.13
	EMG	98.48	99.00	2.66
156	AMG	104.00	104.00	3.07
	EMG	99.28	99.00	1.72
168	AMG	104.00	104.00	3.07
	EMG	99.80	100.00	1.08
180	AMG	104.00	104.00	3.07
	EMG	99.80	100.00	1.08

Tabella VIII: Valori di TOFR misurati con le due metodiche ai vari timepoint durante il reversal

AMG Timepoints [s]	Differenza Media	IC 95% Lower - Upper	p-value
0 – 12	- 1.96	- 2.49 – - 1.43	<.001
12 – 24	- 44.12	- 51.42 – - 36.81	<.001
24 – 36	- 25.32	- 31.56 – - 19.08	<.001
36 – 48	- 12.48	- 16.41 – - 8.55	<.001
48 – 60	- 6.52	- 9.01 – - 4.02	<.001
60 – 72	- 3.56	- 4.92 – - 2.20	<.001
72 – 84	- 3.64	- 5.69 – - 1.59	<.001
84 – 96	- 2.32	- 3.50 – - 1.14	<.001
96 – 108	- 2.04	- 3.27 – - 0.81	0.002
108 – 120	- 1.40	- 2.37 – - 0.43	0.006
120 – 132	- 0.36	- 0.79 – - 0.07	0.095
132 – 144	- 0.00	NaN – NaN	NaN
144 – 156	- 0.280	- 0.72 – - 0.16	0.200
156 – 168	- 0.00	NaN – NaN	NaN
168 – 180	- 0.00	NaN – NaN	NaN

Tabella IX: differenza tra i valori di AMG tra un timepoint ed il successivo in reversal

EMG Timepoints [s]	Differenza Media	IC 95% Lower - Upper	p-value
0 – 12	- 2.00	- 2.00 – - 1.50	<.001
12 – 24	- 31.50	- 36.50 – - 26.50	<.001
24 – 36	- 15.50	- 19.00 – - 13.00	<.001
36 – 48	- 12.50	- 14.50 – - 10.50	<.001
48 – 60	- 9.00	- 11.50 – - 7.50	<.001
60 – 72	- 8.00	- 10.00 – - 6.50	<.001
72 – 84	- 6.00	- 7.50 – - 4.50	<.001
84 – 96	- 4.00	- 5.00 – - 3.00	<.001
96 – 108	- 4.00	- 6.00 – - 2.00	<.001
108 – 120	- 2.00	- 4.00 – - 1.00	<.001
120 – 132	- 3.00	- 6.50 – - 1.00	<.001
132 – 144	- 2.50	- 4.00 – - 1.00	0.003
144 – 156	- 2.00	- 3.50 – - 1.50	0.005
156 – 168	- 1.50	- 2.00 – - 1.00	0.008
168 – 180	NaN	NaN – NaN	0.012

Tabella X: differenza tra i valori di EMG tra un timepoint ed il successivo in reversal

4.3.2 Differenza delle misurazioni inter metodo di monitoraggio

Confrontando i valori di EMG con i valori di AMG allo stesso momento temporale durante il reversal del blocco neuromuscolare si è stato evidenziato che:

- all’inizio del reversal, per le prime due misurazioni non vi sono differenze statisticamente significative tra le misurazioni dei due metodi di monitoraggio (p-value = 0.074 a 12 secondi)
- le due tecniche assumono tra loro differenze significative da 24s dall’inizio di induzione del blocco con EMG che si mantiene di valore minore, con picco di - 22.92 punti di TOFR medio a 36.00 secondi. (p-value = 0.006 a 24 secondi per poi p-value < 0.001 fino a 180).
- le due metodiche di monitoraggio raggiungono un valore di picco significativamente diverso in media di 4.20 punti di TOFR maggiore nell’AMG a 168 e 180 secondi dall’inizio del reversal con sugammadex (vedi Tabella VII e Figura 20).

Timepoint[s]	Differenza media (AMG – EMG)	IC 95% Lower - Upper	p-value
0	0.00	NaN – NaN	NaN
12	0.60	- 0.06 – 1.26	0.074
24	13.08	3.91 – 22.25	0.006
36	22.92	13.41 – 32.43	<.001
48	22.72	14.38 – 31.06	<.001
60	19.44	11.79 – 27.09	<.001
72	14.52	7.21 – 21.83	<.001
84	12.20	6.55 – 17.85	<.001
96	10.28	5.53 – 15.03	<.001
108	8.72	5.30 – 12.14	<.001
120	7.80	4.85 – 10.75	<.001
132	6.28	4.32 – 8.24	<.001
144	5.24	3.59 – 6.89	<.001
156	4.72	3.30 – 6.14	<.001
168	4.20	2.87 – 5.53	<.001
180	4.20	2.87 – 5.53	<.001

Tabella VII: Differenze tra AMG e EMG ai vari timepoint

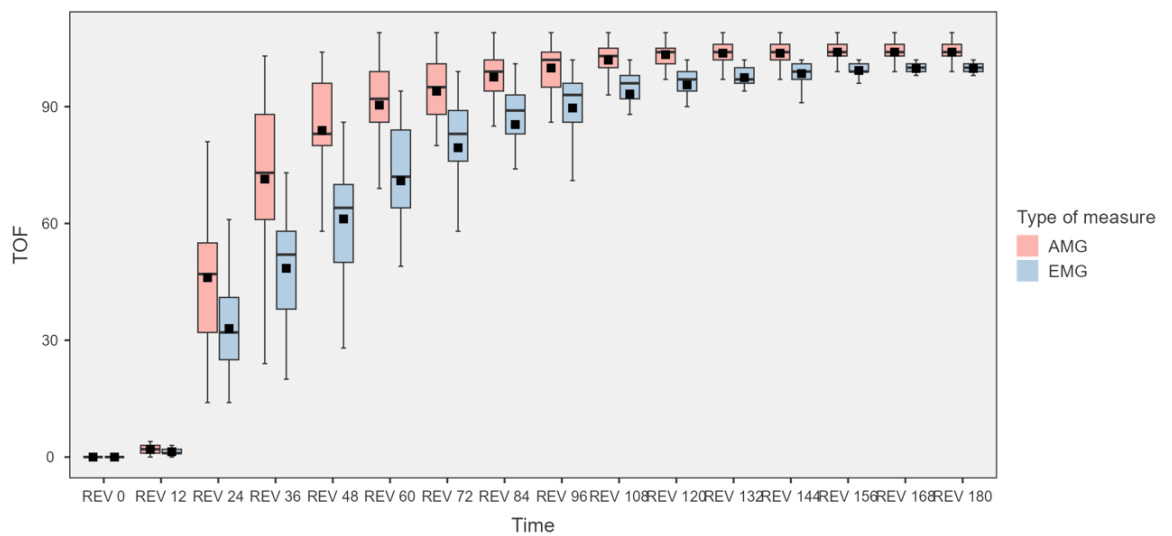


Figura 20: Box-Plot reversal AMG versus EMG

4.3.3 Confronto inter monitoraggio su tempo al all'inversione del blocco neuromuscolare

Valutando il tempo necessario per raggiungere una condizione ottimale di estubazione si osserva una differenza statisticamente significativa tra le due metodiche ($p < 0,001$)

E' stata dunque un'analisi di sopravvivenza con curve di Kaplan–Meier in due scenari distinti. Le curve di Kaplan–Meier rappresentano la porzione di pazienti che non ha ancora raggiunto l'evento, in questo caso identificato come il reversal dal blocco neuromuscolare, nei tra casi definito come $\text{TOFR} \geq 0.9$, $\text{TOFR} \geq 0.95$; una discesa più ripida della curva indica un tempo più breve all'evento.

4.3.3.1 Recupero del blocco definito come $\text{TOFR} \geq 0.9$

Valutando il tempo necessario per raggiungere un $\text{TOFR} \geq 0.9$ si osserva una differenza statisticamente significativa tra le due metodiche ($p < 0,001$). Con AMG, il tempo mediano all'evento è stato di 60 secondi (Valore minimo - massimo: 48 – 84), mentre con EMG di 96 secondi (Valore minimo - massimo: 84 – 108).

Le curve mostrano quindi che i pazienti monitorati con AMG raggiungono un $\text{TOFR} \geq 0.9$ durante il reversal del blocco neuromuscolare significativamente più precocemente rispetto a quelli monitorati con EMG con una differenza tra le mediane di 36 secondi (vedi figura 21).

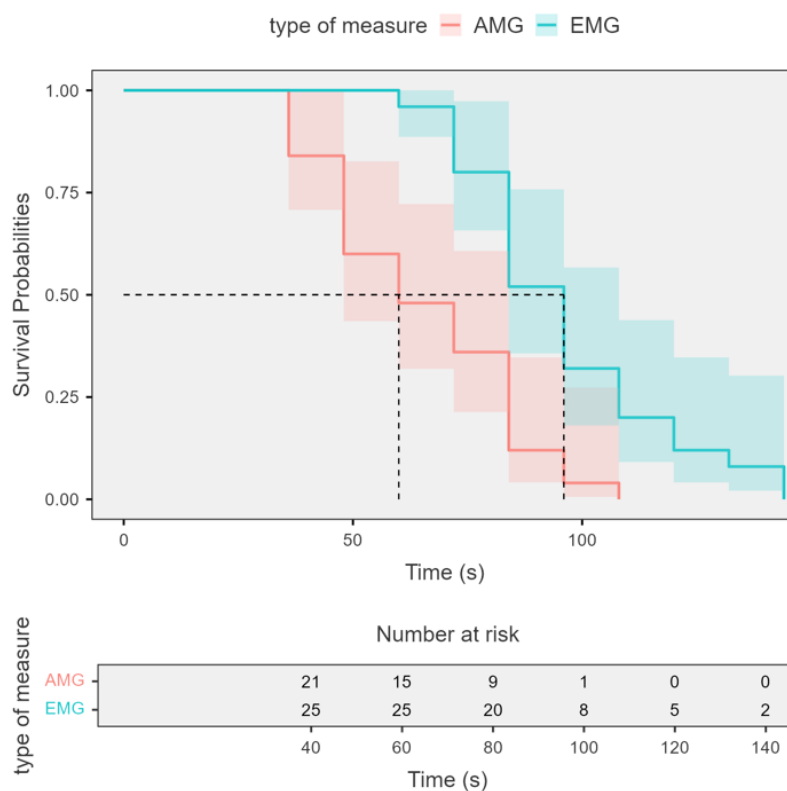


Figura 21: Grafico Kaplan-Meier AMG vs EMG all'evento TOFR 0.9

4.3.3.2 Recupero del blocco definito come TOFR ≥ 0.95

Valutando il tempo necessario per raggiungere un TOFR ≥ 0.95 si osserva una differenza statisticamente significativa tra le due metodiche ($p < 0,001$). Con AMG, il tempo mediano all'evento è stato di 72 secondi (Valore minimo - massimo: 60 – 96), con EMG di 108 secondi (Valore minimo - massimo: 96 – 132).

Le curve mostrano quindi che i pazienti monitorati con AMG raggiungono il TOFR ≥ 0.95 durante il reversal del blocco neuromuscolare completo significativamente più precocemente rispetto a quelli monitorati con EMG con una differenza tra le mediane anche qui di 36 secondi (vedi figura 22).

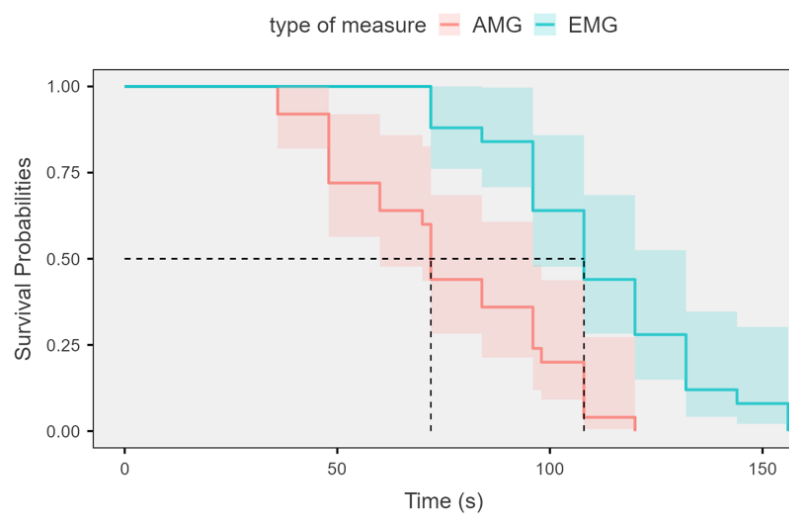


Figura 22: Grafico Kaplan-Meier AMG vs EMG all'evento TOFR 0.95

5. DISCUSSIONE

Questo studio è stato condotto su 25 pazienti affetti da obesità patologica sottoposti a chirurgia bariatrica. Per ciascun paziente sono state eseguite misurazioni simultanee con AMG ed EMG posizionate agli arti superiori, sia all'induzione sia al reversal del blocco neuromuscolare.

All'inizio dell'induzione del blocco vi è una differenza significativa tra AMG e EMG con la prima che esprime valori maggiori della seconda probabilmente per il fenomeno di "stacking" ampiamente descritto in letteratura, che porta il TOFR rilevato con acceleromiografia a superare il valore di 1.0. L'elettromiografia invece risulta più accurata non essendo suscettibile a tale fenomeno (mediana 103 versus 100, $p = 0,004$) [57,68].

Successivamente si è visto come la curva di TOFR nel tempo descritta dall'acceleromiografia tende ad essere più ripida nella discesa con valori significativamente diversi ed inferiori ($p < 0.05$). Lo 0 di TOF Count si manifesta in mediana significativamente in anticipo di 36 secondi rispetto all'EMG. Questi risultati sono in linea con quanto riportato da uno studio di Chaves-Cardona et al., che misurava una differenza di 40 secondi tra le 2 metodiche nel raggiungere un TOF Count di 0 (AMG più rapido (120 s [60 – 300]) rispetto a EMG (160 s [40 – 900])). con un delta qui di 40 secondi [69].

In contrasto con quanto riportato da altri autori [63], non abbiamo riscontrato differenze tra le due metodiche nell'identificare l'inizio dell'induzione del blocco neuromuscolare.

Nello specifico:

- AMG misura un valore di TOFR in calo fino a 84 secondi della somministrazione di rocuronio per poi stabilizzarsi;
- EMG misura un valore di TOFR in calo fino a 108 secondi dalla somministrazione di rocuronio, ossia al termine delle misurazioni.

All'inizio del reversal, in particolare nelle prime due misurazioni, AMG e EMG sono confrontabili ($p > 0.05$). Ciò esprime una pari sensibilità delle due apparecchiature nel rilevare l'inizio d'effetto del sugammadex.

Questo è in contrasto con lo studio di Nemes et Al. in cui il monitor basato sull'acceleromiografia è risultato più sensibile nel rilevare la ripresa precoce del recupero neuromuscolare [63], imputando questo effetto al fatto che il monitor EMG utilizzi un filtro per il rumore impostato a 1 mV, che esclude tutti i segnali elettrici con ampiezza inferiore a tale soglia per evitare letture errate del rapporto TOF causate da interferenze elettriche. Questo filtro potrebbe influenzare la sensibilità delle misurazioni quando le ampiezze basali del potenziale d'azione muscolare composto (*compound muscle action potential*, CMAP) sono basse, cioè inferiori a 10 mV. Una possibile spiegazione a questa differenza potrebbe essere l'utilizzo di una corrente di stimolazione di 60mA in tutti i pazienti, che è probabilmente maggiore alla reale corrente sovramassimale sufficiente e quindi capace di generare potenziali composti maggiori.

Successivamente si è visto come la curva di TOFR nel tempo descritta dall'acceleromiografia tende ad essere più ripida nella salita con valori significativamente diversi e superiori ($p < 0.05$ fino al termine delle misurazioni). In particolare le misure dei due monitor iniziano a discostarsi significativamente ($p < 0.05$) dai 24 secondi con differenza massima di +22.92 punti di TOFR a 36 secondi. Nello specifico:

- AMG misura un valore di TOFR in crescita fino a 120 secondi per poi stabilizzarsi ($p > 0.05$);
- EMG misura un valore di TOFR in crescita fino a 168 secondi per poi stabilizzarsi ($p > 0.05$).

Considerando il valore di recupero del blocco neuromuscolare come standard internazionale, ossia 0.9 di TOFR, vediamo che questo si manifesta in mediana significativamente ($p < 0.001$) in anticipo di 36 secondi rispetto, coerentemente con Kopman et al. [70].

Anche a termine della fase di recupero del blocco, l'AMG segnalava valori di TOFR significativamente maggiori rispetto all'EMG con differenza media di 4.2 punti percentuali, probabilmente per la tendenza intrinseca all'acceleromiografia

all'overshooting [49].

L'acceleromiografia, inoltre, sovrastima il recupero neuromuscolare rispetto alla meccanomiografia e pertanto, nonostante un recupero acceleromiografico del rapporto TOF pari a 0,9, la funzione laringea e faringea può essere ancora significativamente compromessa dopo l'estubazione [44]. Questo fenomeno potrebbe contribuire a spiegare l'elevata incidenza di blocco neuromuscolare residuo ancora osservata da altri autori alla valutazione effettuata in sala di risveglio (PACU) [63].

Perciò il recupero del rapporto TOF fino a un valore pari a 1 e la calibrazione iniziale con successiva normalizzazione dei valori finali del TOF sono essenziali per rilevare in modo affidabile bassi livelli di paralisi residua quando si utilizza l'acceleromiografia [44].

Non essendo disponibile la normalizzazione su molti monitor attualmente in commercio [57] abbiamo deciso di testare la capacità di evidenziare l'inversione del blocco neuromuscolare sia in AMG che EMG secondo valori di TOFR pari a 0.95, con AMG che raggiunge tale cut-off ad un time point significativamente ($p < 0.001$) anticipato rispetto ad EMG (tempo mediano di 72.0 vs 108.0 secondi con anche qui un delta di 36 secondi);

Anche qui è testimoniata una maggiore variabilità dei risultati dell'AMG con deviazione standard massima = 19 per due misurazioni (24 e 36 secondi dopo l'infusione di sugammadex) a differenza di una deviazione standard dell'EMG massima = 15 al time point di 72 secondi.

La differenza significativa delle due metodiche nel descrivere le cinetiche di induzione e reversal del blocco neuromuscolare è in linea con la letteratura presente, indicando che:

- vi è incertezza riguardo alla soglia del rapporto train-of-four misurato con AMG per il recupero dal blocco neuromuscolare [68];
- l'AMG risulta meno sensibile nelle fasi di quasi completo recupero o di completo recupero della funzione neuromuscolare rispetto al monitor basato sull'EMG [63].
- I risultati dello studio indicano che il monitoraggio mediante elettromiografia (EMG) costituisce uno strumento più affidabile rispetto all'acceleromiografia per

valutare il recupero dal blocco neuromuscolare e determinare il momento appropriato per un'estubazione tracheale sicura [63];

- L'AMG tende a segnalare l'instaurarsi e l'invertirsi del blocco neuromuscolare più rapidamente dell'EMG, coi rischi clinici conseguenti come un'intubazione precoce, con rischio di laringospasmo o lesioni, o un'estubazione in presenza di PORC, a sua volta causa di PPCs (ostruzione, ipossiemia, reintubazione, polmonite, permanenza prolungata in PACU) [44,49].

Questo studio si inserisce in un contesto di scarsa letteratura sulla popolazione obesa in chirurgia bariatrica, che risulta essere a maggior rischio di PORC e PPC [72,73] e in cui una maggiore precisione nella valutazione del blocco neuromuscolare è necessaria. Questo studio quindi supporta l'utilizzo di EMG in questa popolazione, in linea con i risultati di studi condotti su popolazioni più eterogenee (Nemes [63], Liang [71]).

Sono necessari comunque ulteriori studi per validare ulteriormente i risultati qui ottenuti e valutare eventuali miglioramenti in termini di sicurezza perioperatoria.

5.1 Limiti dello studio

Occorre considerare le conclusioni tratte e le analisi ottenute alla luce di limitazioni intrinseche allo studio. Prima di tutto, la numerosità campionaria ridotta ($n=25$), l'omogeneità della popolazione di pazienti inclusi (sia per patologie che per tipo di intervento) e l'impostazione monocentrica dello studio sono fattori intrinseci che pongono dei limiti alla potenza statistica ed alla generalizzazione dei risultati.

Data la natura esplorativa dello studio non è stata valutata l'influenza di una o dell'altra metodica su endpoint rilevanti dal punto di vista clinico come presenza di blocco residuo in PACU ed eventuali PORC o PPC.

Inoltre, riguardo la fase d'induzione, l'intubazione tracheale avveniva al raggiungimento di blocco neuromuscolare completo con entrambe le metodiche, perciò non è stato possibile valutare se vi sia un effetto sulla difficoltà di intubazione nei due distinti momenti in cui AMG e EMG segnalavano TOF Count = 0, come riportato da altri autori [68].

6. CONCLUSIONI

In questo studio sono state confrontate direttamente acceleromiografia (AMG) ed elettromiografia (EMG) in 25 pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica. E' emersa una differenza significativa nella descrizione della cinetica nelle fasi dinamiche di induzione e reversal del blocco neuromuscolare, con le due metodiche che i dati convincentemente confermano non intercambiabili. L'AMG risulta in entrambi i casi in anticipo, che tende cioè a sovrastimare la profondità del blocco nell'induzione e sottostimarla nel reversal. Da queste divergenze possono potenzialmente esitare conseguenze cliniche rilevanti, associate al rischio di intubazione ed estubazione precoce, favorendo l'incidenza di PORC e complicanze respiratorie postoperatorie.

L'EMG risulta perciò più accurata e affidabile durante l'utilizzo del monitoraggio quantitativo dell'effetto dei NMBA rispetto all'AMG.

Sarà ulteriormente necessario sviluppare la validità e generalizzazione di questi dati con ulteriori studi multicentrici dalle casistiche più ampie, con introduzione di endpoint clinici per validare la scelta dell'EMG come metodica da preferire.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Waheed Z, Amatul-Hadi F, Kooner A, Afzal M, Ahmed R, Pande H, et al. General Anesthetic Care of Obese Patients Undergoing Surgery: A Review of Current Anesthetic Considerations and Recent Advances. *Cureus*. 15(7):e41565.
2. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol [Internet]*. 6 settembre 2021 [citato 23 luglio 2025];12. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.706978/full>
3. Organization WH. Obesity - Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 266 p
4. 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. *The Lancet*. agosto 2014;384(9945):766–81.
5. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1223-1249. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2. PMID: 33069327; PMCID: PMC7566194.
6. Scafato E, Orsini S. Fumo, alcol, alimentazione, eccesso ponderale e prevenzione.
7. WHO. Levels and trends in child malnutrition: UNICEF/WHO/World Bank Group joint child malnutrition estimates: key findings of the 2025 edition; 2025. 24p
8. INFOGRAFICA OKKIO 2023_2 maggio DEFINITIVA.
9. World Obesity Federation World Obesity Observatory: The Economic Impact of Overweight & Obesity in 2020 and 2060; 2022. 22p
10. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, Stanford FC, Batterham RL, Farooqi IS, Farpour-Lambert NJ, le Roux CW, Sattar N, Baur LA, Morrison KM, Misra A, Kadowaki T, Tham KW, Sumithran P, Garvey WT, Kirwan JP, Fernández-Real JM, Corkey BE, Toplak H, Kokkinos A, Kushner RF, Branca F, Valabhji J, Blüher M, Bornstein SR, Grill

- HJ, Ravussin E, Gregg E, Al Busaidi NB, Alfari NF, Al Ozairi E, Carlsson LMS, Clément K, Després JP, Dixon JB, Galea G, Kaplan LM, Laferrère B, Laville M, Lim S, Luna Fuentes JR, Mooney VM, Nadglowski J Jr, Urudinachi A, Olszanecka-Glinianowicz M, Pan A, Pattou F, Schauer PR, Tschöp MH, van der Merwe MT, Vettor R, Mingrone G. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Mar;13(3):221-262. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00316-4. Epub 2025 Jan 14. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Mar;13(3):e6. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00006-3. PMID: 39824205; PMCID: PMC11870235.
11. 129-Report-World-Obesity-Atlas-2023.pdf [Internet]. Disponibile su: <https://www.sportesalute.eu/images/studi-e-dati-dello-sport/schede/2023/129-Report-World-Obesity-Atlas-2023.pdf>
 12. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes.* marzo 2009;33(3):289–95.
 13. Obesity and overweight [Internet]. Disponibile su: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
 14. Linea Guida della Società Italiana dell’Obesità (SIO). La diagnosi e la terapia dell’obesità nella popolazione adulta: Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida. Roma, 23 settembre 2025.
 15. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth.* 1 luglio 2000;85(1):91–108.
 16. Nightingale CE, Margaron MP, Shearer E, Redman JW, Lucas DN, Cousins JM, et al. Peri-operative management of the obese surgical patient 2015. *Anaesthesia.* luglio 2015;70(7):859–76.
 17. Chianelli M, Albanese A, Carabotti M, Casarotto D, De Pergola G, DisotEO OE, et al. Linea guida per la terapia del sovrappeso e dell’obesità resistenti al trattamento comportamentale nella popolazione adulta con comorbidità metaboliche: Associazione Medici Endocrinologi (AME), Istituto Superiore di Sanità 2023, Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI), Società Italiana dell’Obesità (SIO), Società Italiana di Chirurgia dell’Obesità e delle malattie metaboliche (SICOB), Società Italiana Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE). *L’Endocrinologo.* febbraio 2024;25(1):84–106.

18. Padwal RS, Pajewski NM, Allison DB, Sharma AM. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ Can Med Assoc J.* 4 ottobre 2011;183(14):e1059–66.
19. Atlantis E, Sahebolamri M, Cheema BS, Williams K. Usefulness of the Edmonton Obesity Staging System for stratifying the presence and severity of weight-related health problems in clinical and community settings: A rapid review of observational studies. *Obes Rev.* 1 novembre 2020;21(11):e13120.
20. Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Radiol.* ottobre 2012;37(5):730–2.
21. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med.* settembre 2021;136:104754.
22. Jung UJ, Choi MS. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 11 aprile 2014;15(4):6184–223.
23. Schnurr TM, Jakupović H, Carrasquilla GD, Ängquist L, Grarup N, Sørensen TIA, et al. Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study. *Diabetologia.* 1 luglio 2020;63(7):1324–32.
24. Overview | Overweight and obesity management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2025. Disponibile su: https://www.nice.org.uk/guidance/ng246?utm_source=chatgpt.co.
25. Laddu D, Neeland IJ, Carnethon M, Stanford FC, Mongraw-Chaffin M, Barone Gibbs B, et al. Implementation of Obesity Science Into Clinical Practice: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2 luglio 2024; 150(1). Disponibile su: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001221>.
26. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and management. *J Am Coll Cardiol.* gennaio 2018;71(1):69–84.
27. Santini F, Busetto L, Cresci B, Sbraccia P. SIO management algorithm for

- patients with overweight or obesity: consensus statement of the Italian Society for Obesity (SIO). *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes.* giugno 2016;21(2):305–7.
28. Chianelli M, Busetto L, Vettor R, Annibale B, Paoletta A, Papini E, et al. Italian guidelines for the management of adult individuals with overweight and obesity and metabolic comorbidities that are resistant to behavioral treatment. *J Endocrinol Invest.* 1 giugno 2024;47(6):1361–71.
 29. Carron M, Safae Fakhri B, Iepariello G, Foletto M. Perioperative care of the obese patient. *Br J Surg.* 1 gennaio 2020;107(2):e39–55.
 30. Hendrix JM, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. 2025 Feb 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan—. PMID: 28722969.
 31. Hardt K, Wappler F. Anesthesia for Morbidly Obese Patients. *Dtsch Arztebl Int.* novembre 2023;120(46):779–85.
 32. Ingrande J, Lemmens HJM. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth.* 1 dicembre 2010;105:i16–23.
 33. Radkowski P, Derkaczew MA, Jacewicz MA, Onichimowski D. The Dosage of Muscle Relaxants in Morbidly Obese Patients in Daily Practice – A Narrative Review. *Int J Gen Med.* 14 settembre 2024;17:4055–60.
 34. Cook D, Simons DJ. Neuromuscular Blockade. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538301/>
 35. Gulenay M, Patel P, Mathai JK. Depolarizing Neuromuscular Blocking Drugs. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532996/>
 36. Lundstrøm LH, Duez CHV, Nørskov AK, Rosenstock CV, Thomsen JL, Møller AM, et al. Effects of avoidance or use of neuromuscular blocking agents on outcomes in tracheal intubation: a Cochrane systematic review. *Br J Anaesth.* 1 giugno 2018;120(6):1381–93.
 37. Bellaver P, Schaeffer AF, Leitao CB, Rech TH, Nedel WL. Association between neuromuscular blocking agents and the development of intensive care unit-acquired weakness (ICU-AW): A systematic review with meta-analysis and trial

- sequential analysis. *Anaesth Crit Care Pain Med.* giugno 2023;42(3):101202.
38. Blobner M, Frick CG, Stäuble RB, Feussner H, Schaller SJ, Unterbuchner C, et al. Neuromuscular blockade improves surgical conditions (NISCO). *Surg Endosc.* 1 marzo 2015;29(3):627–36.
 39. Hemmerling TM, Le N. Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Can J Anesth.* 1 gennaio 2007;54(1):58–72.
 40. Griffith HR, Johnson GE. THE USE OF CURARE IN GENERAL ANESTHESIA. *Anesthesiology.* 1 luglio 1942;3(4):418–20.
 41. Appiah-Ankam J, Hunter JM. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 1 febbraio 2004;4(1):2–7.
 42. Martyn J a. J, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. *Anaesthesia.* 2009;64(s1):1–9.
 43. Clar DT, Liu M. Nondepolarizing Neuromuscular Blockers. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citato 4 agosto 2025]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534828/>
 44. Blum FE, Locke AR, Nathan N, Katz J, Bissing D, Minhaj M, et al. Residual Neuromuscular Block Remains a Safety Concern for Perioperative Healthcare Professionals: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* gennaio 2024;13(3):861.
 45. Katzung BG, Preziosi P, Mancuso C. *Farmacologia generale e clinica.* 11. ed. italiana condotta sulla 14. ed. americana. Padova: Piccin; 2021. 531–542 p.
 46. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia.* marzo 2009;64(s1):45–54.
 47. Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *BJA Educ.* 1 agosto 2020;20(8):259–65.
 48. Thilen SR, Weigel WA, Todd MM, Dutton RP, Lien CA, Grant SA, et al. 2023 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Monitoring and Antagonism of Neuromuscular Blockade: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology.* gennaio 2023;138(1):13–41.
 49. Thilen SR, Weigel WA. Neuromuscular Blockade Monitoring. *Anesthesiol Clin.* settembre 2021;39(3):457–76.
 50. Carron M, Veronese S, Foletto M, Ori C. Sugammadex Allows Fast-Track

- Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 1 ottobre 2013;23(10):1558–63.
51. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 1 marzo 2007;98(3):302–16.
 52. Monk TG, Rietbergen H, Woo T, Fennema H. Use of Sugammadex in Patients With Obesity: A Pooled Analysis. *Am J Ther.* 2017;24(5):e507–16.
 53. Murphy GS, Brull SJ. Quantitative Neuromuscular Monitoring and Postoperative Outcomes: A Narrative Review. *Anesthesiology.* 1 febbraio 2022;136(2):345–61.
 54. Ali HH, Utting JE, Gray C. STIMULUS FREQUENCY IN THE DETECTION OF NEUROMUSCULAR BLOCK IN HUMANS. *Br J Anaesth.* novembre 1970;42(11):967–78.
 55. Fuchs-Buder T, Nemes R, Schmartz D. Residual neuromuscular blockade: management and impact on postoperative pulmonary outcome. *Curr Opin Anesthesiol.* dicembre 2016;29(6):662.
 56. Viby-Mogensen J, Chraemmer Jørgensen B, Ørding H. Residual Curarization in the Recovery Room. *Anesthesiology.* 1 giugno 1979;50(6):539.
 57. Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C. Monitoring neuromuscular block: an update. *Anaesthesia.* 2009;64(s1):82–9.
 58. Gropper MA, Miller RD, Cohen NH, curatori. *Miller's anesthesia.* Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. 1354–1372 p.
 59. Pouwels S, Buise MP, Twardowski P, Stepaniak PS, Proczko M. Obesity Surgery and Anesthesiology Risks: a Review of Key Concepts and Related Physiology. *Obes Surg.* 1 agosto 2019;29(8):2670–7.
 60. Fuchs-Buder T, Brull SJ, Fagerlund MJ, Renew JR, Cammu G, Murphy GS, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents III: The 2023 Geneva revision. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2023;67(8):994–1017.
 61. Naguib M, Brull SJ, Kopman AF, Hunter JM, Fülesdi B, Arkes HR, et al. Consensus Statement on Perioperative Use of Neuromuscular Monitoring. *Anesth Analg.* luglio 2018;127(1):71.
 62. Wedemeyer Z, Michaelsen KE, Jelacic S, Silliman W, Lopez A, Togashi K, et

- al. Accuracy and Precision of Three Acceleromyographs, Three Electromyographs, and a Mechanomyograph Measuring the Train-of-four Ratio in the Absence of Neuromuscular Blocking Drugs. *Anesthesiology*. agosto 2024;141(2):262–71.
63. Nemes R, Lengyel S, Nagy G, Hampton DR, Gray M, Renew JR, et al. Ipsilateral and Simultaneous Comparison of Responses from Acceleromyography- and Electromyography-based Neuromuscular Monitors. *Anesthesiology*. ottobre 2021;135(4):597.
64. Marinari G, Foletto M, Nagliati C, Navarra G, Borrelli V, Bruni V, Fantola G, Moroni R, Tritapepe L, Monzani R, Sanna D, Carron M, Cataldo R. Enhanced recovery after bariatric surgery: an Italian consensus statement. *Surg Endosc*. 2022 Oct;36(10):7171-7186. doi: 10.1007/s00464-022-09498-y. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35953683; PMCID: PMC9485178.
65. Ahmad I, El-Boghdadly K, Iliff H ... Difficult Airway Society 2025 guidelines for management of unanticipated difficult tracheal intubation in adults *British Journal of Anaesthesia*, 2025; 136, 283-307
66. Czarnetzki C, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Time course of rocuronium-induced neuromuscular block after pre-treatment with magnesium sulphate: a randomised study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010 Mar;54(3):299-306. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02160.x. Epub 2009 Nov 16. PMID: 19919585.
67. Queiroz Rangel Micuci AJ, Verçosa N, Filho PAG, de Boer HD, Barbosa DD, Cavalcanti IL. Effect of pretreatment with magnesium sulphate on the duration of intense and deep neuromuscular blockade with rocuronium: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2019 Jul;36(7):502-508. doi: 10.1097/EJA.0000000000001003. PMID: 30985540. :Magnesium sulphate increased both the duration of intense NMB and the period of no response.
68. Bowdle A, Bussey L, Michaelsen K, Jelacic S, Nair B, Togashi K, et al. A comparison of a prototype electromyograph vs. a mechanomyograph and an acceleromyograph for assessment of neuromuscular blockade. *Anaesthesia*. febbraio 2020;75(2):187–95.
69. Chaves-Cardona HE, Fouda EA, Hernandez-Torres V, Torp KD, Logvinov II, Heckman MG, et al. Comparison of onset of neuromuscular blockade with

- electromyographic and acceleromyographic monitoring: a prospective clinical trial. *Braz J Anesthesiol.* 1 maggio 2023;73(4):393–400.
70. Kopman AF, Chin W, Cyriac J. Acceleromyography vs. electromyography: an ipsilateral comparison of the indirectly evoked neuromuscular response to train-of-four stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1 marzo 2005;49(3):316–22.
 71. Liang SS, Stewart PA, Phillips S. An Ipsilateral Comparison of Acceleromyography and Electromyography During Recovery from Nondepolarizing Neuromuscular Block Under General Anesthesia in Humans. *Anesth Analg.* agosto 2013;117(2):373–9.
 72. Fernandez-Bustamante A, Hashimoto S, Serpa Neto A, Moine P, Vidal Melo MF, Repine JE. Perioperative lung protective ventilation in obese patients. *BMC Anesthesiol.* 6 maggio 2015;15:56.
 73. Ball L, Hemmes SNT, Neto AS, Bluth T, Canet J, Hiesmayr M, et al. Intraoperative ventilation settings and their associations with postoperative pulmonary complications in obese patients. *Br J Anaesth.* 1 ottobre 2018;121(4):899–908