

# Come posso migliorare efficacia e sicurezza della mia anestesia iniettabile?



L'anestesia generale indotta e mantenuta esclusivamente con farmaci iniettabili (Total Intravenous Anaesthesia - TIVA) non è una tecnica ancillare rispetto all'anestesia gassosa. Se è vero che la TIVA è spesso una valida alternativa all'anestesia gassosa, quest'ultima, in molte situazioni cliniche, non costituisce una valida alternativa alla TIVA. Le ragioni alla base di questa non-reciprocità risiedono nelle profonde differenze farmacologiche a partire dal meccanismo d'azione, tra anestetici iniettabili e gassosi e nella semplicità della somministrazione endovenosa rispetto a quella trans-polmonare. Un veterinario che si dedica all'anestesia non può fare a meno di avere una buona competenza in anestesia iniettiva che accompagni ad una robusta conoscenza teorica, una solida conoscenza pratica dell'"how to do". Quest'ultima parte del bagaglio conoscitivo è l'obiettivo di questo articolo che vuole proporre al lettore una collezione di suggerimenti pratici e di avvertimenti nell'esecuzione della TIVA che troppo spesso sono tralasciati dagli autori in favore della parte strettamente farmacologica.



Paolo Franci\*,  
Med Vet, Cert,VA,  
Dipl. ECVAA



Tommaso Pilla†,  
VetMed, PhD



Elena Lardone\*,  
Med Vet, PhD



Alessandra Landi\*,  
Med Vet



Roberto Rabozzi‡,  
Med Vet

## COME POSSO MIGLIORARE EFFICACIA E SICUREZZA DELLA MIA ANESTESIA INIETTABILE?

A giudizio degli autori la *Total Intravenous Anaesthesia* (TIVA) dovrebbe essere considerata, così come succede in anestesiologia umana, una tecnica importante tan-

\* Università degli Studi di Torino, Dipartimento di Scienze Veterinarie. Largo Paolo Braccini 2, 10095 Grugliasco (TO), Italia.

† Animal Hospital Postojna, Cesta v Staro vas 20, 6230 Postojna Slovenia

‡ Policlinico Veterinario Roma Sud, Via Pilade Mazza, 24, 00173 Roma RM

to quanto l'anestesia gassosa. Come tale, sia nella formazione universitaria, sia in quella post-universitaria e non di meno, nel percorso che porta ai diplomi specialistici, dovrebbe essere insegnata, discussa in maniera approfondita e praticata, allo stesso modo dell'anestesia sostenuta da agenti volatili. Al contrario, l'impressione degli autori è che la TIVA-TCI (*Target Controlled Infusion*) sia considerata come una tecnica minore anche dagli specialisti, che sia dedicato poco tempo ad insegnarla nel-

le università e ci siano poche iniziative di formazione post-universitaria, con il conseguente sottoutilizzo della tecnica e la scarsa produzione scientifica. Le ragioni di questo ritardo sono varie, non ultima il fatto che l'anestesia veterinaria europea è "figlia" della tradizione britannica molto orientata all'anestesia gassosa. Nonostante questo, le *survey* pubblicate che indagavano la popolarità della TIVA in ambito veterinario sembrano evidenziare un diffuso utilizzo di questa pratica nel campo degli animali d'affezione, almeno in Italia<sup>1</sup> e in Spagna<sup>2</sup>. Ci sembra opportuno, in questa situazione, non solo adoperarsi per una maggiore formazione degli anestesisti ed intensivisti veterinari in questo ambito, ma anche cercare un *consensus* per una serie di raccomandazioni pratiche nell'uso clinico della TIVA (Tabelle 1 e 2).

**L'anestesia totalmente intravenosa è spesso considerata una possibile alternativa all'anestesia gassosa, quando in realtà è una tecnica profondamente diversa per vantaggi e limiti.**

**Tabella 1 - Fattori che influiscono sul consumo di propofol TIVA (Total IntraVenous Anaesthesia).**

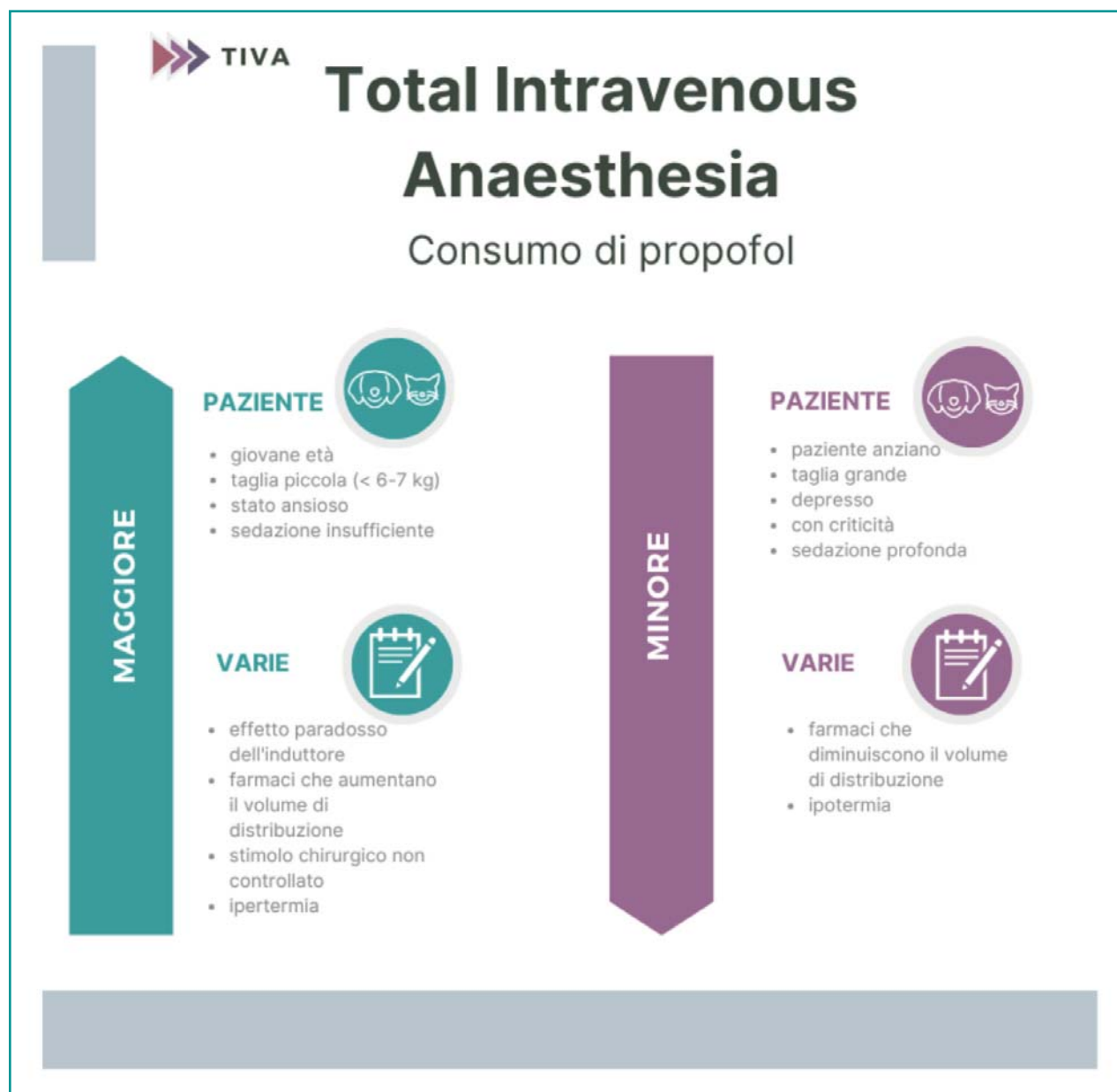
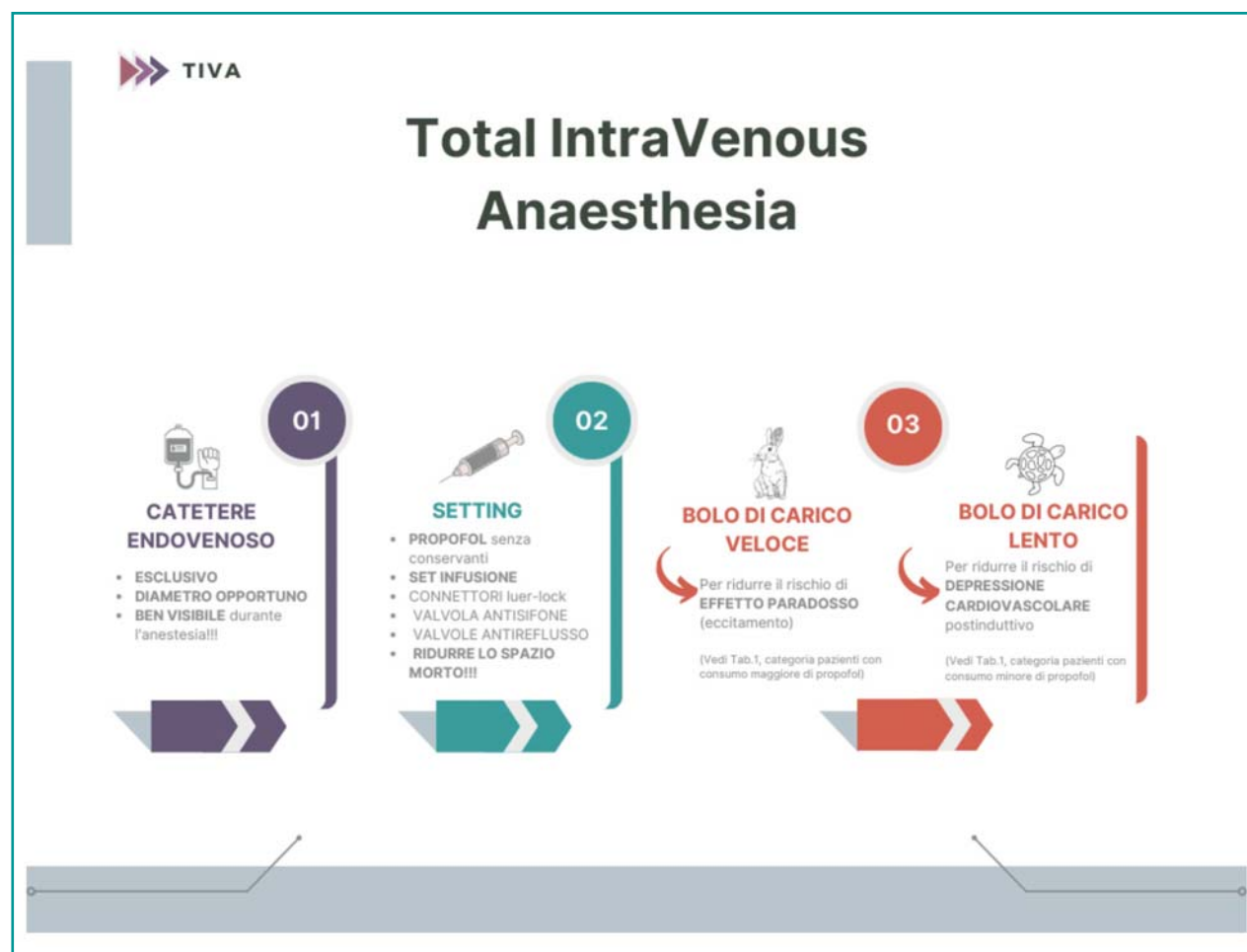


Tabella 2 - Raccomandazioni pratiche all'uso clinico della TIVA (Total IntraVenous Anaesthesia).



## TIVA - TOTAL INTRAVENOUS ANAESTHESIA

Tutti i veterinari che utilizzano tecniche di TIVA dovrebbero essere formati e competenti rispetto a questa tecnica. E quindi, conoscere:

- i principi alla base del raggiungimento e del mantenimento di un'appropriata concentrazione plasmatica e cerebrale del farmaco anestetico endovenoso;
- i fattori che determinano l'appropriata concentrazione target del farmaco e come regolarla alla luce della risposta del paziente;
- gli aspetti pratici coinvolti nell'assicurare che la dose prevista di farmaco sia somministrata al paziente;
- il monitoraggio clinico del paziente che riceve TIVA.

Le competenze teoriche possono essere acquisite in corsi specifici.

La gestione della TIVA in veterinaria dovrebbe essere

ispirata ai principi propri dell'anestesiologia e quindi, alla semplicità e al razionale utilizzo di tecniche e farmaci. Il protocollo scelto deve soddisfare le esigenze di ipnosi, controllo dello stimolo chirurgico e miorelaxamento, in modo da minimizzare il numero di farmaci impiegati alla stretta necessità. La semplificazione del protocollo permette una più facile predizione dell'entità di somministrazione dei farmaci, dei tempi di risveglio e della diagnosi di eventuali problemi emergenti.

Tra le caratteristiche della TIVA rispetto all'anestesia gassosa, possiamo ricordare:

- Miglior mantenimento della pressione arteriosa;
- Superficializzazione del piano anestetico minore, meno rapido e con un minor effetto "on-off" dell'anestesia, rendendo, quindi, la gestione dell'anestesia più facile e con un minor numero di interventi da parte dell'anestesista<sup>3</sup>;

- In fase di induzione, mancanza del passaggio di transizione, potenzialmente pericoloso, tra induttore iniettabile ed alogenato;
- Migliore qualità del risveglio, con minor incidenza di disforia nell'anziano<sup>4</sup>;

**La TIVA, così come altre tecniche anestesologiche, necessita di una preparazione teorico-pratica specifica da parte del Veterinario.**

**La gestione della TIVA in veterinaria dovrebbe essere ispirata ai principi propri dell'anestesiologia e quindi, alla semplicità e al razionale utilizzo di tecniche e farmaci.**

- Risvegli prolungati;
- Importante abbattimento dell'inquinamento sul posto di lavoro;
- Possibilità di sedazioni prolungate con profondità variabile;
- Possibili implicazioni analgesiche postoperatorie<sup>5</sup>;
- Minor depressione immunitaria (?);
- Maggiori costi.

## TCI - TARGET CONTROLLED INFUSION

L'utilizzo dei sistemi di somministrazione con infusione controllata a target (TCI) rappresenta un notevole passo avanti nella pratica dell'anestesia veterinaria rispetto alla tecnica di infusione totalmente intravenosa (TIVA) manuale. Questi due approcci hanno vantaggi e possibili rischi distinti, che possono influenzare la scelta dell'anestesista in base alle specifiche esigenze del paziente e della procedura.

Tra i vantaggi dei sistemi TCI ricordiamo:

- la precisione nella somministrazione: i sistemi TCI consentono la somministrazione controllata di farmaci anestetici in base al peso, alla specie e alla farmacocinetica del farmaco nel paziente, garantendo dosaggi più accurati e costanti nel tempo.
- Lavorando su concentrazioni effettoriali, la TCI permette un'elevata produttività e ripetibilità dell'effetto ricercato e di specifici end point clinici.
- Riduzione del rischio di sovradosaggio: grazie alla gestione elettronica della somministrazione, i sistemi TCI minimizzano il rischio di sovradosaggio, contribuendo a migliorare la sicurezza dei pazienti durante l'anestesia.
- Monitoraggio e controllo costanti: i dispositivi TCI offrono la possibilità di correlare in tempo reale i parametri vitali del paziente con la concentrazione di anestetico, apportando regolazioni fini e immediate per mantenere un livello di anestesia stabile e sicuro.

I sistemi TCI comportano rischi notevoli se utilizzati senza adeguata formazione:

- Dipendenza dalla tecnologia: l'utilizzo dei sistemi TCI richiede una formazione adeguata e una comprensione profonda dei parametri da impostare, aumentando la dipendenza dalla tecnologia e potenzialmente causando malfunzionamenti del sistema ed errori se impiegati da operatori inesperti.
- Complessità dei dispositivi: i sistemi TCI possono es-

sere complessi da configurare e utilizzare, richiedendo un'attenta calibrazione e una conoscenza approfondita dei farmaci impiegati, il che potrebbe aumentare il rischio di errori umani.

Qualora venga impiegato un sistema TCI è di cruciale importanza eseguire sempre un controllo metodico del sistema prima di iniziare la procedura, come con un qualsiasi altro sistema di anestesia, possibilmente tramite *check list* scritta.

Dovrà essere verificata nello specifico la corrispondenza e correttezza di: peso del paziente, cinetica del farmaco, diluizione del farmaco. Dovrà essere sempre imposta una limitazione della velocità massima di somministrazione e del bolo massimo in relazione alle dimensioni del paziente, come sicurezza aggiuntiva per evitare accidentali sovradosaggi dovuti ad errore umano. Andrà impiegato un sistema hardware e software stabile (Video 1) (Figure 1 e 2).

**La TCI è una TIVA in cui la somministrazione del farmaco è supportata da un computer che comanda una pompa infusoriale. Questa innovazione ha rivoluzionato la TIVA abbandonando l'utilizzo di una dose per chilo e passando al concetto del raggiungimento di una concentrazione plasmatica.**

## FARMACI

Sono innumerevoli i farmaci iniettabili potenzialmente utili a garantire una o più delle caratteristiche fondamentali dell'anestesia generale. Tuttavia, questo non significa che tutti i farmaci abbiano caratteristiche farmacocinetiche (PK)/ farmacodinamiche (PD) desiderabili durante una TIVA.

Evitando il consueto richiamo alle caratteristiche di un farmaco anestetico/analgesico ideale, possiamo mettere in evidenza una molecola disponibile in commercio che possiede molte delle caratteristiche PK/PD di un farmaco ideale: il **remifentanil**. Non è scopo di questo lavoro dilungarsi nella descrizione delle sue caratteristiche farmacologiche, a cui si rimanda ad altri testi. Basterà ricordare l'elevato metabolismo da parte di esterasi plasmatiche (parimenti all'esmolol, mivacurio, *etc.*) e tissutali con successiva eliminazione del metabolita carbosilico poco per nulla attivo. La quasi totalità dei farmaci è metabolizzata nel compartimento centrale, prevalentemente a livello epatico o renale. Nel caso del remifentanil, invece, la sua metabolizzazione avviene non solo nel compartimento centrale, ma anche in quelli periferici (anche nel cordone ombelicale). Questa caratteristica fa sì che maggiore è la distribuzione ai tes-



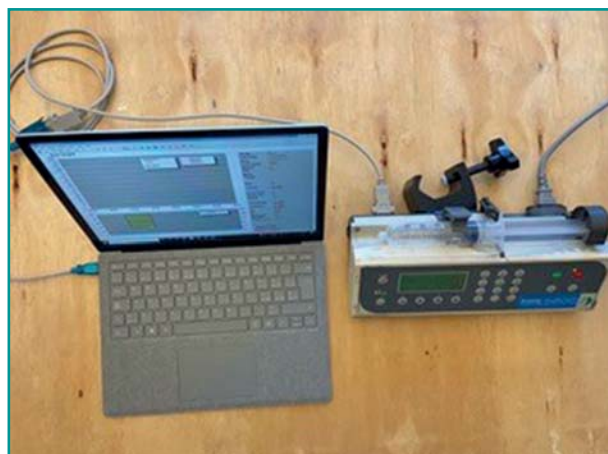


**Video 1**  
**Come si Usa CCIP**  
<https://www.scivac.it/it/v/24983/1>

suti periferici maggiore è il metabolismo del farmaco<sup>6</sup>. A questo consegue la bassa emivita contesto sensibile: nel cane la concentrazione plasmatica si dimezza dopo meno di sei minuti dalla fine dell'infusione. Questo parametro non è condizionato dal tempo di durata della somministrazione del remifentanil e questo lo rende unico nel panorama degli oppioidi. Benché l'effetto dopo la somministrazione possa manifestarsi in maniera molto rapida, accompagnandosi ad effetti come la bradicardia, l'ipotensione e l'ipoventilazione<sup>7</sup>, il remifentanil è un farmaco capace di produrre una stimolazione recettoriale dose-dipendente e massimale, come altri mu agonisti. Questo permette una rilevante riduzione della dose dell'ipnotico<sup>8</sup>. Questa estrema sintesi delle caratteristiche del remifentanil è sufficiente a tratteggiare quali sono gli aspetti farmacologici desiderati in una molecola utilizzata in TIVA.

Lidocaina, ketamina e dexmedetomidina sono state suggerite come analgesici da infondere con l'ipnotico. Tuttavia, nessuno di questi ha il profilo farmacocinetico del remifentanil.

- La **dexmedetomidina** usata come analgesico ha un elevato impatto sulla farmacocinetica dei farmaci coamministrati, oltre a condizionare la propria<sup>9,10</sup>. La consistente riduzione del volume di distribuzione a seguito della drastica diminuzione della portata cardiaca è un aspetto da tenere in considerazione quando si esegue un'anestesia intravenosa con l'uso di alfa<sub>2</sub>-agonisti. Questa diminuzione del volume di distribuzione può essere anche sfruttata positivamente qualora si utilizzi per ridurre la ridistribuzione dell'ipnotico nei compartimenti periferici. Questo può permettere un risveglio più rapido, soprattutto in quelle specie che metabolizzano con lentezza l'ipnotico come il gatto<sup>11</sup>. L'utilizzo di farmaci che causano ipertensione (alfa<sub>2</sub>-agonisti, ketamina, vasoattivi, etc.) tende ad aumentare la pressione arteriosa durante l'intervento chirurgico e, considerando che la TIVA garantisce una più elevata pressione arteriosa rispetto alla gassosa, questo può portare ad un maggiore rischio di sanguinamento arterioso intraoperatorio<sup>12</sup>; tuttavia, è importante ricordare che è la pressione venosa ad avere un ruolo prevalente sul sanguinamento per molti tipi di chirurgia<sup>13</sup>.
- La **lidocaina** è stata infusa come analgesico insieme a propofol o alfaxalone e benché la letteratura a riguardo sia scarsa, i tempi di recupero nel cane sono risultati prolungati di almeno il 30% rispetto all'uso



**Figura 1** - Sistema TCI composto da PC, cavo di connessione e pompa siringa.



**Figura 2** - Dettaglio sul cavo RS232 con adattatore RS232/usb.

di solo propofol<sup>14</sup>. Rispetto all'uso di questa associazione, è interessante la possibile competizione per lo stesso citocromo P450 nel quale il propofol inibirebbe il metabolismo della lidocaina<sup>15</sup>.

- La **ketamina**, così come dexmedetomidina e lidocaina, è stata usata in TIVA di propofol, mostrando i suoi effetti di stimolo simpatico proporzionali alle dosi utilizzate durante l'anestesia, con conseguente ipertensione e tachicardia<sup>16,17</sup>. Questo farmaco mostra una certa azione antinocicettiva anche se inferiore al remifentanil<sup>18</sup>.

Considerando i modelli TCI pubblicati e la vasta letteratura, il **propofol** dovrebbe essere la molecola da preferire in un protocollo TIVA-TCI negli animali d'affezione, in assenza di controindicazioni specifiche. Il propofol è l'ipnotico più utilizzato e studiato e, fatta salva l'esperienza personale dell'anestesista, dovrebbe essere il farmaco di scelta quando si decida di fare TIVA nei piccoli animali. L'uso di questo farmaco permette anche l'esecuzione della TCI che, come detto più sopra, dovrebbe essere la tecnica di scelta nel paziente appropriato.

- Le preparazioni farmacologiche a base di propofol adatte per la TIVA non contengono conservanti, mentre ci sono eccipienti capaci di supportare la crescita batterica. Per tale ragione, l'adozione delle indicazioni del produttore a riguardo della conservabilità dei farmaci a base di propofol deve essere seguita con scrupolo quando si faccia anestesia con propofol.
- C'è abbondante letteratura, soprattutto nell'uomo, che segnala la pericolosità dovuta alla contaminazione del propofol. Possiamo contare circa ventisette articoli nei quali si riportano più di un paziente coinvolto con sintomi riconducibili alla somministrazione di propofol contaminato, oltre a tre articoli con la descrizione di singoli casi<sup>19,20,21</sup>.

Come commentato da alcuni autori, questa è la situazione messa in evidenza da un monitoraggio continuo presente solo nei paesi con una sanità più svilup-

pata. La situazione in altri Paesi è pressoché sconosciuta e altrettanto può essere detto della situazione in veterinaria, dove c'è un solo *case report* pubblicato nel cane<sup>22</sup>. I batteri coinvolti nei fenomeni di contaminazione nell'uomo sono sia Gram-positivi (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *etc*), sia Gram-negativi (*Klebsella*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsella*, *etc*). È ben noto che la proliferazione di batteri Gram-negativi è solitamente associata al rilascio di endotossine. Le soluzioni contaminate a base di lipidi, come il propofol, specialmente se mantenute a temperatura ambiente, possono contenere endotossine ad alte concentrazioni<sup>23</sup>. La presenza di endotossine può esercitare effetti tossici diretti sull'endotelio del microcircolo dell'ospite e, di conseguenza, sull'attivazione del sistema immunitario e sulle vie della coagulazione. È stato dimostrato che questo anestetico, praticamente insolubile in acqua, favorisce la crescita dei batteri<sup>24</sup>, in particolare in situazioni di errata conservazione dell'anestetico a temperatura ambiente per diverse ore. Come riportato da Crowther<sup>25</sup>, una volta contaminato, il propofol supporta una rapida cre-

scita di *Escherichia coli* a sei ore dall'iniezione a temperatura ambiente.

Come precedentemente riportato, in medicina veterinaria c'è un solo *case report* che riporta gli effetti della somministrazione di propofol contaminato in una specie d'interesse veterinario, in particolare nel cane<sup>22</sup>; tuttavia è da sottolineare come siano stati riportati eventi patologici post-operatori di gravità variabile (dalla semplice diarrea al decesso in seguito a shock settico) in cani sani sottoposti ad anestesia per procedure routinarie, in associazione ad una non corretta gestione del propofol<sup>26</sup>.

*O. anthropi*, responsabile dell'unico segnalamento di somministrazione di propofol contaminato in un animale, è un bacillo ubiquitario strettamente correlato alle specie *Brucella*. In termini di contesti clinici, è stato trovato in soluzioni antisettiche, liquidi per dialisi, prodotti farmaceutici contaminati, fiale e kit di tubi e, sebbene l'esposizione a questo bacillo possa essere comune, le infezioni clinicamente significative sono rare. Tuttavia, il numero di gravi infezioni locali e sistemiche associate alla contaminazione di cateteri, drenaggi e linee endovenose in ospiti debilitati è recentemen-

te cresciuto e ciò suggerisce il ruolo emergente di questo microorganismo come patogeno. Occasionalmente questo batterio è stato anche associato a gravi infezioni umane, come meningite, pol-

monite, endoftalmite, endocardite, peritonite e sepsi in pazienti sani. La presentazione clinica più comune è infezione ematica correlata al catetere endovenoso<sup>27, 28, 29, 30</sup>.

- Dovrebbero essere scelte concentrazioni *target* iniziali in dipendenza delle caratteristiche del paziente, farmaci precedentemente somministrati e situazione clinica. Soggetti anziani, fragili, malati o sedati con farmaci che alterino il profilo Pk/Pd del paziente, possono trarre beneficio per l'induzione dell'anestesia generale di propofol evitando il bolo rapido, utilizzando piuttosto un'infusione lenta di farmaco ad una velocità variabile tra 0,6-0,8 mg kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> (circa 35-50 mg kg<sup>-1</sup>h<sup>-1</sup>)<sup>31</sup>, che eviti un sovradosaggio iniziale della concentrazione plasmatica post-bolo e quindi i possibili effetti emodinamici avversi, come l'ipotensione transitoria<sup>32</sup>.
- Quando l'anestesia generale è mantenuta da un'infusione di propofol nel cane o nel gatto, è raccomandato l'uso della *Target Controlled Infusion* (TCI). Qualora non si avesse un sistema TCI stabile, la pratica della "TCI manuale" può fornire una stima della concentrazio-

**I farmaci utilizzati in TIVA non possono contenere conservanti che avrebbero effetti negativi sul paziente a causa delle prolungate infusioni e, quindi, sono sensibili a contaminazioni di vario genere. Il propofol, in particolare, contiene sostanze che supportano la crescita batterica.**

ne plasmatica utile alla gestione dell'anestesia. Si parla di "TCI manuale" quando il *rate* infusionale impostato su una pompa è riportato rapidamente in un programma di TCI nel quale sia stato adottato il modello TCI adatto per il soggetto in anestesia, così da avere un'idea della concentrazione plasmatica che si sta producendo.

L'utilizzo di sistemi TCI si è dimostrato vantaggioso in quanto, dopo le prime fasi di riempimento del compartimento centrale e di quello periferico rapido, la velocità d'infusione progressivamente diminuisce. Questo fa sì che l'anestesista debba intervenire un numero minore di volte e che la quantità di farmaco sia superiore all'infusione manuale ma senza causare altre differenze statisticamente rilevanti<sup>33</sup>.

Per questo motivo è meglio utilizzare il sistema TCI ricordando che l'utilizzo di questi modelli di predizione della concentrazione sistemica sono poco precisi se si

usano in pazienti e condizioni cliniche differenti da quelle di validazione del sistema stesso (Tabella 3). È da ricordare che soggetti di piccola taglia (<6-7 kg), quelli giovani (età < all'anno), coloro che sono molto agitati all'induzione e quelli che abbiano patologie che alterino il profilo PK/PD del farmaco non solo rendono l'uso di sistemi TCI pressoché inutile, ma anche rendono più difficile la gestione della TIVA senza un'esperienza adeguata. In particolare, soggetti di piccola taglia (peso corporeo <8Kg) hanno bisogno di dosi elevate di farmaco per chilogrammo, se comparate a soggetti con le stesse caratteristiche ma con peso più elevato. Come ben descritto altrove, anche parametri di PK/PD seguono una scala allometrica che prevede valori proporzionalmente più grandi in soggetti di taglia più piccola<sup>25</sup>. La giovane età è un'altra covariabile distributiva che modifica la dose per l'unità di peso del paziente, determinando un notevole incremento per l'induzione dell'anestesia e

**Tabella 3 - Studi sulla concentrazione plasmatica (Cp) di propofol e fentanyl in induzione e mantenimento nel cane e nel gatto.**

Farmaco	Fonte	Popolazione	Premedicazione	Cp induzione (mcg/ml)	Cp mantenimento (mcg/ml)	Velocità massima (ml/h)	Note
Propofol	Beths, 2001 <sup>46</sup>	16 cani (procedure dentarie)	ACP 30-50 mcg/kg + MET 0,1 mg/kg o PET 2 mg/kg IM	3	2-7	1200	Aumenti di 0,5 mcg/ml mai associati ad apnea; mantenere target < 6 mcg/ml per respiro spontaneo
Propofol	Bras, 2009 <sup>47</sup>	28 cani (sperimentale)	ACP 30 mcg/kg + MOR 0,5 mg/kg IM	3-9	3	200	Ke0 = effect site concentration = 0,7230/min
Propofol	Cattai, 2019 <sup>48</sup>	40 cani (risonanze magnetiche)	ACP 30-50 mcg/kg + MET 0,1-0,2 mg/kg IM vs DEX 3-5 mcg/kg + BUT 0,2-0,3 mg/kg IM	4-6,5 (secondo il livello di sedazione)	3-6,5	250 (peso < 10 kg); 350 (10-15 kg); 500 (> 15 kg)	Covarianti con significativo effetto farmacocinetico: peso, età correlata alla taglia, premedicazione e sesso
Propofol	Cattai, 2016 <sup>11</sup>	22 gatti (sterilizzazioni)	MET 0,3 mg/kg + MED 10 mcg/kg + KET 2 mg/kg IM	2, con aumenti di ogni 3 min fino all'intubazione	Cp raggiunta all'intubazione, con aumenti/diminuzioni di 0,5	300	Tempo medio di estubazione: 8,04 min. per durata di anestesia di circa 90 min.; no apnea; no ipotensione
Fentanyl	Cattai, 2023 <sup>49</sup>	20 cani (risonanze magnetiche)	10 cani: MET 0,1 mg/kg + ACP 50 mcg/kg IM 10 cani: MET 0,1 mg/kg IM	NA	Fino a 5,4 ng/ml	60 (peso < 10 kg); 120 (10-20 kg); 180 (> 20 kg)	Covarianti con significativo effetto farmacocinetico: peso e sesso

il suo mantenimento. L'anestesista dovrà tenere in considerazione questi limiti prima di fare scelte cliniche. I **farmaci di blocco neuromuscolare** dovrebbero essere utilizzati solo per risolvere problemi di scarso miorelaxamento non altrimenti risolvibili. È quindi sconsigliato l'uso dei suddetti farmaci in infusione continua o su base regolare.

I sistemi di monitoraggio della profondità dell'anestesia messi a punto per l'uomo non sono altrettanto efficaci nel cane<sup>34</sup>. Questo fa sì che per valutarla durante una TIVA sia necessario utilizzare i segni clinici. Per l'anestesia sostenuta da propofol, il riflesso palpebrale e la posizione dell'occhio sembrano dei segni piuttosto affidabili<sup>35</sup>; al contrario, la pressione arteriosa non sembra essere ben correlata con la concentrazione plasmatica di propofol, grazie alla frequenza cardiaca che aumenta compensando il ridotto ritorno e la contrattilità<sup>36</sup>. In questo contesto, l'utilizzo dei bloccanti neuromuscolari può impedire un riscontro corretto del livello dell'anestesia, che potrebbe impattare soprattutto sui tempi di risveglio. È, quindi, consigliabile un utilizzo episodico ed in bolo di questi farmaci.

**Il veterinario che esegue una TIVA dovrebbe essere cosciente del grado di miorelaxamento indotto dagli anestetici iniettabili. Tale effetto è tipicamente ridotto rispetto a quello dato dagli anestetici gassosi. Questo limite può determinare un'errata valutazione del grado di miorelaxamento del paziente, dovuto anche alla possibile comparsa di mioclonie più riportate con l'uso del propofol.**

## INDICAZIONI VARIE

All'interno della struttura, è preferibile avere solo una concentrazione di propofol e diluire i vari farmaci in un unico standard di concentrazione.

È raccomandabile l'utilizzo di un connettore Luer-lock a ciascuna estremità del set d'infusione attraverso il quale viene erogata la TIVA, di una valvola antisifone sulla/e linea/e di erogazione del farmaco e di valvole anti-reflusso. Il farmaco e le linee infusionali dovrebbero unirsi il più vicino possibile al paziente, per ridurre al minimo lo spazio morto. L'uso di set di somministrazione specificamente progettati per TIVA è consigliato.

Le pompe d'infusione devono essere programmate solo dopo che la siringa contenente il farmaco da infondere è stata posta nella pompa.

Si raccomanda, per la somministrazione esclusiva dell'ipnotico, l'inserimento di un catetere venoso dedicato e di diametro opportuno e, per quando possibile, tale accesso venoso dovrebbe essere visibile durante l'anestesia. La linea infusionale andrà controllata prima e dopo essere stata collegata al paziente per assicurarsi che sia per-

via, priva di aria, montata correttamente e che eventuali rubinetti si trovino in posizione corretta. L'accesso venoso dovrà essere posizionato da poco, privo di visibili flebite, di diametro sufficientemente ampio per il peso del paziente, ben visibile e saldamente fissato alla cute. Gli anestesisti dovrebbero avere familiarità con il miorelaxamento indotto dagli anestetici iniettabili, che in alcuni soggetti può essere scarso anche ad una profondità d'anestesia adeguata al protocollo e alla procedura in corso. Per quanto riguarda il propofol, rimane ancora da determinare il meccanismo coinvolto nel miorelaxamento. È stato dimostrato nell'uomo che, a concentrazioni plasmatiche normalmente utilizzate clinicamente, il propofol ha un effetto limitato nell'inibizione dell'eccitabilità dei motoneuroni alfa spinali<sup>37</sup>. Tuttavia, si ritiene che questo effetto sia una componente importante dell'immobilità conseguente all'anestesia ed è marcato quando vengono utilizzati anestetici inalatori. L'eccitabilità dei motoneuroni alfa spinali è inibita solo da dosaggi di propofol che superano di gran lunga il range clinico comune<sup>38</sup>. Molte segnalazioni di mioclonie da anestesia con propofol sono presenti in letteratura sia nell'uomo che nel cane<sup>39,40,41</sup>. È bene ricordare che ci sono almeno due tipologie di attività muscolare involontaria durante una TIVA con propofol. La più comune è quella dovuta a superficializzazione dell'anestesia: è riconoscibile per il fatto che è responsiva ad un bolo supplementare d'ipnotico e ha, quindi, carattere transitorio e trattabile. Il secondo tipo considera l'attività muscolare involontaria che non risponde ad ulteriori somministrazioni dell'ipnotico e si può presentare con mioclonie generalizzate ad eziologia incerta<sup>42</sup>. Data la mancanza di attività corticale, durante questi fenomeni, alcuni autori hanno ipotizzato un'origine subcorticale, utilizzando la definizione generica di "seizure-like activity"<sup>43,44</sup>. Un'ipotesi sull'origine di queste manifestazioni chiama in causa l'azione antagonista del propofol verso i recettori della glicina, un neurotrasmettitore che ha importanti funzioni inibitorie e particolarmente concentrato nel troncoencefalo e midollo spinale, dove svolge un'importante funzione di regolazione dei motoneuroni. A questo si deve aggiungere lo scarso effetto d'inibizione dell'eccitabilità dei motoneuroni spinali alfa, almeno alle concentrazioni plasmatiche comunemente utilizzate in clinica. Cattai *et al.*<sup>45</sup> riportano alcuni casi di mioclonia nel cane. In questo report sette su otto casi non avevano ricevuto alcuna premedicazione, uno aveva ricevuto solo 0,1 mgKg<sup>-1</sup> di metadone. Di nuovo, sette su otto avevano ricevuto una coinduzione con fentanyl e tutti avevano manifestato l'episodio mioclonico entro i primi venti minuti dall'induzione. Da queste poche considerazioni potremmo supporre che, qualora l'anestesia sia mantenuta quasi esclusivamente con il propofol o tramite associazioni di quest'ultimo con oppioidi, il rischio di mio-



clonie potrebbe aumentare.

## RACCOMANDAZIONI E AZIONI DA INTRAPRENDERE A LIVELLO DELLA COMUNITÀ SCIENTIFICA

L'unico oppioide a breve durata d'azione autorizzato nel cane è il fentanyl che ha caratteristiche farmacocinetiche non ideali quando utilizzato in TIVA con un ipnotico. Tuttavia, il remifentanyl cloridrato, farmaco per uso umano, ha caratteristiche che lo rendono un farmaco ideale per l'infusione prolungata in TIVA. La comunità scientifica anestesilogica veterinaria dovrebbe indurre le autorità sanitarie europee ad autorizzare esplicitamente l'utilizzo del remifentanyl.

La comunità scientifica dovrebbe impegnarsi per indirizzare la ricerca verso la creazione di un sistema di monitoraggio della profondità dell'anestesia (ipnosi + controllo dello stimolo chirurgico) negli animali.

## GLOSSARIO

**Cleareance:** descrive l'eliminazione irreversibile di un farmaco dal circolo nell'unità di tempo, ed è espressa come il volume di sangue liberato completamente dal suddetto farmaco.

**Covariabili distributive:** sono delle caratteristiche del paziente, come peso, età, sesso ecc... che influenzano vari aspetti della farmacocinetica di un paziente, in particolare la distribuzione del farmaco dal compartimento centrale a quelli periferici.

**Emivita:** il tempo necessario affinché la concentrazione plasmatica iniziale sia dimezzata.

**Emivita contesto sensibile:** il tempo necessario affinché la concentrazione plasmatica iniziale si dimezzi dopo che il paziente sia stato sottoposto ad un'infusione che abbia determinato un certo accumulo di farmaco nei compartimenti periferici.

**PK - Farmacocinetica:** spesso è descritta semplicemente come cosa l'organismo fa al farmaco.

**PD - Farmacodinamica:** spesso è descritta come cosa il farmaco fa all'organismo.

**Target Controlled Infusion (TCI):** è una tecnica di somministrazione di farmaci anestetici iniettabili computerizzata che ha lo scopo di generare una concentrazione plasmatica target.

**Volume di distribuzione:** è il volume teorico di liquido nel quale dovrebbe essere diluito il farmaco somministrato per produrre la concentrazione plasmatica misurata.

### PUNTI CHIAVE

- In Medicina Veterinaria, la *Total Intravenous Anaesthesia* (TIVA) dovrebbe essere considerata una tecnica importante tanto quanto l'anestesia gassosa.
- Chi utilizza TIVA dovrebbe conoscere: come il farmaco raggiunge e mantiene la concentrazione plasmatica e cerebrale; i fattori determinanti la concentrazione target e come regolarla in base alla risposta del paziente; gli aspetti pratici di somministrazione ed il monitoraggio clinico.
- La gestione della TIVA dovrebbe essere ispirata al principio di semplicità e al razionale utilizzo di tecniche e farmaci. Il protocollo deve soddisfare le esigenze di ipnosi, controllo dello stimolo chirurgico e miorelassamento, per minimizzare il numero di farmaci impiegati.
- Il propofol, considerando i modelli TCI (*Target Controlled Infusion*) pubblicati e la vasta letteratura, dovrebbe essere la molecola da preferire in un protocollo TIVA-TCI negli animali d'affezione, in assenza di controindicazioni specifiche.
- La comunità scientifica dovrebbe impegnarsi non solo nella creazione di un sistema di monitoraggio della profondità dell'anestesia per gli animali d'affezione, ma anche nel processo di autorizzazione dell'utilizzo veterinario del remifentanyl.

## How can I improve the effectiveness and safety of my injectable anesthesia?

### Summary

*General anaesthesia induced and maintained exclusively with injectable drugs (Total Intravenous Anaesthesia - TIVA) is not an ancillary technique to gaseous anaesthesia. If it is true that TIVA is often a valid alternative to gaseous anaesthesia, the latter, in many clinical situations, is not a valid alternative to TIVA. This non-reciprocity lies in the profound pharmacological differences starting from the mechanism of action, between injectable and gaseous anaesthetics and in the simplicity of intravenous administration compared to the trans-pulmonary one. A veterinarian dedicated to anaesthesia should have a good competence in TIVA having a robust theoretical knowledge with a solid practical knowledge of the «how to do». This last part is the objective of this article which aims to offer the reader a collection of practical suggestions and warnings in the execution of TIVA which are too often left out by the authors in favour of the strictly pharmacological part.*

## BIBLIOGRAFIA

- Novello L, Carobbi B. Survey of the current use of pharmacokinetic model-driven drug delivery in small animal anaesthesia and analgesia in Italy. *Veterinary Record* 167:784-788, 2010.
- Bustamante R, Ortiz-Díez G, Canfrán S, *et al.* Attitudes of Spanish-speaking veterinarians interested in anaesthesia towards use of total intravenous anaesthesia in dogs: a survey study. *Veterinary Anaesthesia Analgesia* 48:422-431, 2021.
- Sarotti D, Rabozzi R, Franci P. Impact evaluation of two different general anesthesia protocols (TIVA with propofol vs isoflurane) on the total number of interventions to treat cardiovascular depression or arousal/movement episodes in dogs undergoing orthopedic surgery receiving an intrathecal anesthesia. *Journal Veterinary Medicine Science* 78:1549-1555, 2016.
- Miller D, Lewis SR, Pritchard MW *et al.* Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Systematic Review* doi: 10.1002/14651858.CD012317.pub2, 2018.
- Qiu Q, Choi SW, Wong SSC, *et al.* Effects of intra-operative maintenance of general anaesthesia with propofol on postoperative pain outcomes - a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 71:1222-33, 2016.
- Egan T, Lemmens H, Fiset P, *et al.* The pharmacokinetics of the new short acting opioid remifentanyl (GI97084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 79: 881-892, 1993.
- Akashi N, Murahata Y, Kishida H, *et al.* Effects of constant rate infusions of dexmedetomidine, remifentanyl and their combination on minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia Analgesia* 47:490-498, 2020.
- Martijn JM, Olofsen E, Engbers HM, *et al.* Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative remifentanyl-propofol interactions. *Anesthesiology* 99:347-359, 2003.
- Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 14:261-269, 2000.
- Aarnes TK, Dent BT, Lakritz J, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intramuscular dexmedetomidine in dogs. *American Journal Veterinary Research* 7:84, 2023.
- Cattai A, Pilla T, Cagnardi P, *et al.* Evaluation and optimisation of propofol pharmacokinetic parameters in cats for target-controlled infusion. *Veterinary Records*. 178:503, 2016.
- Jayasekera PSA, Kai A, Lawrence CM. Preoperative hypertension increases intraoperative bleeding in patients undergoing Mohs micrographic surgery. *Journal American Academy Dermatology* 80:562-564, 2019.
- Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *British Journal Surgery* 85:1058-1060, 1998.
- Mannarino R, Luna SP, Monteiro ER, *et al.* Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. *Veterinary Anaesthesia Analgesia* 39:160-173, 2012.
- Inomata S, Nagashima A, Osaka Y, *et al.* Propofol inhibits lidocaine metabolism in human and rat liver microsomes. *Journal Anesthesia* 17:246-250, 2003.
- Kennedy MJ, Smith LJ. A comparison of cardiopulmonary function, recovery quality, and total dosages required for induction and total intravenous anesthesia with propofol versus a propofol-ketamine combination in healthy Beagle dogs. *Veterinary Anaesthesia Analgesia* 42:350-359, 2015.
- Sarturi VZ, Teixeira LG, Coradini GP, *et al.* Total Intravenous Anesthesia With Propofol Associated or Not With Remifentanyl, Ketamine, or S-Ketamine for Laparoscopic Ovariectomy in Female Dogs. *Topics Companion Animal Medicine* 45:100575, 2021.
- Lopes PC, Nunes N, Paula DP, *et al.* Bispectral index in dogs at three intravenous infusion rates of propofol. *Veterinary Anaesthesia Analgesia* 35:228-231, 2008.
- Zorrilla-Vaca A, Arevalo JJ, Escandón-Vargas K, *et al.* Infectious Disease Risk Associated with Contaminated Propofol Anesthesia, 1989-2014. *Emergency Infectious Diseases* 22: 981-992, 2016.
- Ochoa-Hein E, Huertas-Jiménez MA, Ponce-de-León A, *et al.* Sepsis outbreak associated with use of contaminated propofol in an outpatient procedure clinic. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica (Engl Ed)* 39:304-305, 2021.
- Zorrilla-Vaca A, Escandón-Vargas K, Brand-Giraldo V, *et al.* Bacterial contamination of propofol vials used in operating rooms of a third-level hospital. *American Journal Infection Control* 44:1-3, 2016.
- Franci P, Dotto G, Cattai A, *et al.* Lethal septic shock after dental scaling in a healthy dog due to *Ochrobactrum anthropi*-contaminated propofol. *Journal Small Animal Practice* 56:345-7, 2015.
- Jarvis WR, Highsmith AK. Bacterial growth and endotoxin production in lipid emulsion. *Journal Clinical Microbiology*. 19:17-20, 1984.
- Kettaneh A, Weill FX, Poilane I, *et al.* Septic shock caused by *Ochrobactrum anthropi* in an otherwise healthy host. *Journal Clinical Microbiology* 41:1339-4, 2003.
- Crowther J. Growth of microorganisms in propofol, thiopental, and a 1:1 mixture of propofol and thiopental. *Anesthesia & Analgesia* 82:475-478, 1996.
- Franci P, Rabozzi R, Dravelli G, *et al.* Lettera all'editore. *Veterinaria*, 2015.
- Teyssier C, Marchandin H, Jean-Pierre H, *et al.* Molecular and phenotypic features for identification of the opportunistic pathogens *Ochrobactrum* spp. *Journal Medicine Microbiology* 54:945-953, 2005.
- Ozdemir D, Soyapaci Z, Sahin I, *et al.* *Ochrobactrum anthropi* endocarditis and septic shock in a patient with no prosthetic valve or rheumatic heart disease: case report and review of the literature. *Japanese Journal Infectious Diseases* 59:264-265, 2006.
- Naik C, Kulkarni H, Darabi A, *et al.* *Ochrobactrum anthropi*: a rare cause of pneumonia. *Journal Infection Chemotherapy* 19:162-165, 2013.
- Kerz T, Hennes HJ, Feve A *et al.* Effects of propofol on H-reflex in humans. *Anesthesiology* 94, 32-37, 2001.
- Dravelli G, Rabozzi R. Valutazione prospettica dell'induzione dell'anestesia generale con somministrazione ad infusione lenta di propofol nel cane: effetti emodinamici e qualità d'induzione. 65° Congresso Internazionale SCIVAC, Rimini, Italia 2010.
- Cattai A, Rabozzi R, Ferasin H, *et al.* Haemodynamic changes during propofol induction in dogs: new findings and approach of monitoring. *BMC Veterinary Research* 14:282, 2018.
- Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *British Journal Anaesthesia* 120:942-959, 2018.
- Ribeiro LM, Ferreira DA, Brás S, *et al.* Correlation between clinical signs of depth of anaesthesia and cerebral state index responses in dogs during induction of anaesthesia with propofol. *Research Veterinary Science* 87:287-291, 2009.
- Pagel PS, Warltier DC. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 78:100-108, 1993.
- Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Cochrane Target-controlled infusion versus manually controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Database Systematic Review* 16:3, 2008.
- Kiyama S, Yoshikawa T. Persistent intraoperative myoclonus during propofol-fentanyl anaesthesia. *Canadian Journal Anaesthesia* 45:283-284, 1998.
- Naik C, Kulkarni H, Darabi A, *et al.* *Ochrobactrum anthropi*: a rare cause of pneumonia. *Journal Infection Chemotherapy* 19:162-165, 2013.
- Kiyama S, Yoshikawa T. Persistent intraoperative myoclonus during propofol-fentanyl anaesthesia. *Canadian Journal Anaesthesia* 45:283-284, 1998.
- Dearlove JC, Dearlove OR. Cortical reflex myoclonus after propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 57:834-835, 2002.
- Tam MK, Irwin MG, Tse ML, *et al.* Prolonged myoclonus after a sin-

- gle bolus dose of propofol. *Anaesthesia* 64:1254-1257, 2009.
42. San-juan D, Chiappa KH, Cole AJ. Propofol and the electroencephalogram. *Clinical Neurophysiology* 121:998-1006, 2010.
  43. Borgeat A, Dessibourg C, Popovic V, *et al.* Propofol and spontaneous movements: an EEG study. *Anesthesiology* 74:24-27, 1991.
  44. Reddy RV, Moorthy SS, Dierdorf SF, *et al.* Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital, and propofol. *Anesthesia Analgesia* 77:1008-10011, 1993.
  45. Cattai A, Rabozzi R, Natale V, *et al.* The incidence of spontaneous movements (myoclonus) in dogs undergoing total intravenous anaesthesia with propofol. *Veterinary Anaesthesia Analgesia* 42:93-98, 2015.
  46. Beths T, Glen JB, Reid J, *et al.* Evaluation and optimisation of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anaesthetic technique during dental surgery. *Veterinary Record* 148:198-203, 2001.
  47. Brás S, Bressan N, Ribeiro L, *et al.* A step towards effect-site target-controlled infusion with propofol in dogs: a  $k(e_0)$  for propofol. *Journal Veterinary Pharmacology Therapy* 32:182-188, 2009.
  48. Cattai A, Bizzotto R, Cagnardi P, Di Cesare F, Franci P. A pharmacokinetic model optimized by covariates for propofol target-controlled infusion in dogs. *Veterinary Anaesthesia Analgesia* 46:568-578, 2019.
  49. Cattai A, Merlanti R, Bizzotto R, *et al.* Development and optimization of a fentanyl pharmacokinetic model for target-controlled infusion in anesthetized dogs. *Veterinary Anaesthesia Analgesia* 50:31-40, 2023.

## COMPRAVENDITA DI ATTREZZATURE PROFESSIONALI VETERINARIE

**VET-EXCHANGE** è il servizio telematico, libero e gratuito riservato ai soli medici veterinari. Questo servizio ha l'unico scopo di consentire un più facile contatto tra soggetti interessati alla compravendita di attrezzature professionali veterinarie. **Non è consentito l'accesso alle aziende del settore.**

Il portale registra più di 20.000 visite mensili, con una media di 200 annunci al mese.

Per inserire la propria offerta o richiesta è necessaria la registrazione al servizio tramite un modulo on-line. Al ter-

mine della registrazione il sistema fornirà all'utente un codice che, insieme alla password, consentirà di accedere all'area riservata per modificare/integrare/cancellare la propria scheda prodotti e la scheda dati personale. Le inserzioni permangono in rete per 90 giorni; alla scadenza di questo periodo vengono rimosse automaticamente.

Registrazione e condizioni d'uso dettagliate al sito:

**<http://www.vetexchange.it/>**



**VET-EXCHANGE**

IL MERCATO ITALIANO DELLE ATTREZZATURE PROFESSIONALI VETERINARIE  
Servizio on-line dell'A.N.M.V.I.