

Protocollo anestesilogico nelle procedure di *irreversible electroporation* (IRE) epatica eco-guidata

Massimiliano Barberio¹, Gianfranco Viola¹, Nunzia Farella², Vincenzo De Falco², Fiorentino Fraganza¹

¹ Unità Operativa Complessa di Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, A.O. Dei Colli di Napoli, P.O. "D. Cotugno", Napoli

² U.O.C. - IX Divisione Eco-Interventistica, A.O. Dei Colli di Napoli, P.O. "D. Cotugno", Napoli

Introduzione

La *irreversible electroporation* (IRE) è una nuova tecnica non termica per il trattamento eco-guidato dei tumori del fegato non resecabili e non suscettibili di termoablazione a radio-frequenza (RFA, *radiofrequency thermoablation*) o a micro-onde (MW, *microwaves*); queste tecniche termiche non inducono una necrosi selettiva del tessuto patologico in quanto il calore necrotizza anche il tessuto non patologico circostante la lesione da trattare, come vasi sanguigni e strutture biliari. L'IRE utilizza campi elettrici per indurre alterazioni della permeabilità di membrana delle cellule bersaglio e la sua caratteristica fondamentale è che le strutture vascolari e biliari non vengono danneggiate. Gli impulsi vengono sincronizzati con l'ECG ed erogati nella fase refrattaria, avendo quindi frequenza variabile.

La tecnica si è dimostrata sicura, con complicanze sovrapponibili a quelle delle tecniche ablative mediante RFA o MW^(1,2). La procedura non può essere eseguita in pazienti con aritmie e nei pazienti portatori di *pacemaker* e non è utilizzabile per l'ablazione dei tumori posti in prossimità di dispositivi elettronici impiantati o costituiti da parti metalliche⁽³⁾.

L'IRE deve essere effettuata in anestesia generale e con l'uso di farmaci che inducano un blocco neuro-muscolare per prevenire gli spasmi causati dal-

la corrente elettrica, deve essere di breve durata e deve essere reversibile in breve tempo.

Abbiamo investigato circa le caratteristiche dei curari a nostra disposizione scegliendo come molecola il bromuro di rocuronio per le sue caratteristiche di rapido *onset* ed *offset* e buona maneggevolezza, nonché minimi effetti collaterali⁽⁴⁾.

Il rocuronio è un miorellassante non depolarizzante aminosteroidico; la sua potenza miorellassante è 6-8 volte minore di quella del suo predecessore, il vecuronio, rendendolo così altamente maneggevole e l'effetto si instaura rapidamente e con durata paragonabile. Come tutti i miorellassanti non depolarizzanti, compete con l'acetilcolina per la subunità α del recettore colinergico occupando i siti di legame dell'acetilcolina; basta una sola molecola per impedire l'apertura del canale-recettore. Si tratta di un blocco competitivo che presenta un ampio margine di sicurezza: più del 75% dei recettori devono essere bloccati per diminuire significativamente la contrazione muscolare. L' ED95 ammonta circa a 0,3 mg/kg, la dose per l'intubazione è pari a due volte l'ED95, quindi 0,6 mg/kg fino a 0,9 mg/kg, la sua latenza di azione è circa 1,2 minuti a seconda della sua dose di carico. Per dosi elevate, come quelle utilizzate per l'intubazione in sequenza rapida al dosaggio di 1,2 mg/kg, la durata del rocuronio si prolunga fino a 45 min. La caduta della concentrazione plasmatica si basa principalmente sulla redistribuzione della sostanza, essendo tra i meno liposolubili della sua categoria, ha un volume di distribuzione più piccolo. Viene eliminato per l'80% per via epatobiliare e per il 10-20% per via renale non formando metaboliti attivi. La paralisi non investe in ugual misura e contemporaneamente tutti i muscoli; dapprima vengono bloccati i muscoli piccoli e veloci, come quelli laringei e della mandibola, in seguito i muscoli delle grandi estremità, ultimo tra tutti l'adduttore del pollice, utilizzato per il monitoraggio della miorellassazione TOF (*train of four*)⁽⁴⁾.

L'estrema maneggevolezza viene assicurata dal suo antidoto, il sugammadex, che appartiene alla classe delle ciclodestrine; queste molecole di zucchero ad anello, idrofile, possono captare molecole nel loro spazio interno idrofobo ed in questo modo possono inattivarle. Con il sugammadex

si può completamente inattivare l'effetto del miorilassante del rocuronio. Questa molecola non agisce al livello della placca terminale motoria ma, al contrario, nel plasma ove le molecole di rocuronio vengono inglobate nel sugammadex, cosicché la concentrazione plasmatica libera crolla rapidamente e, a causa dell'elevato gradiente di concentrazione, altro rocuronio raggiunge il letto vascolare dalla placca muscolare. A differenza della neostigmina, non produce effetti collaterali, sia cardiovascolari che polmonari e gastrointestinali. Viene eliminato per via renale senza formazione di metaboliti epatici. L'emivita di eliminazione ammonta a circa 100 minuti. La *clearance* plasmatica è 3 volte inferiore rispetto a quella del rocuronio. L'effetto del rocuronio può essere antagonizzato in qualsiasi momento entro 2 minuti dalla somministrazione di sugammadex^(5,6). Il dosaggio di sugammadex varia in base al dosaggio di rocuronio somministrato e al TOF. La dose minima è di 2 mg/kg quando si ha una risposta T2 fino al raggiungimento di TOF 0,9 che sopraggiungerà dopo 2 minuti. Quando si è ripristinato il respiro spontaneo ad una PTC di 1-2, occorre somministrare 4 mg/kg, in questo caso si raggiungerà TOF 0,9 dopo 1,3 minuti^(4,7). La dose massima di 16 mg/kg va riservata per neutralizzare immediatamente il blocco da rocuronio, in caso di ventilazione o intubazione difficile, il raggiungimento di TOF 0,9 si avrà dopo 0,5 minuti^(3,7).

La quasi totalità dei pazienti candidati alla procedura IRE presenta un'insufficienza epatica di grado moderato/severo, con valori di colinesterasi plasmatiche notevolmente ridotti; pertanto un curaro come il rocuronio, che presenta la possibilità di essere chelato ed eliminato a livello renale, si è dimostrato essere quello più utile ai pazienti sottoposti a tale procedura.

Protocollo anestesiológico

Corretta valutazione del paziente da candidare alla procedura, frutto di una *stewardship* tra specialista interventista ed anestesista che attraverso l'accurata consulenza anestesiológica (anamnesi rivolta soprattutto a ricostruire eventuali complicanze anestesiológicas/chirurgiche e diatesi allergiche, valutazione di esami ematochimici e strumentali, indici di IOT, richiesta di consulenze cardiologiche e di altre branche, individuazione della classe di

rischio ASA/NYHA (*American Society of Anesthesiologists/New York Heart Association*) prepara il paziente candidato alla procedura eco-interventistica.

Gestione perioperatoria

Nella *recovery room*, posizionamento di due accessi venosi (agocannula G18 e G22) dedicati, il primo per le infusioni ed i farmaci dell'induzione, il secondo per l'infusione di remifentanil; somministrazione di antibiotico entro 1 ora dall'inizio della procedura, cefalosporina di III generazione se paziente con anamnesi negativa per diatesi allergica, in caso contrario claritromicina o vancomicina, dosaggio su peso corporeo ideale (IBW, *ideal body weight*) e *clearance* della creatinina.

Gestione anestesilogica

La tecnica anestesilogica adottata per questa tipologia di pazienti è quella bilanciata, IOT o LMA/VAM, modalità IPPV (*intermittent positive pressure ventilation*) (Tidal_v 6/8 ml), realizzata mediante infusione di fentanil (2-5 µ/kg), propofol (1,5-2 mg/kg), rocuronio (0,6 mg/kg, dosaggio per la sola IOT) con valori di BIS (*bispectral index*), compresi tra 40-60. Il mantenimento del piano di anestesia avviene attraverso la somministrazione di una miscela O₂/aria medica (40% / 60%)/sevoflurano (1,0%) con remifentanil a mezzo TCI - *target controlled infusion* - (secondo modello Minto *range* 2-6 mcg/ml), per interventi di durata superiore ai 60 minuti. La fase del risveglio comprende la sospensione di sevoflurano e remifentanil, la valutazione del recupero del blocco neuromuscolare dopo somministrazione di sugammadex (2 mg/kg) confermata da valori TOF₁ ≥ 1, a conferma del completo reverse del blocco neuromuscolare.

Monitoraggio

Standard per anestesia (ECG, FC, SpO₂, NIBP, EtCO₂), associato a monitoraggio della profondità dell'anestesia mediante BIS, grado di miolorizzazione (TOF), per i pazienti emodinamicamente instabili monitoraggio non-invasivo mediante sistema tipo EV 1000.

Gestione post-operatoria

In *recovery room*, monitoraggio ventilazione (spontanea, assistita, controllata), parametri vitali (Fr, SpO₂, FC, NIBP), diuresi, valutazione analgesia (score 1-10), *Bromage score* (nausea, vomito, brivido), *Aldrete score*.

Conclusioni

L'utilizzo del sugammadex ha dimostrato di garantire sicurezza e rapidità nei tempi di recupero anestesilogici, migliorando notevolmente l'*outcome* del paziente epatopatico candidato a procedura eco-interventistica di IRE.

Bibliografia

- 1 Bhutiani N, Philips P, Scoggins CR, et al. Evaluation of tolerability and efficacy of irreversible electroporation (IRE) in treatment of Child-Pugh B (7/8) hepatocellular carcinoma (HCC). *HPB (Oxford)*. 2016;18(7):593-9.
- 2 Tameez Ud Din A, Tameez-Ud-Din A, Chaudhary FMD, et al. Irreversible electroporation for liver tumors: a review of literature. *Cureus*. 2019;11(6):e4994.
- 3 Narayanan G. Irreversible electroporation. *Semin Intervent Radiol*. 2015;32(4):349-55.
- 4 Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, et al. *Manuale di anestesia clinica*, 6a edizione. Antonio Delfino Editore, 2010.
- 5 Brunton LL, Hilal-Dandan R. Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia*. Il manuale. Zanichelli, 2015.
- 6 Carron M, Zarantonello F, Tellaroli P, Ori C. Efficacy and safety of sugammadex compared to neostigmine for reversal of neuromuscular blockade: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2016;35:1-12.
- 7 Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2010;111:120-8.