



UNIVERSITÀ DI PISA

Scuola di specializzazione in Anestesia, Rianimazione e
Terapia Intensiva

Tesi di specializzazione

**“ Alla ricerca di un target per la somministrazione di
oppioide in anestesia generale”**

Candidata:
Dott.ssa Virginia Aguzzi

Relatori:
Dott. Massimo Dorigo
Prof. Francesco Giunta

Indice:

1. Introduzione

- 1.1. Principi di fisiologia alla base dell'indice ANI p.3
- 1.2. Principi di funzionamento del monitor PhysioDoloris p.5
- 1.3. Interpretazione dell'indice ANI p.7
- 1.4. Limiti di utilizzo ed esempi di interazione p.8

2. Materiali e metodi p.11

3. Risultati p.13

4. Discussione p.16

5. Bibliografia p.18

1. Introduzione

1.1 Principi di fisiologia alla base dell'indice ANI

L'Analgesia Nociception Index (ANI) è un indice di recente sviluppo per il monitoraggio del dolore del paziente che analizza, attraverso il tracciato elettrocardiografico, la varianza dell'intervallo RR (Heart Rate Variability, HRV).

Questo dato, come mostrato in vari studi, riflette l'influenza del sistema nervoso autonomo sul nodo del seno. (1, 2). Il sistema di monitoraggio ANI elabora un indice numerico da 0 a 100, che sarà tanto più basso quanto maggiore è il dolore del paziente.

Ogni ciclo respiratorio è associato ad un fisiologico lieve aumento della frequenza cardiaca durante l'inspirazione (con relativa riduzione dell'intervallo RR), e ad una riduzione durante l'espiazione (con aumento dell'intervallo RR).

Questo pattern respiratorio è dovuto al prevalente tono parasimpatico, che abbiamo in un paziente senza dolore. Durante l'inspirazione si ha lo stiramento dei recettori alveolari, che provocano un riflesso vagale il quale esita in una riduzione della frequenza cardiaca nella successiva fase del ciclo respiratorio, cioè quella espiratoria. Ciò si rifletterà in un basso indice ANI.

Un paziente che sperimenta uno stimolo dolorifico avrà un aumento del tono simpatico. Questo risulterà in una importante riduzione del tono parasimpatico. La potenza del fisiologico riflesso parasimpatico durante il ciclo respiratorio si attenuerà moltissimo, lasciando pressoché invariata la frequenza cardiaca e la HRV in fase inspiratoria ed espiratoria. In questo caso invece avremo un basso indice ANI. (3)

ANI quindi si basa sull'analisi della Heart Rate Variability (HRV) che è un

modo per valutare l'effetto dell'Aritmia Sinusale Respiratoria (Respiratory Sinus Arrhythmia, RSA) sulla frequenza cardiaca attraverso il loop del riflesso parasimpatico (figura 1).

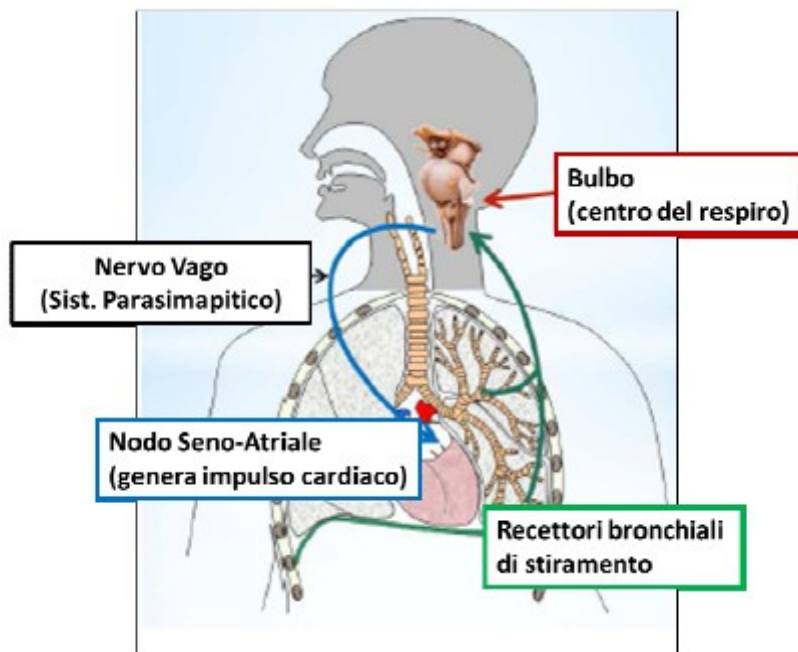


Figura 1 : rappresentazione schematica del loop del riflesso parasimpatico : dal rilassamento dei bronchi fino al nodo vagale (tronco encefalico) e fino al nodo senoatriale

La tecnologia alla base di ANI si basa sulla rilevazione e sulla quantificazione dell'aritmia sinusale respiratoria (espressione del tono parasimpatico dell'organismo) che viene espressa numericamente. La possibilità di avere un indice oggettivo dell'entità del bilancio tra tono simpatico e parasimpatico del paziente che sta sperimentando uno stimolo dolorifico, lo rende un possibile interessante strumento per dosare la quantità di oppioidi somministrata intraoperatoriamente, con lo scopo di evitare sotto o sovradosaggio e relative conseguenze.

1.2 Principi di funzionamento del monitor PhysioDoloris

Come già accennato l'indice ANI viene elaborato a partire dall'analisi del tracciato elettrocardiografico, rivelandosi così uno strumento non invasivo per il paziente e di facile gestione per l'anestesista.

Le onde R vengono rilevate e i battiti ectopici automaticamente corretti. La media RR viene sottratta e il risultato viene normalizzato: ciò porta ad una serie di RR normalizzata centrata sullo zero. Le riduzioni di RR relative ai cicli inspiratori sono visibili nella figura 2.

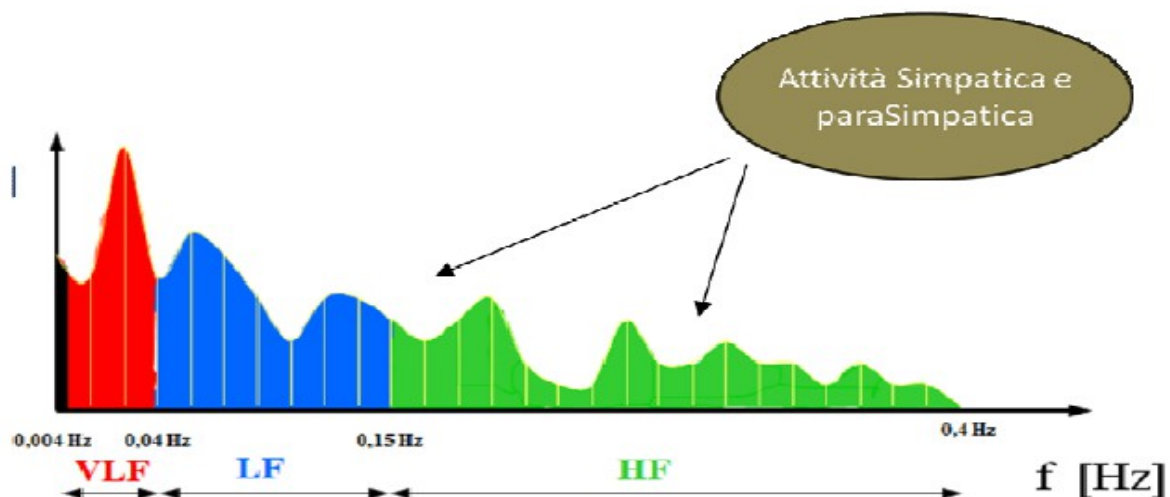


Fig. 2 Contenuto spettrale serie RR

Le frequenze molto basse (Very Low Frequency, VLF) vanno da 0,004 a 0,4 Hz e corrispondono al sistema termoregulatorio e all'attività neuroendocrina. Quelle basse (Low Frequency, LF) vanno da 0,04 a 0,15 Hz e sono influenzate dalle attività simpatiche e parasimpatiche. Le frequenze alte invece (High Frequency, HF) vanno da 0,15 a 0,5 Hz e sono influenzate solo dal tono parasimpatico. Queste ultime sono quelle analizzate dal sistema ANI per avere un segnale puro dell'attività parasimpatica. (2)

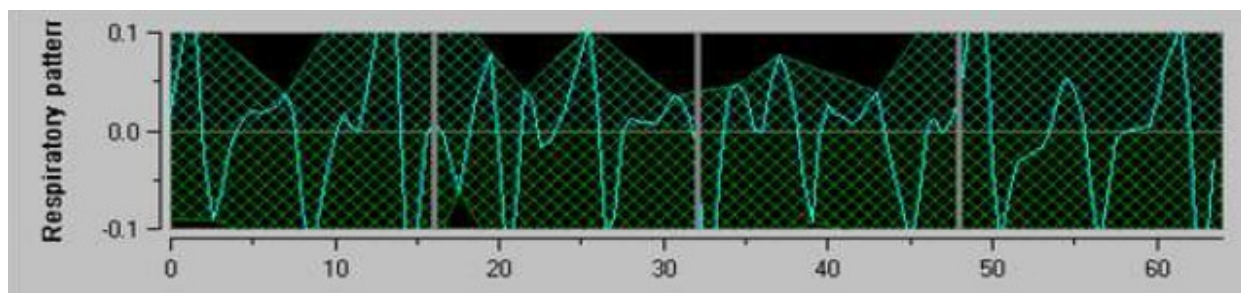


Fig 3. Serie RR normalizzata come visualizzata in continuo dal monitor

La superficie a griglia verde nella soprastante figura 3 indica la misurazione in continuo dell'Aritmia Sinusale Respiratoria (RSA).

Maggiore è il tono parasimpatico più grande sarà la superficie.

Per il processo di normalizzazione, la superficie massima possibile per la RSA è $0,2 \times 64 = 12,8$ sec. Questo consente di ottenere un indice compreso tra 0 e 100 dividendo la superficie per 12,8. (2)

1.3 Interpretazione dell'indice ANI

Studi clinici finora condotti hanno mostrato che un indice ANI compreso tra 50 e 70 indica un adeguato livello di analgesia in pazienti in anestesia generale. E' inoltre emerso come, per un ANI inferiore a 30, sia ragionevole aspettarsi, entro pochi minuti, fenomeni di reattività emodinamica quali tachicardia ed ipertensione. Un indice superiore a 70 invece ci deve far valutare la possibilità di un sovradosaggio di oppioidi. (3, 5)
Questi concetti sono riassunti nella figura 4.

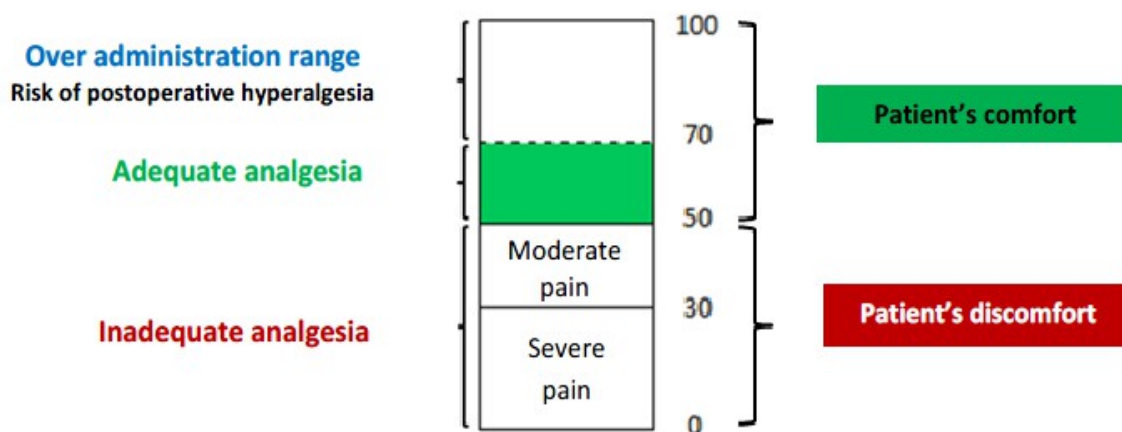


Fig. 4 Rappresentazione visiva dell'interpretazione dell'indice ANI

Il dato ANI in giallo varierà con uno scarto di circa 2 secondi, mentre il dato ANI arancione rappresenterà una media dei 4 minuti precedenti.

Altro parametro presente sull'interfaccia del monitor è quello denominato "Energy". Questo dato indica la quantità di informazioni incluse nel segnale analizzato dal monitor.

Un valore Energy al di sotto di 0,05 significa che la quantità di informazioni nel segnale analizzato è insufficiente per elaborare un indice ANI reale. Ciò può verificarsi, ad esempio, in caso di somministrazione di farmaci con attività

parasimpaticolitica o di pazienti con pace-maker.

Un valore Energy superiore a 2,5 invece è al di fuori del range fisiologico ed è dovuto, ad esempio, da artefatti causati dall'interferenza con l'elettrobisturi.

1.5 Limiti di utilizzo ed esempi di interazione

I limiti di questo tipo di monitoraggio sono vari:

- Il valore dell'indice ANI è ottenibile quando gli alveoli polmonari vengono dilatati e i recettori di stiramento sono sollecitati (cosa che avviene sia con pressione negativa che positiva), ma non durante l'apnea (ANI non registrabile durante l'intubazione, ad esempio).
- L'indice ANI è registrabile solo se il riflesso parasimpatico agisce sulla frequenza cardiaca attraverso il nodo del seno. Tutte le condizioni in cui lo stimolo sia ectopico (ad esempio fibrillazione atriale, presenza di pace maker) costituiscono un criterio di esclusione.
- Tutti i farmaci che alterino il tono simpatico/parasimpatico (atropina, efedrina, catecolamine) interferiscono con l'affidabilità dell'indice ANI.(4)

Ecco alcuni esempi di interazione:

In caso di somministrazione di efedrina, come conseguenza del suo effetto parasimpaticolitico, i valori di ANI scendono e rimangono bassi per il periodo di attività del farmaco, come mostrato nella figura 5.

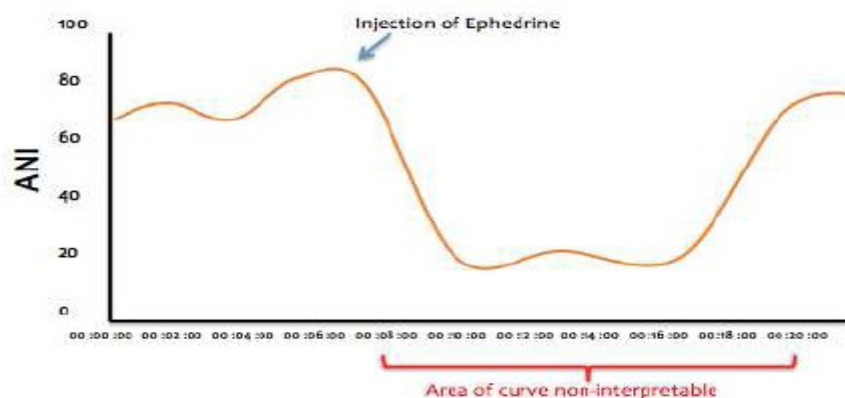


Fig. 5 ANI dopo somministrazione efedrina

I farmaci Alfa-2 agonisti hanno un'azione parasimpaticomimetica, pertanto possono far aumentare i valori di ANI (nel caso della clonidina per circa 40 minuti, come mostrato nella figura 6).

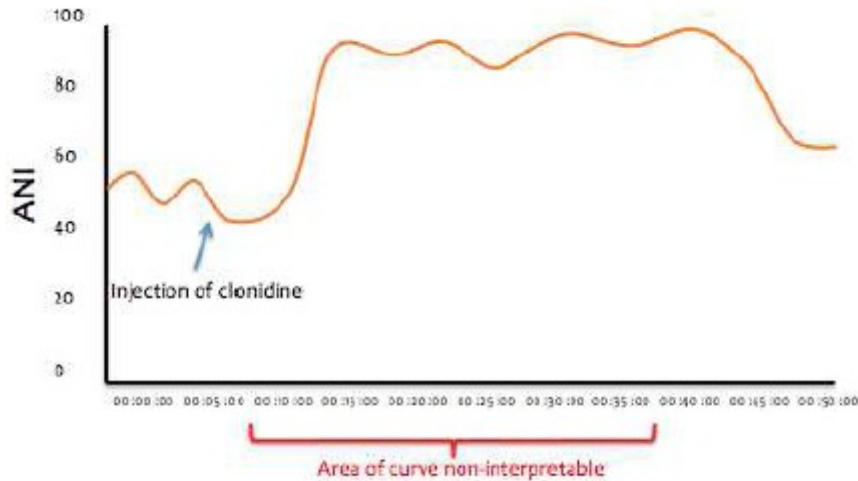


Fig.6 ANI dopo somministrazione clonidina

L'atropina invece agisce come un parasimpaticolitico, e porta ad una immediata riduzione del valore ANI. A questo effetto segue un paradossale aumento del valore di ANI fino a 100, dovuto all'interazione dell'atropina con l'attività del nodo del seno, che persiste per tutta la durata d'azione del farmaco. In questa fase il valore energy sarà inferiore a 0,05 il che indica la non affidabilità del parametro ANI in quell'intervallo di tempo. (figura 7)

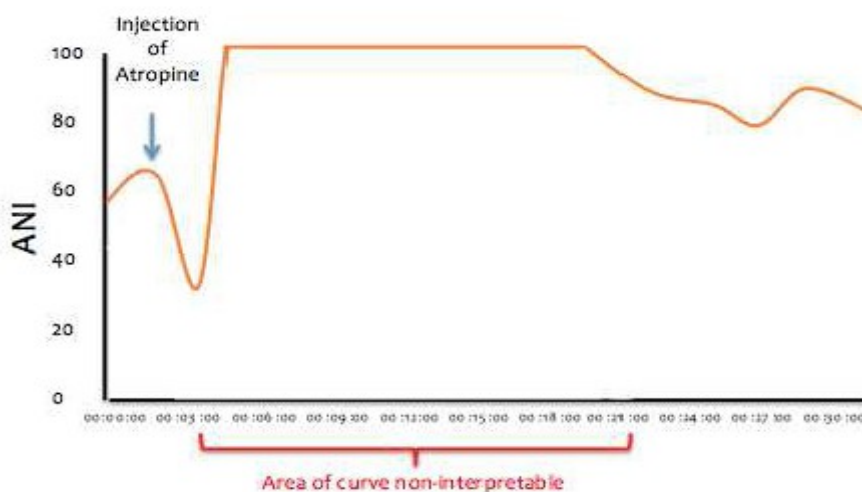


Fig. 7 ANI dopo somministrazione di atropina

L'intubazione orotracheale rappresenta un "punto cieco" nel monitoraggio ANI. L'intubazione infatti viene eseguita con il paziente in apnea, condizione che non consente di rilevare ed analizzare la RSA. Perciò energy scende sotto 0,05 ed ANI non è rilevabile in questa fase. (figura 8)

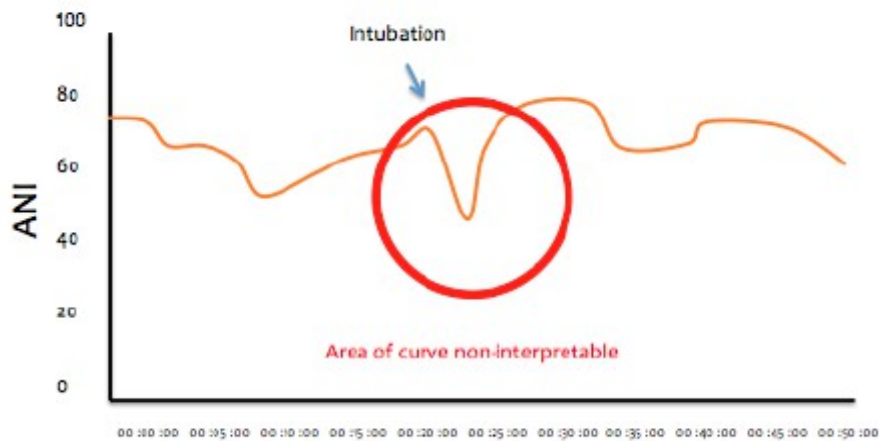


Fig. 8 ANI durante IOT

Gli oppioidi portano ovviamente ad un aumento del trend ANI con onset e durata d'azione dipendenti dall'emivita specifica di ciascun farmaco. (figura 9)

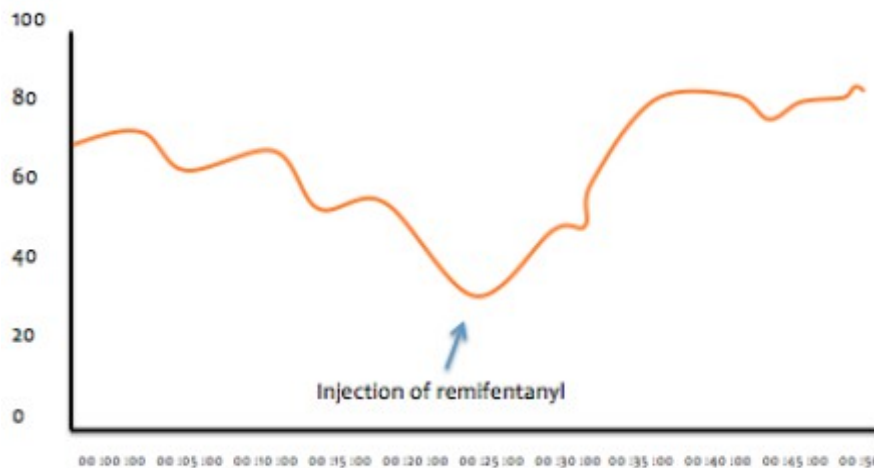


Fig. 9 ANI dopo somministrazione di remifentanyl

Beta bloccanti, anestetici alogenati e propofol non sembrano invece interagire con la rilevazione di ANI (3,6). Anche la ketamina intergisce con la rilevazione dell'indice ANI anche se questo non sembra avvenire a basse dosi (7).

2. Materiali e metodi

In questo elaborato ci siamo proposti di valutare 60 pazienti con le seguenti caratteristiche:

- candidati a tiroidectomia totale o lobectomia tiroidea
- sottoposti ad IOT
- sottoposti ad anestesia generale totalmente endovenosa in mantenimento con infusione continua di propofol 2% e remifentanyl 50 mcg/ml
- ASA I-II
- BMI < 35
- Età > 18 anni
- durata dell'intervento < 80 minuti

Criteri di esclusione:

- ASA III-IV
- BMI > 35
- Età < 18 anni
- durata dell'intervento > 80 minuti
- somministrazione intraoperatoria di atropina, efedrina, clonidina
- pazienti portatori di pace maker
- pazienti non in ritmo sinusale
- terapia domiciliare con neurolettici
- regime anestesiologicalo diverso da quello sopra descritto

I pazienti sono stati divisi in due gruppi di 30 elementi ciascuno. Un gruppo è stato sottoposto a monitoraggio con ANI durante l'intervento con lo scopo di mantenere l'indice compreso tra 50 e 70 attraverso l'ottimizzazione della dose

di remifentanyl somministrata in infusione continua.

Nell'altro gruppo invece il dosaggio dell'oppioide è stato effettuato solamente sulla base dei parametri clinici ed emodinamici.

In sala operatoria è stato applicato monitoraggio di routine per questo tipo di intervento (ECG, NIBP, SpO₂) ed è stato posizionato accesso venoso periferico 18 Gauge.

Dopo adeguata preossigenazione ed induzione dell'anestesia generale con propofol 2-2,5 mg/kg e remifentanyl 1-1,5 mcg/kg si è proceduto ad IOT, previa miorsoluzione con rocuronio al dosaggio di 0,3-0,6 mg/kg. I pazienti sono stati ventilati meccanicamente a pressione positiva a volume controllato con volume tidalico di circa 8-10 ml/kg in modo da mantenere normocapnia (EtCO₂ 30-35 mmHg) e una FiO₂ compresa tra 40 e 50%.

Il mantenimento dell'anestesia, totalmente endovenosa, è stato ottenuto con l'infusione continua di propofol 2% e remifentanyl 50 mcg/ml.

L'analgesia postoperatoria è stata ottenuta con la somministrazione di morfina 0,1 mg/kg, ketorolac 30 mg e paracetamolo 1 g effettuata poco prima del risveglio. Nessun'altro oppioide oltre al remifentanyl in infusione continua quindi è stato somministrato intraoperatoriamente.

Lo scopo che ci siamo preposti è quello di confrontare il consumo di remifentanyl nei due gruppi, per capire se l'utilizzo del monitoraggio ANI possa essere d'aiuto nell'ottimizzazione della dose di oppioide impiegato, al fine di utilizzarne la dose minima sufficiente per un'ottimale analgesia intraoperatoria.

3. Risultati

I dati sono stati inseriti in un foglio di calcolo (Microsoft Excel per Mac) e analizzati utilizzando SPSS (IBM Corporation v.20 per Mac). Sono mostrati come media +/- deviazione standard. I risultati dei due gruppi sono stati confrontati con il test esatto di Fisher.

I dati di due campioni indipendenti sono stati confrontati con il test t di Student o test di Mann-Whitney U dove possibile.

$P < 0,05$ è stato considerato una significatività statistica.

I campioni sono risultati omogenei per composizione, non avendo riscontrato differenze statisticamente significative per età, sesso, peso, durata della chirurgia, come mostrato nella tabella 1.

	Group ANI (n=30)	Group ANI-no(n=30)	P
Età	50,1 (13,9)	46,6 (9,4)	0,27
Peso	66 (12,3)	64,60 (11,7)	0,65
Sesso: F	24 (80%)	24 (80%)	1
Sesso: M	6 (20%)	6 (20%)	1
ASA I	7 (23.3%)	9 (30%)	0.9
ASA II	23 (76,6%)	21 (70%)	0.9
Durata intervento (min.)	49,17 (15,5)	49,17 (14,2)	0,46

Tabella 1. Caratteristiche demografiche della popolazione in studio. Valori espressi come medie (deviazione standard)

Un risultato interessante è scaturito dall'analisi della quantità di farmaci (propofol e remifentanyl) utilizzata nei due gruppi. Mentre il consumo di propofol non subisce grandi variazioni tra un gruppo e l'altro di pazienti, il remifentanyl viene consumato meno ($P 0,03$) nel gruppo di pazienti con monitoraggio ANI. Utilizziamo infatti una media di 0,41 mcg/kg/min nel gruppo senza monitoraggio contro gli 0,24 mcg/kg/min nel gruppo con monitoraggio

ANI. Tutto ciò è riassunto nella tabella 2 e nei grafici 1 e 2.

	Group ANI (n=30)	Group ANI-no(n=30)	<i>P</i>
Remifentanil (mcg/Kg/min)	0.24 (0.10)	0.41 (0.20)	0.03
Propofol (mg/Kg/h)	7.1 (2.52)	6.6 (1.89)	0.07

Tabella 2. Dosaggio di oppioidi e ipnotico utilizzati nell'intraoperatorio. I valori sono espressi come medie (deviazioni standard)

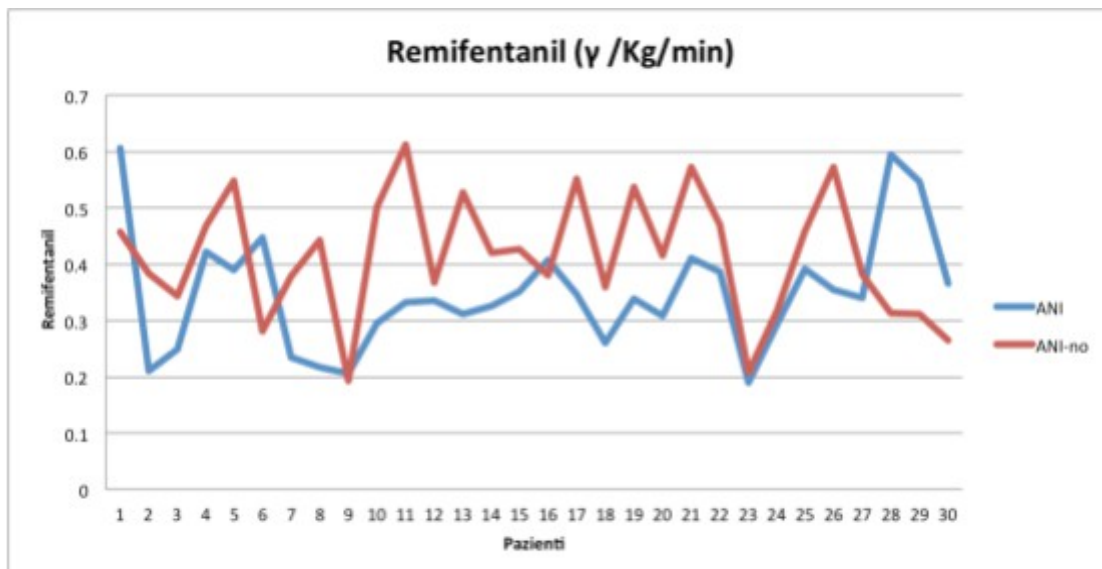


Grafico 1. Dosaggio intraoperatorio di remifentanyl nel gruppo di pazienti in cui è stato usato ANI (linea blu) e in quello in cui non è stato usato (linea rossa)

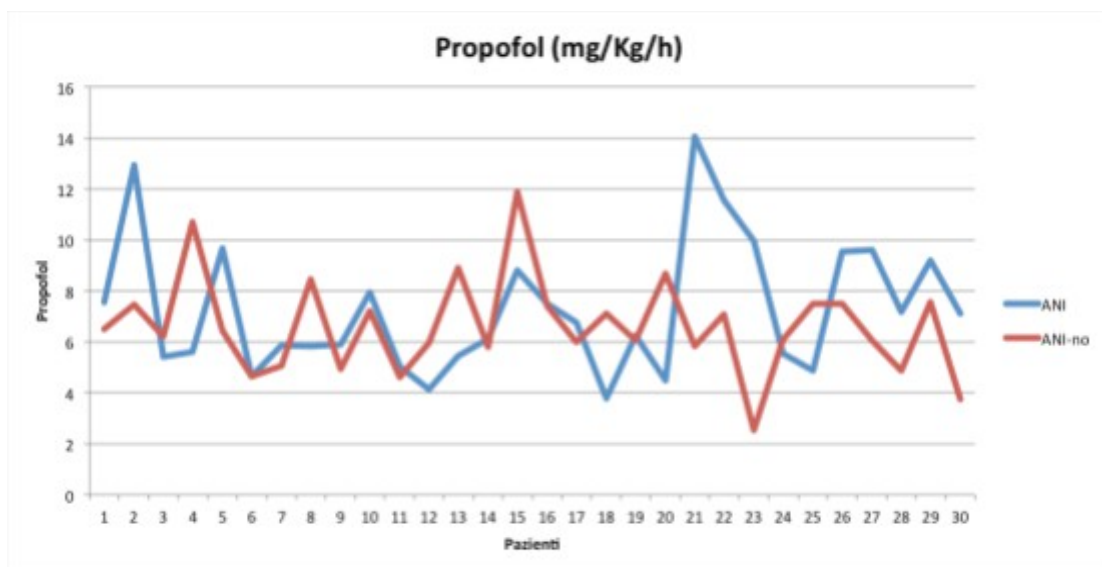


Grafico 2. Dosaggio di propofol intraoperatorio con ANI (linea blu) e senza (linea rossa)

I dati emodinamici presi in esame (PA sistolica massima e minima, FC massima e minima) non hanno mostrato variazioni di rilievo nei due gruppi, come mostrato nella tabella 3 e nel grafico 3. I soli valori di PA e FC inoltre non sono affidabili come indicatori dell'analgesia (9,10).

	Group ANI (n=30)	Group ANI-no(n=30)	<i>P</i>
Pressione sistolica (max)	119.9 (21.8)	117.2 (18.2)	0,82
Pressione sistolica (min)	87.5 (14.6)	91.9 (10.4)	0,35
Frequenza cardiaca (max)	73.9 (9.4)	73.5 (12.7)	0,61
Frequenza cardiaca (min)	57.3 (9.8)	55.2 (7.6)	0,78

Tabella 3. Valori di pressione arteriosa sistolica (mmHg) e frequenza cardiaca (bpm) intraoperatori.

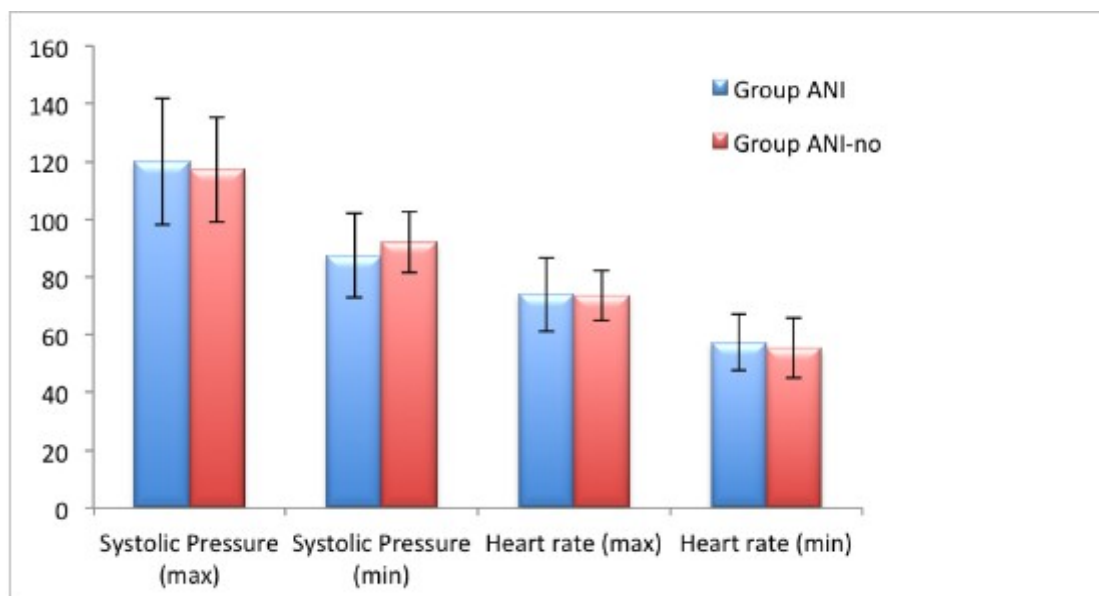


Grafico 3. Pressione arteriosa e frequenza cardiaca nel gruppo dove è stato utilizzato ANI (colonne blu) e in quello dove non è stato utilizzato (colonne rosse). Valori espressi come medie (le error bars rappresentano la deviazione standard).

4. Discussione

Dai nostri risultati, seppur basati su un campione molto piccolo, emerge la possibilità, attraverso l'uso di ANI nel monitoraggio intraoperatorio, di essere più precisi nell'uso dell'oppioide, ottenendo un'analgesia adeguata con dosi minori rispetto a quelle utilizzate solo sulla base dei parametri emodinamici. La quantità di propofol utilizzata è sovrapponibile nei due gruppi, solo leggermente maggiore nel gruppo monitorato con ANI, in modo tuttavia non statisticamente significativo.

E' ragionevole pensare che, nel gruppo di pazienti monitorati con ANI, le variazioni nei parametri emodinamici, che si sono verificate in modo analogo all'altro gruppo e che è noto non essere sempre affidabili nell'indicare l'adeguatezza dell'analgesia (8,9,10), siano da attribuirsi alla superficializzazione dell'ipnosi (che, ricordiamo, non è indagata da questo strumento).

A favore di questo nuovo tipo di monitoraggio possiamo inoltre dire che non è minimamente invasivo per il paziente, poiché si collega semplicemente al monitor ECG usato per la monitorizzazione standard in sala operatoria. La curva di apprendimento è minima e quindi risulta di facile utilizzo anche per chi vi si è appena approcciato.

Un'altra interessante considerazione si può fare in termini economici. Ci possiamo cioè chiedere quanto remifentanyl ci possa far risparmiare il monitoraggio ANI, ovviamente senza inficiare l'adeguatezza dell'analgesia. Questo farmaco infatti non è tra i più economici: una fiala da 2 mg (che, diluita in 40 ml di soluzione fisiologica, ci dà 40 ml di remifentanyl alla concentrazione di 50 mcg/ml) costa circa 24,5 euro.

Considerando un paziente di 70 kg sottoposto ad un intervento di 60 minuti

con remifentanyl a 0,4 mcg/kg/min (media del gruppo non monitorato con ANI), saranno necessari circa 33 ml di remifentanyl diluito a 50 mcg/ml per condurre l'anestesia. Dal momento che una fiala costa circa 24,5 euro, ogni ml di farmaco così diluito costerà 0,6 euro. Quindi 33 ml avranno un costo di circa 20 euro.

Un sistema di monitoraggio che ci permetta di ottimizzare la quantità di oppioide ci consentirà di offrire un'anestesia più accuratamente mirata sulle necessità del paziente e di risparmiare denaro, aumentando l'accuratezza del servizio fornito.

Prendendo in considerazione l'esempio precedente, risparmiando il 30 o il 40% di farmaco, risparmieremmo rispettivamente 6 o 8 euro per ogni anestesia con quelle caratteristiche.

Il macchinario inoltre, una volta acquistato, non ha bisogno di particolare manutenzione o di componenti aggiuntive che devono essere reintegrate, quindi non ci sono grandi spese di gestione oltre il costo iniziale.

In un centro come il nostro di chirurgia della tiroide dove ogni anno vengono effettuati migliaia di interventi di questo tipo, con questo tipo di anestesia, probabilmente il costo di un macchinario si potrebbe ammortizzare già in un anno di attività.

Pur essendo un'esperienza iniziale e con dei limiti dovuti alla ristrettezza del campione, i risultati appaiono interessanti e meritevoli di ulteriori studi a riguardo.

5. Bibliografia

1. *PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis*. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010;2010:1194-7
2. *Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis*. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere, J. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006;1:4303-6
3. *Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia*. Auton Neurosci, Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. 2009. 147(1-2): 91-6.
4. *Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia*. Conf Proc IEEE Med Biol Soc, 2009.1:1840-3
5. *Prospective observational study of the non-invasive assesment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI)*. Boselli E, Ionescu DM, BJA 2013 Sep; 111(3):453-9
6. *Influence on nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanyl anaesthesia*. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenner T, Fudickar A, Hocker J, Bein B. BJA 2013 Jun; 110(6):1024-30
7. *The effects of low-dose ketamine on the analgesia nociception index (ANI) measured with the novel PhysioDoloris™ analgesia monitor: a pilot study*. Bolleg L, Bortner CM, Jelacic S, Rivat C, Landau R, Richebé P. J Clin Monit Comput. 2015 Apr;29(2):291-5
8. *Evaluation de la balance analgesie nociception par la reactivité du diamètre pupillaire et la mesure de l' "analgesia nociception index" sous anesthésie générale*. Lafanechère A, Jeanne M, Lenci H, Debailleul A-M, SFAR 2010
9. *Heart rate variability analysis for arterial hypertension etiological diagnosis during surgical procedures under tourniquet*. Logier R, De Jonckheere J, Delecroix M, Keribedj A, Jeanne M, Jounwaz R, Tavernier B. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011;2011:3776-9
10. *Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery*. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B, J Clin Monit Comput. 2012 Aug;26(4):289-94

