

ANESTETICI PER INALAZIONE

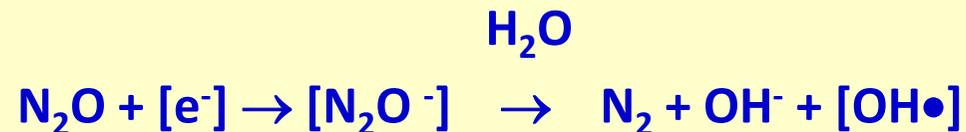
PROTOSSIDO D'AZOTO

PROTOSSIDO D'AZOTO (N₂O)

Anestetico per inalazione di largo uso, in particolare per l'induzione dell'anestesia.

METABOLISMO

la N₂O riduttasi della flora batterica intestinale, in condizione di bassa tensione endoluminale di O₂ (<38 mm Hg), è in grado di metabolizzare l'N₂O con produzione di azoto molecolare [N₂] e di un radicale idrossilico [OH•]:



La quota metabolizzata è lo **0,004%** della quota assorbita

PROTOSSIDO D'AZOTO (N₂O)

TOSSICITA'

Causa ossidazione del Co presente nel gruppo prostetico della vitamina B₁₂ con trasformazione del Co(I) attivo a Co(II) o Co(III) inattivi.

1 mole di N₂O inattiva 2 moli di vitamina B₁₂

L'ipovitaminosi compare rapidamente ed è marcata e persistente. Ne consegue il blocco dell'attività di sistemi enzimatici che utilizzano la vitamina B₁₂ come coenzima, tra i quali la **METIONINA-SINTETASI**

PROTOSSIDO D'AZOTO (N₂O)

TOSSICITA'

L'inibizione dell'enzima a livello epatico, renale, cerebrale e midollare è irreversibile e risulta marcata e persistente anche per esposizioni brevi e concentrazioni relativamente basse

Al cessare dell'esposizione, il recupero è molto lento e l'attività risulta ancora depressa 4 giorni dopo la fine dell'esposizione

L'inattivazione della metionina sintetasi ha come conseguenza la **progressiva deplezione di metionina e di folati demetilati** per blocco della conversione di N-5-metil-tetra-idrofolato e omocisteina a folato demetilato e metionina

PROTOSSIDO D'AZOTO (N₂O)

TOSSICITA'

1. carenza di folati demetilati:

compromette la sintesi del DNA e causa depressione di tutti i cicli cellulari ad alto indice mitotico → **anemia megaloblastica, leucopenia, effetti teratogeni, mutageni e embriotossici**

2. Carenza di metionina:

compromette e rallenta tutte le **reazioni di transmetilazione**, tra cui la sintesi di mielina con la possibile insorgenza di **neuropatie demielinizzanti**

PROTOSSIDO D'AZOTO (N₂O)

MONITORAGGIO BIOLOGICO

LBE (limite biologico equivalente):

ambientali

25 ppm

50 ppm

100 ppm

urine (fine esposizione)

13 µg/L

27 µg/L

55 µg/L

valori di riferimento:

non noti

ALOTANO

ALOTANO

(2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano)

Anestetico per inalazione per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia introdotto nel 1956, miscelato allo 0,5-4% con N₂O e O₂

METABOLISMO

Metabolizzato nel fegato in ragione variabile dal 15-20% (**metabolite recovery**) al 40-50% (**mass balance**) della dose assorbita. La restante quota viene riespirata.

Il metabolismo è microsomiale, via Cit- P-450 2E1 e 2B4 (il primo 2,5 volte più significativamente impegnato).

ALOTANO (2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano)

METABOLISMO

DEALOGENAZIONE OSSIDATIVA: acido trifluoroacetico e ione bromo, sono il 25-45% della dose assorbita. La coniugazione con la fosfatidiletanolamina porta alla formazione di **N-trifluoroacetil-2-aminoetano** che ha potenziale immunosensibilizzante. La formazione di tale composto antigenico può innescare, ad una successiva esposizione, una epatite acuta da auto-anticorpi.

DEALOGENAZIONE RIDUTTIVA: in condizioni di normoossia rappresenta solo lo 0,1-0,6% della dose assorbita. Diventa rilevante in casi di ipossia a livello epatico. L'inattivazione suicida del Cit. P-450 è uno degli eventi scatenanti la tossicità dell'alotano quando metabolizzato per tale via.

ALOTANO

(2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano)

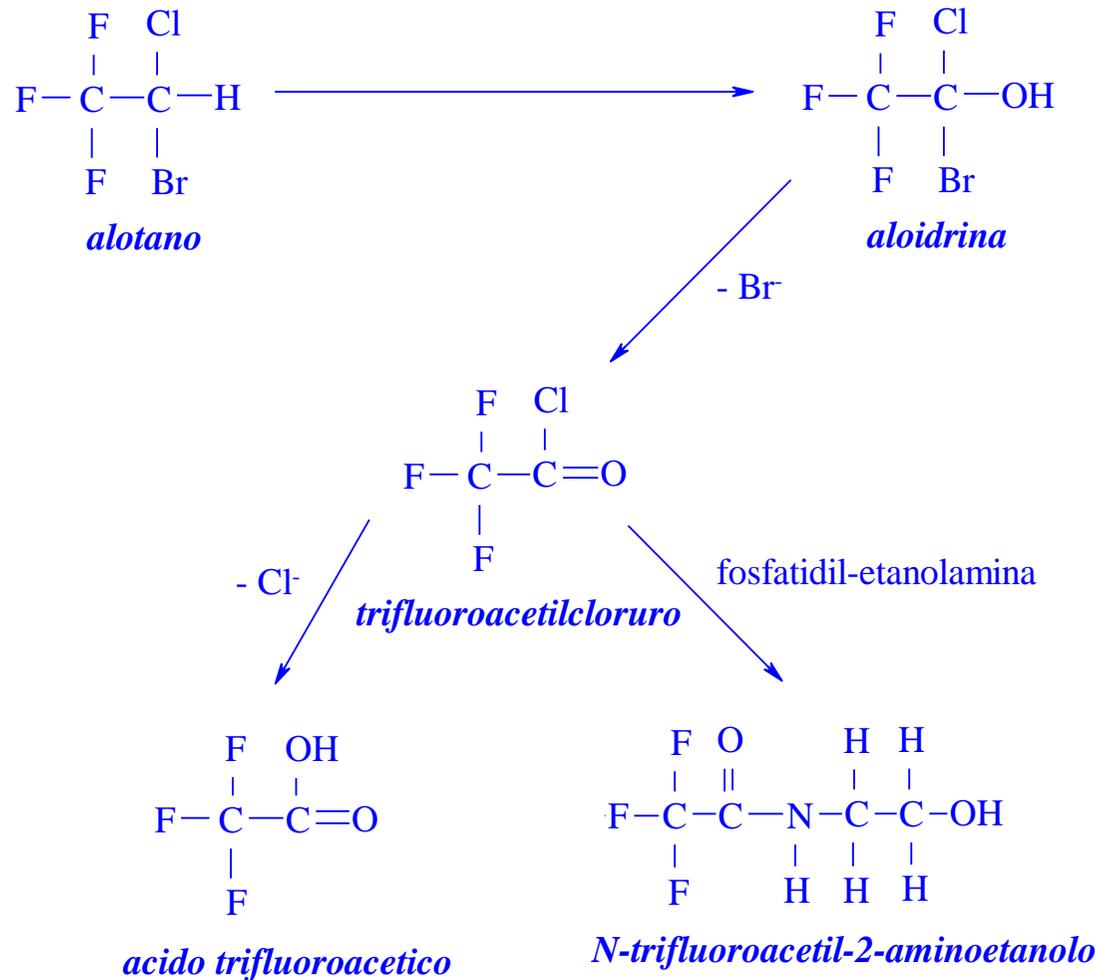
METABOLISMO

L'80% della dose viene eliminata con l'esprio nelle prime 24 ore.

I metaboliti vengono escreti con le urine per circa una settimana dopo la somministrazione dell'anestetico.

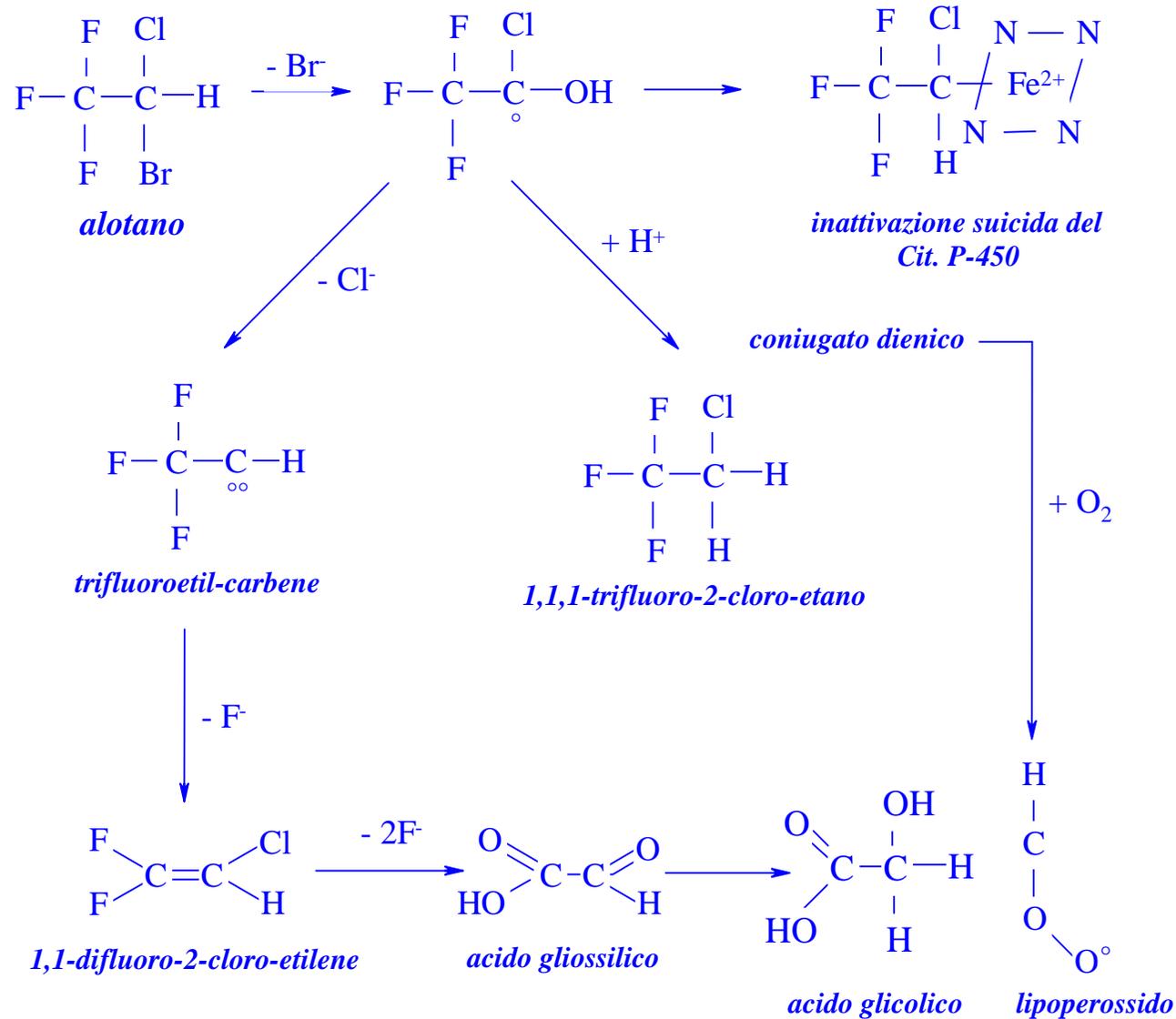
METABOLISMO DELL'ALOTANO

(in condizioni di normossia - dealogenazione ossidativa)



METABOLISMO DELL'ALOTANO

(dealogenazione riduttiva)



ALOTANO **(2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano)**

MONITORAGGIO BIOLOGICO

LBE (limite biologico equivalente)

Alotano urine fine turno di lavoro **6,8 µg/L**

BAT (livello biologico tollerabile tedesco)

Acido trifluoroacetico sangue fine turno **2,5 mg/L**
(valori di riferimento <0,3 µg/L)

ALOTANO **(2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano)**

TOSSICITA'

CARDIOVASCOLARE (dose-dipendente)

- 1. Ipotensione**
- 2. Riduzione frequenza cardiaca**
- 3. Riduzione gittata cardiaca senza tachicardia compensatoria per diminuita risposta dei barocettori**
- 4. Sensibilizzazione del miocardio alle catecolamine (comparsa di aritmie: ritmo nodale, dissociazione A-V, extrasistolia ventricolare, tachicardia ventricolare, asistolia)**

ALOTANO (2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano)

TOSSICITA'

RESPIRATORIA

- 1. Irritazione vie aeree (modesta)**

SISTEMA NERVOSO CENTRALE

- 1. Perdita autoregolazione dei vasi cerebrali con aumento del flusso ematico cerebrale e della pressione endocranica**
- 2. Compromissione psicomotoria da Br (la concentrazione sierica del Br può aumentare anche di 4 volte)**

ALOTANO **(2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano)**

TOSSICITA'

EPATICA

- 1. Epatotossicità di tipo I:** transitoria alterazione degli indici di necrosi epatica (in particolare la glutatione S-transferasi) nel 25-35% dei soggetti anestetizzati
- 2. Epatotossicità di tipo II:** epatite acuta fulminante, **talora letale**, in pazienti già anestetizzati per reazioni idiosincrasiche immuno-mediate. E' caratterizzata da necrosi centro-lobulare senza reazione infiammatoria. Presenta una incidenza compresa tra 1:8000 e 1:36000 (tale incidenza è inferiore nei bambini)

ALOTANO **(2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano)** **TOSSICITA'**

Sono stati infine segnalati rari casi (in soggetti predisposti) di:

- 1. Ipertermia maligna**
- 2. Rabdomiolisi**
- 3. Rigidità muscolare generalizzata**

L'ipertermia maligna è dovuta ad una mutazione del recettore della rianodina posto sul braccio lungo del cromosoma 19, che permette il rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmatico. È una malattia genetica autosomica dominante.

ISOFLURANO

ISOFLURANO

(2-cloro-2,2,2-trifluoroetil-difluorometil-etero)

Anestetico per inalazione utilizzato per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia in associazione con N₂O.

METABOLISMO

Viene metabolizzato in misura molto modesta (circa lo 0,17%) nel fegato dal Cit. P-450 2B1 a **acido trifluoroacetico** e **fluoro** in rapporto di circa 2:1.

Evidenza 2 vie metaboliche distinte:

- 1. O-dealchilazione**
- 2. dealogenazione (idrossilazione)**

ISOFLURANO

(2-cloro-2,2,2-trifluoroetil-difluorometil-etere)

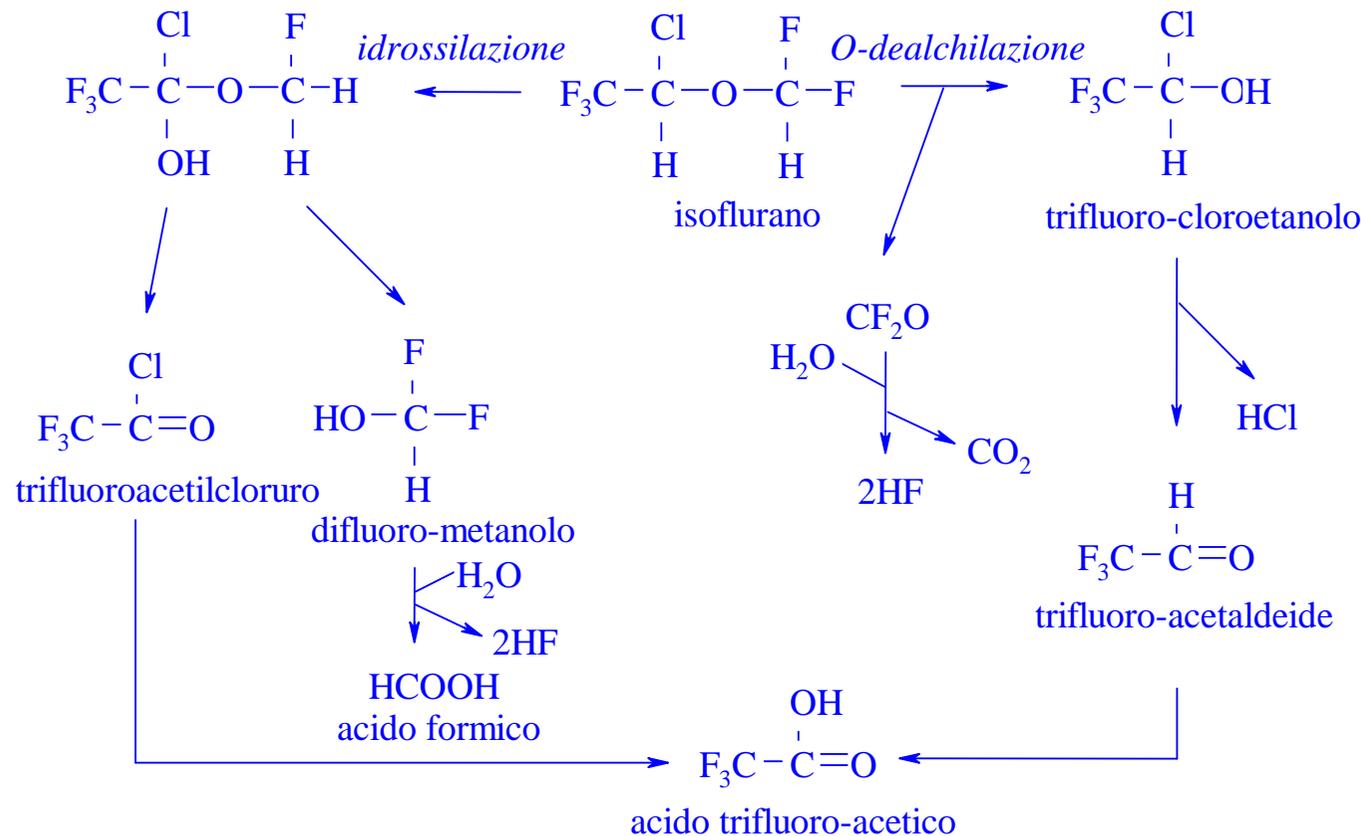
ESCREZIONE

Escreto quasi totalmente tal quale per via respiratoria.

Modeste quantità eliminate come **acido trifluoroacetico e fluoro**.

Le concentrazioni di fluoro eliminate con le urine dopo anestesia sono comprese tra 3 e 30 $\mu\text{moli/L}$

METABOLISMO DELL'ISOFLURANO (2-cloro-2,2,2-trifluoroetil-difluorometil-etero)



ISOFLURANO

(2-cloro-2,2,2-trifluoroetil-difluorometil-etero)

TOSSICITA'

Non causa effetti tossici rilevanti.

Nonostante ciò, numerosi casi di **ipertermia maligna** sono stati associati al suo uso in anestesia generale.

La formazione di acido trifluoroacetico può causare, anche se in misura nettamente inferiore all'alotano a causa del metabolismo assai scarso, una **epatite acuta immuno-mediata**.

ISOFLURANO

(2-cloro-2,2,2-trifluoroetil-difluorometil-etero)

MONITORAGGIO BIOLOGICO

LBE (limite biologico equivalente)

Isoflurano urine fine turno di lavoro 6,4 µg/L

ENFLURANO

ENFLURANO

(2,2-fluoro-2-cloro-2-fluoroetil-difluorometil-etero)

Anestetico per inalazione utilizzato per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia in associazione con N₂O.

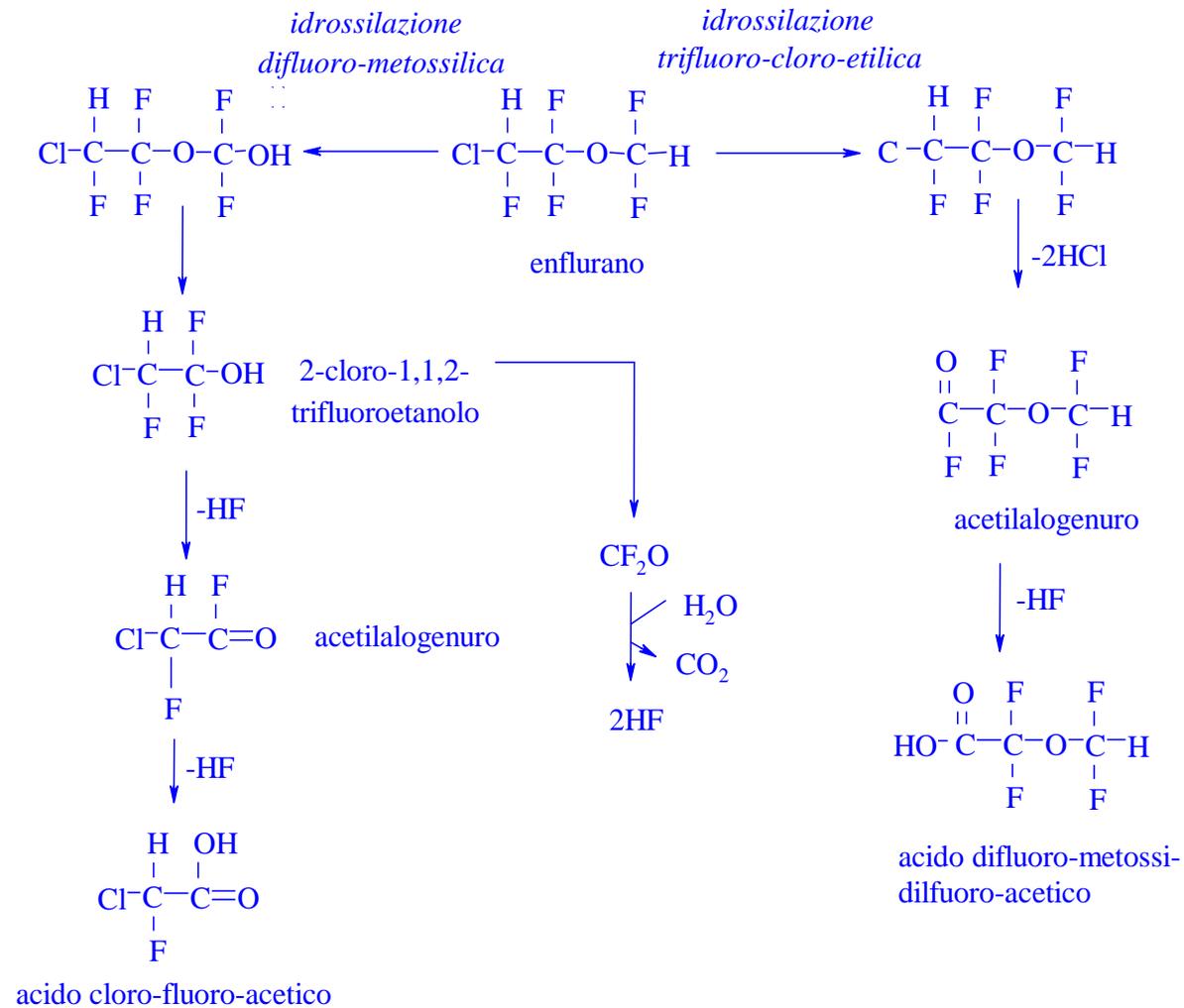
METABOLISMO

Viene metabolizzato in misura molto modesta (circa il 10%) nel fegato dal Cit. P-450 2E1:

- 1. Idrossilazione difluoro-metossilica → acido cloro-fluoro-acetico**
- 2. Idrossilazione trifluoro-cloro-etilica → acido difluoro-metossi-difluoro-acetico**

Il 2,4% sono metaboliti urinari fluorurati di cui lo 0,5% come F inorganico e l'1,9% come F organico

METABOLISMO DELL'ENFLURANO (2,2-fluoro-2-cloro-2-fluoroetil-difluorometil-etero)



ENFLURANO

(2,2-fluoro-2-cloro-2-fluoroetil-difluorometil-etere)

TOSSICITA'

I due metaboliti fluorurati acido cloro-fluoro-acetico e acido difluoro-metossi-difluoro-acetico sono analoghi all'acido trifluoroacetico e possono causare sensibilizzazione (come alotano e isoflurano)

L'ENFLURANO può inoltre causare:

**depressione respiratoria
ipotensione
alterazione test funzionalità epatica
convulsioni
nausea e vomito
ipertermia maligna**

SEVOFLURANO

SEVOFLURANO

[fluorometil-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etiletere]

Anestetico per inalazione utilizzato per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia in associazione con N₂O.

METABOLISMO

Viene metabolizzato in misura molto modesta (meno del 10%) nel fegato dal Cit. P-450 2E1.

1. Grado di fluorurazione più elevato rispetto agli altri anestetici
2. Assenza di alogeni diversi dal F
3. Struttura di etere metil-isopropilico

Il 4,9% viene eliminato come **esafluoroisopropanolo** e il 3,7% come F.

Il 40% viene espirato immodificato.

SEVOFLURANO

[fluorometil-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etiletere]

METABOLISMO

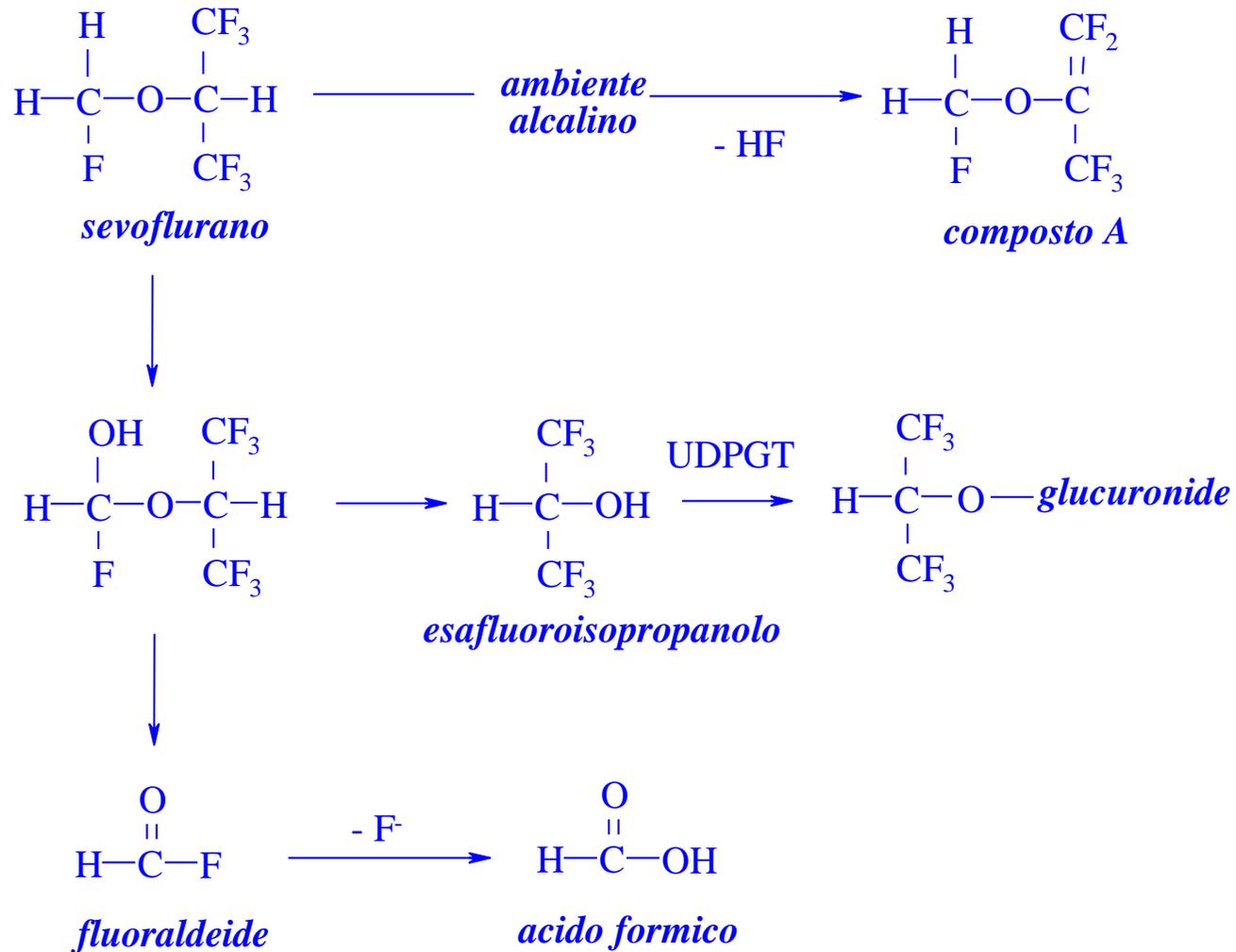
Nel fegato viene metabolizzato a:

1. Fluoruri inorganici
2. Esafluoroisopropanolo e esafluoroisopropanolo-glucuronide

A contatto con basi forti (soda-lyme per adsorbire la CO_2 nell'anestesia a circuito chiuso) subisce la degradazione spontanea mediante defluorurazione e idrolisi del legame etereo. L'estrazione di uno ione H^+ e di almeno uno ione F^- porta alla formazione di un doppio legame con formazione del cosiddetto **COMPOSTO A** (una olefina, 2,3-difluoro-1-(trifluorometil)vinil etere: $\text{CF}_2=\text{C}(\text{CF}_3)\text{OCH}_2\text{F}$).

METABOLISMO DEL SEVOFLURANO

[fluorometil-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etiletere]



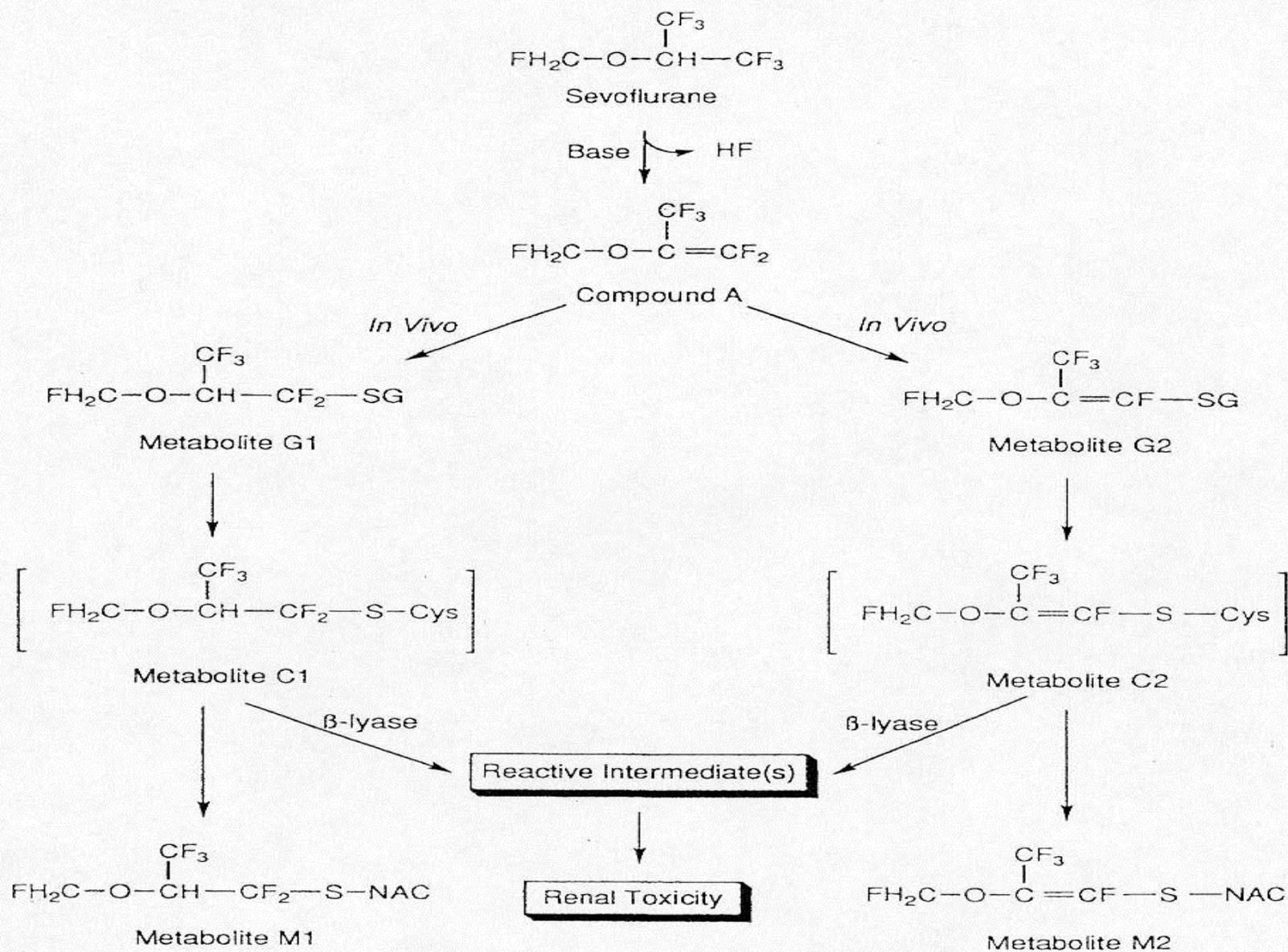


Figure 4. Proposed pathways for the glutathione-dependent metabolism of Compound A. According to this scheme, cleavage of the cysteine conjugates (C1 and C2) by renal cysteine conjugate β -lyase leads to the formation of reactive intermediates which may play a role in the pathogenesis of Compound A-mediated renal injury.

SEVOFLURANO

[fluorometil-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etiletere]

MONITORAGGIO BIOLOGICO

LBE (limite biologico equivalente):

Esafluoroisopropanolo urine di fine turno	465 µg/L
esposizione	2 ppm

SEVOFLURANO

[fluorometil-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etiletere]

TOSSICITA'

1. Depressione respiratoria e cardiocircolatoria
2. Convulsioni
3. Ipertermia maligna
4. **Non sensibilizza il miocardio alle catecolamine**
5. Tossicità renale legata alla formazione del **COMPOSTO A**

La tossicità renale dovuta al composto A è legata alla via coniugativa del glutatione e al clivaggio via cistein-coniugato β -liasi con formazione di tiocheteni.

DESFLURANO

DESFLURANO

(1,2,2,2-tetrafluoroetil-difluorometil-etero)

Anestetico per inalazione utilizzato per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia in associazione con N₂O.

METABOLISMO

Metabolizzato per meno dello 0,02% nel fegato a fluoro inorganico e a fluoruri organici (**acido trifluoroacetico**).

In ambiente alcalino viene degradato solo per lo 0,44% quota nettamente inferiore agli altri anestetici:

alotano	16%
isoflurano	13%
sevoflurano	92%

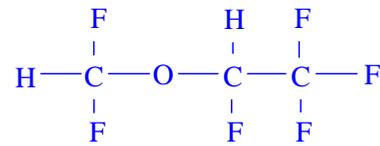
DESFLURANO

(1,2,2,2-tetrafluoroetil-difluorometil-etero)

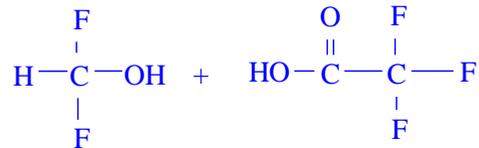
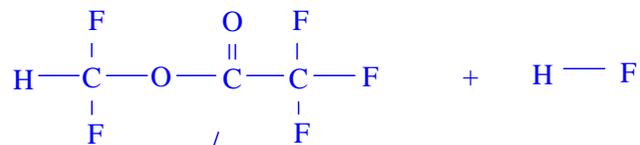
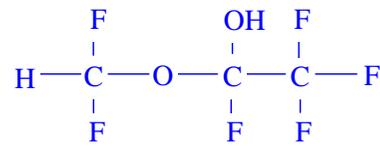
METABOLISMO

L'eliminazione vede un picco dell'acido trifluoroacetico di 0,17 $\mu\text{moli/h}$ dopo 24 ore dalla esposizione.

METABOLISMO DEL DESFLURANO *(1,2,2,2-tetrafluoroetil-difluorometil-etere)*



desflurano



acido trifluoroacetico

DESFLURANO **(1,2,2,2-tetrafluoroetil-difluorometil-etero)**

TOSSICITA'

1. Sensibilizzazione crociata con alotano, enflurano, isoflurano e contaminanti ambientali di natura chimica simile (clorofluorocarburi);

2. Epatite acuta fulminante immuno-mediata

Altri effetti:

cardiovascolari (modesti), cefalea post-operatoria (frequente), alterazione capacità di concentrazione, sedazione, affaticamento, disorientamento, vertigini.

Rari effetti epatotossici (incidenza <0,1%)