

# **ANESTETICI PER INALAZIONE**

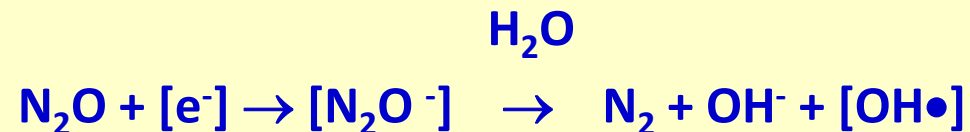
# **PROTOSSIDO D'AZOTO**

# PROTOSSIDO D'AZOTO (N<sub>2</sub>O)

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

## METABOLISMO

la N<sub>2</sub>O riduttasi della flora batterica intestinale, in condizione di bassa tensione endoluminale di O<sub>2</sub> (<38 mm Hg), è in grado di metabolizzare l'N<sub>2</sub>O con produzione di azoto molecolare [N<sub>2</sub>] e di un radicale idrossilico [OH•]:



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

# PROTOSSIDO D'AZOTO (N<sub>2</sub>O)

## TOSSICITA'

Causa ossidazione del Co presente nel gruppo prostetico della vitamina B<sub>12</sub> con trasformazione del Co(I) attivo a Co(II) o Co(III) inattivi.

**1 mole di N<sub>2</sub>O inattiva 2 moli di vitamina B<sub>12</sub>**

L'ipovitaminosi compare rapidamente ed è marcata e persistente. Ne consegue il blocco dell'attività di sistemi enzimatici che utilizzano la vitamina B<sub>12</sub> come coenzima, tra i quali la **METIONINA-SINTETASI**

# PROTOSSIDO D'AZOTO (N<sub>2</sub>O)

## 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 (N<sub>2</sub>O)

## 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 (N<sub>2</sub>O)

## 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 N<sub>2</sub>O e O<sub>2</sub>

### **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 fosfatidil-etanolamina porta alla formazione di **N-trifluoroacetil-2-aminoetano** che ha potenziale immuntossico. 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)**

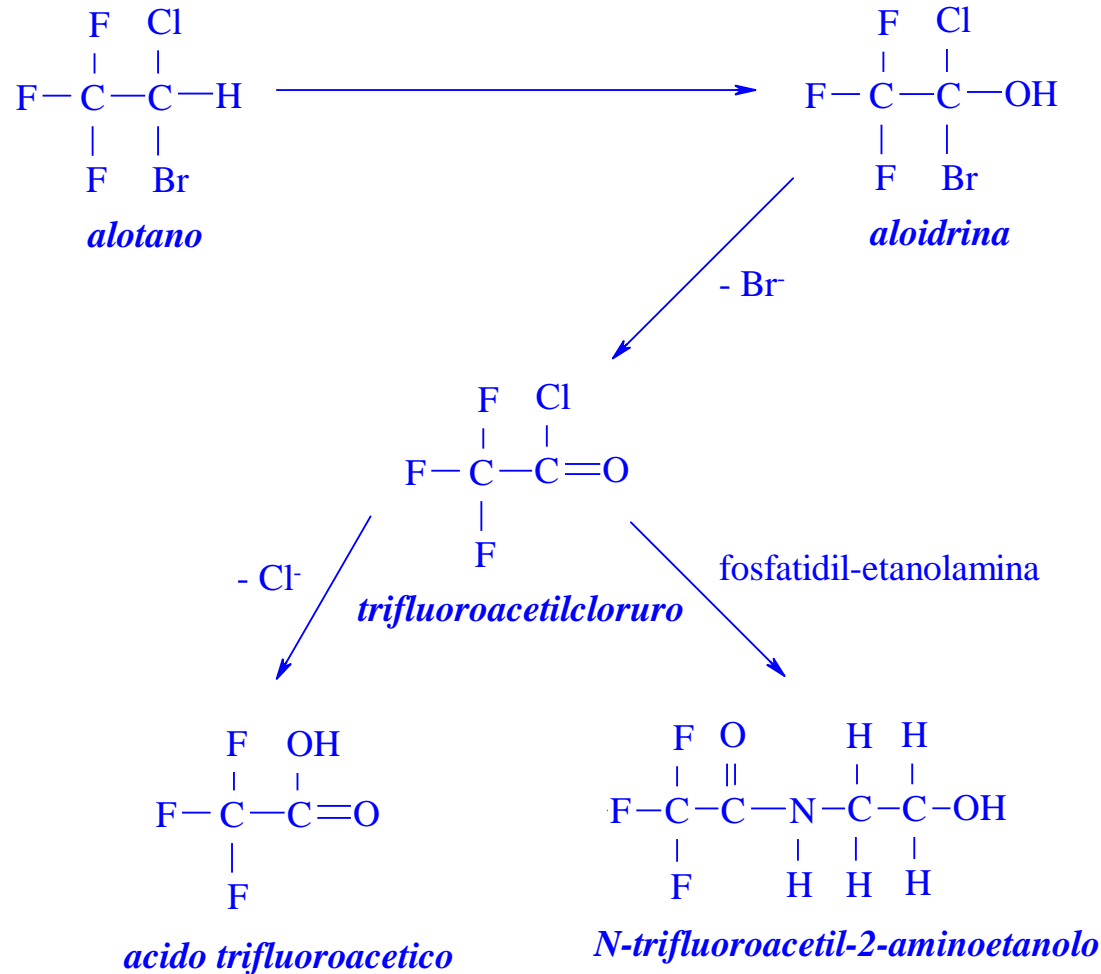
## **METABOLISMO**

**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.**

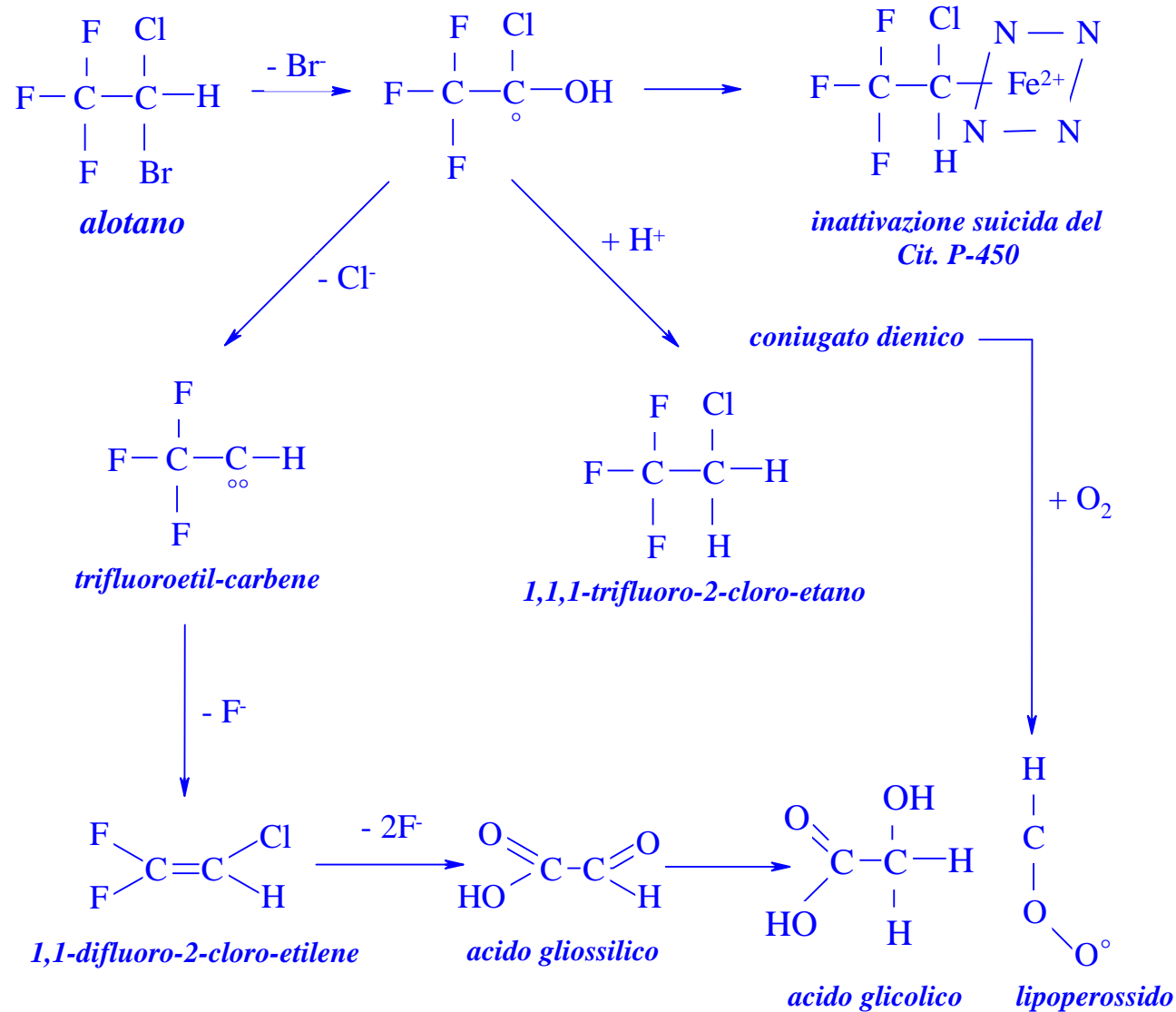
# METABOLISMO DELL'ALOTANO

(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 N<sub>2</sub>O.

## **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-etero)

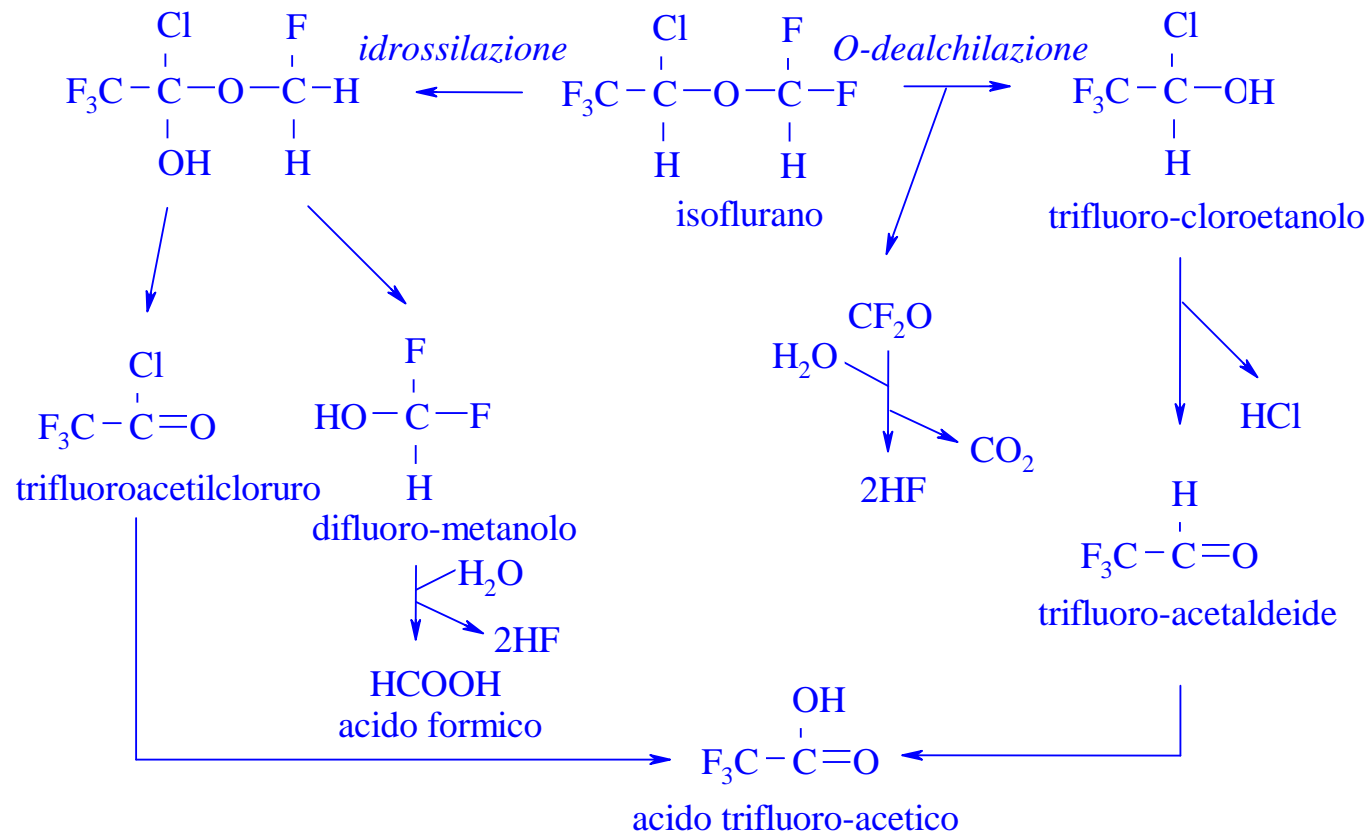
## ESCREZIONE

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 N<sub>2</sub>O.**

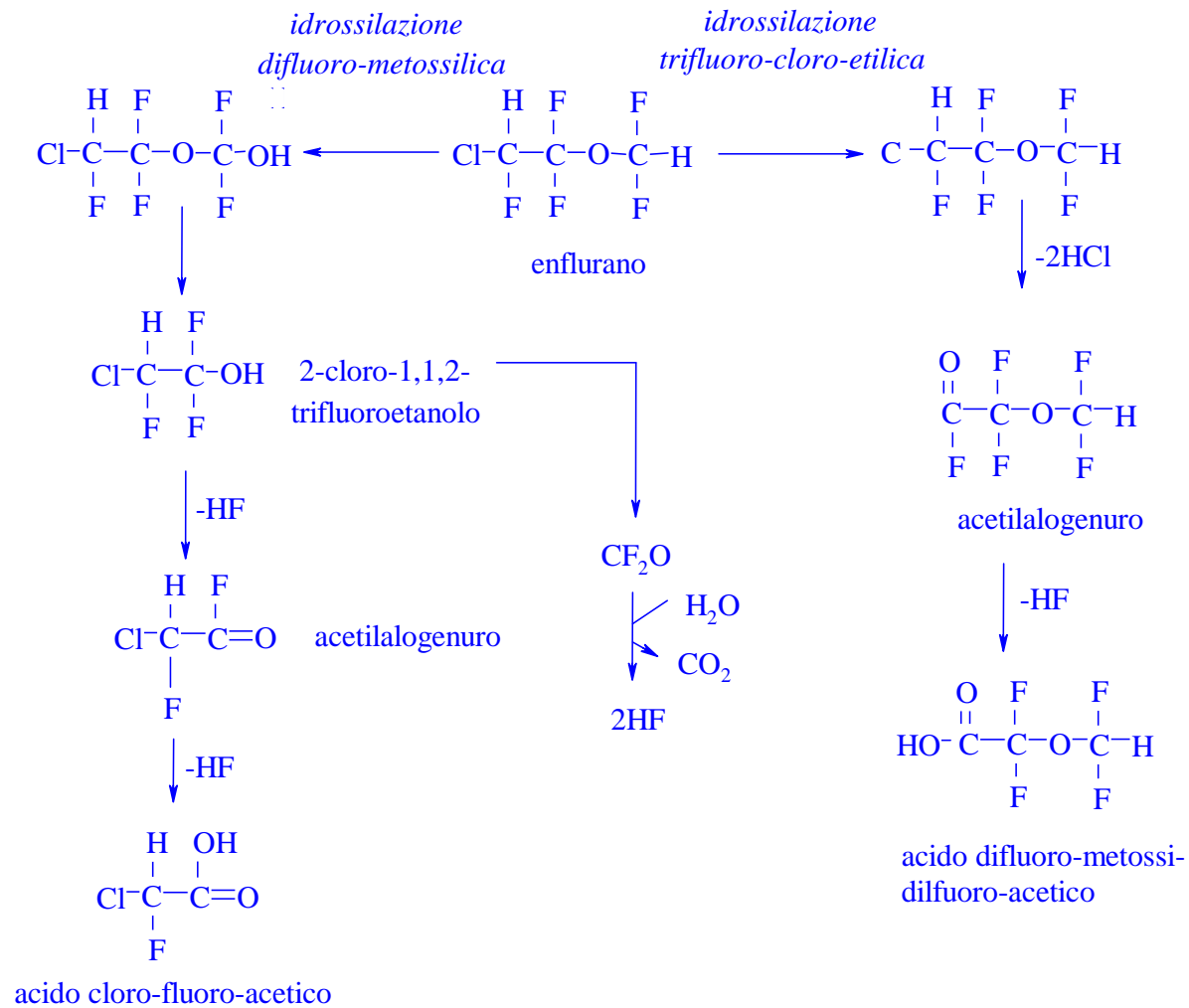
## **METABOLISMO**

**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 N<sub>2</sub>O.

## 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

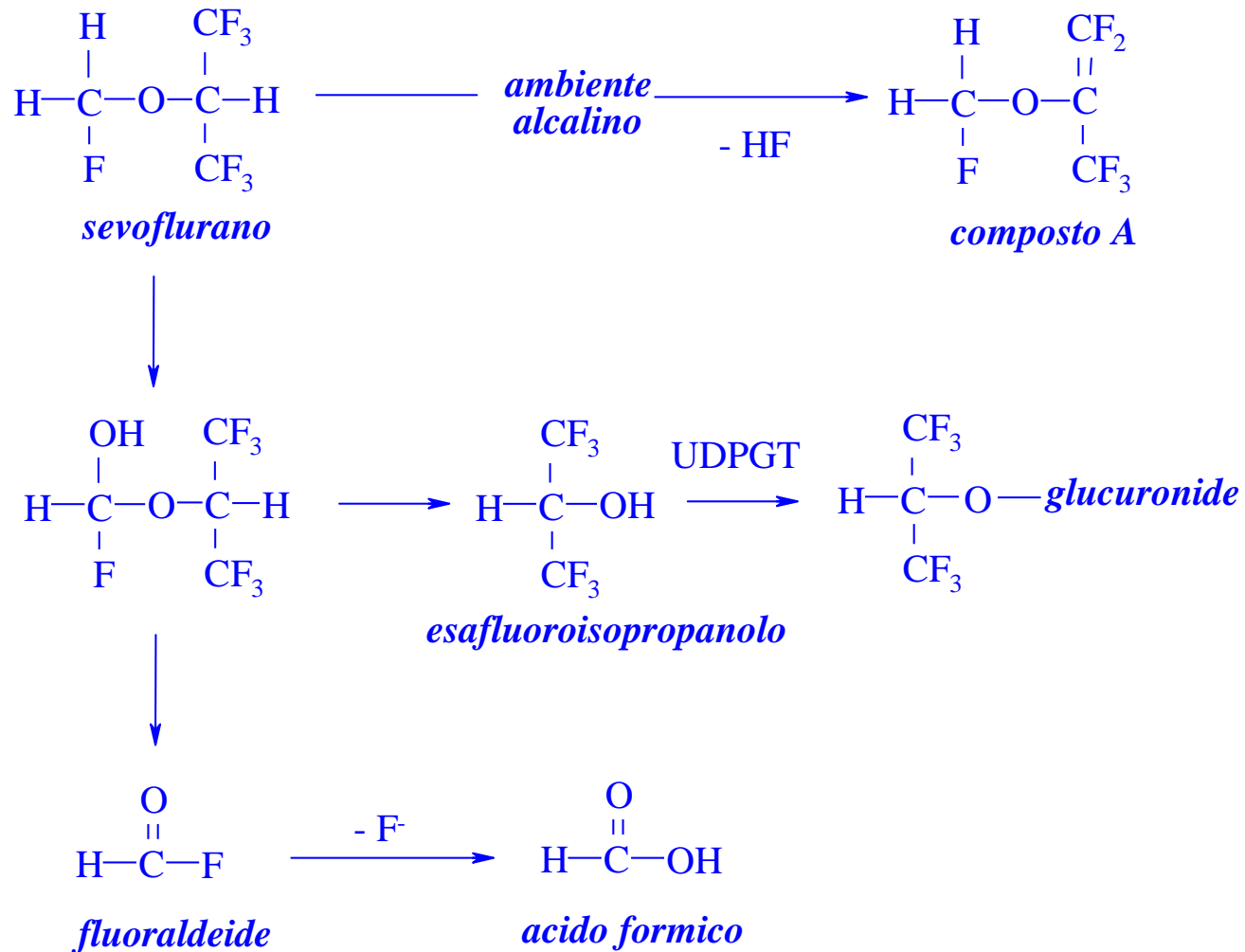
Nel fegato viene metabolizzato a:

1. Fluoruri inorganici
2. Esafluoroisopropanolo e esafluoroisopropanolo-glucuronide

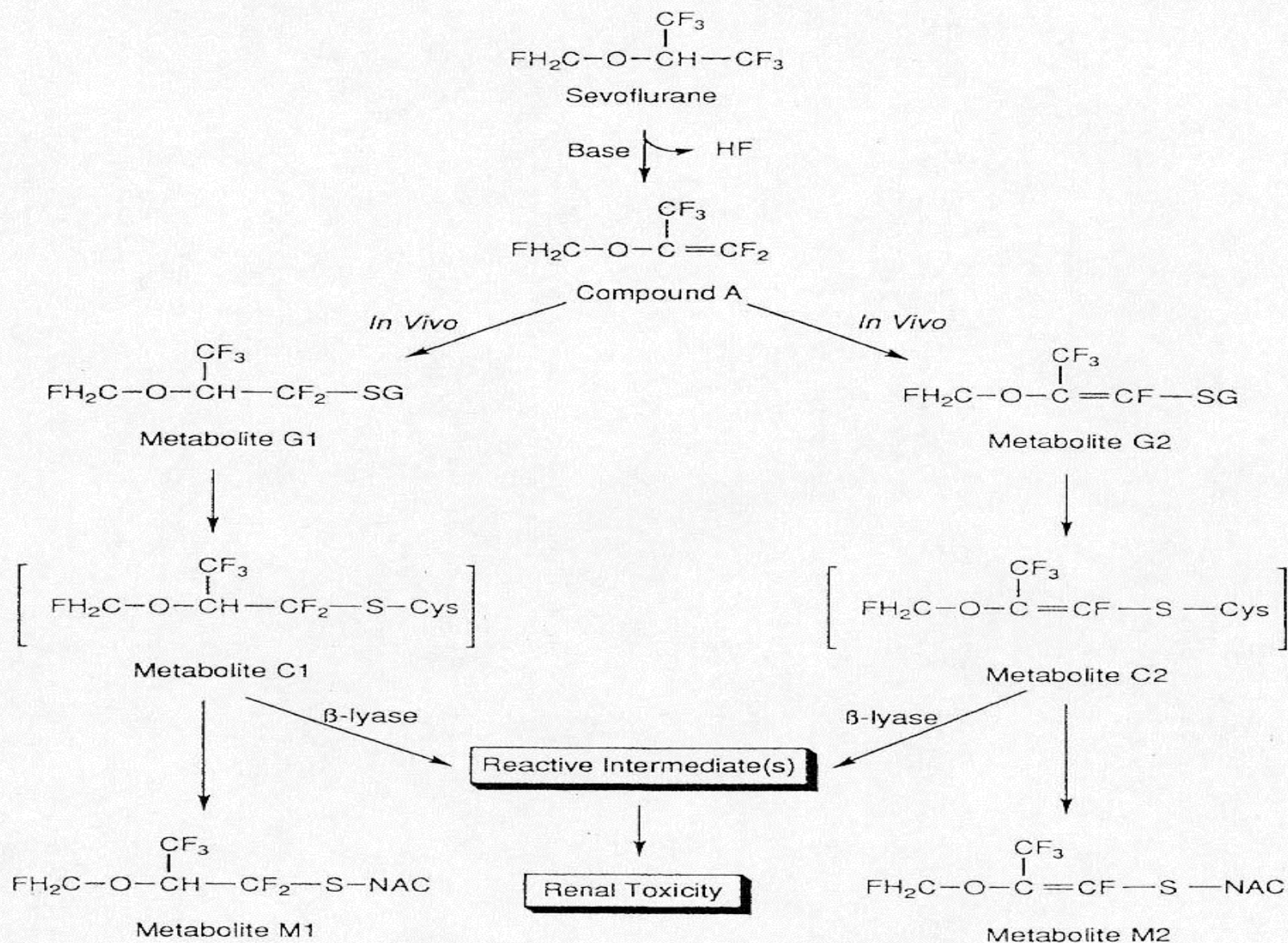
A contatto con basi forti (soda-lyme per adsorbire la  $\text{CO}_2$  nell'anestesia a circuito chiuso) subisce la degradazione spontanea mediante defluorurazione e idrolisi del legame etereo. L'estrazione di uno ione  $\text{H}^+$  e di almeno uno ione  $\text{F}^-$  porta alla formazione di un doppio 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):**

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

# 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  $\beta$ -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 N<sub>2</sub>O.

### 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%

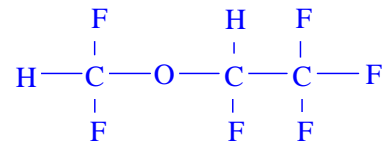
# **DESFLURANO**

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

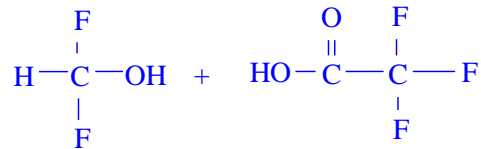
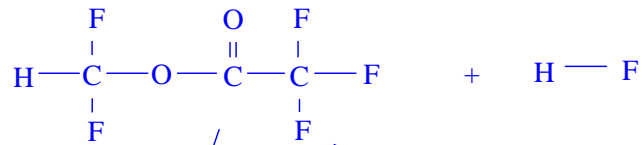
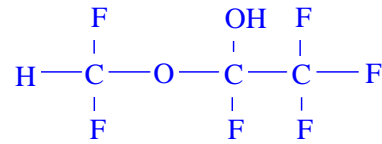
## **METABOLISMO**

**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%)**