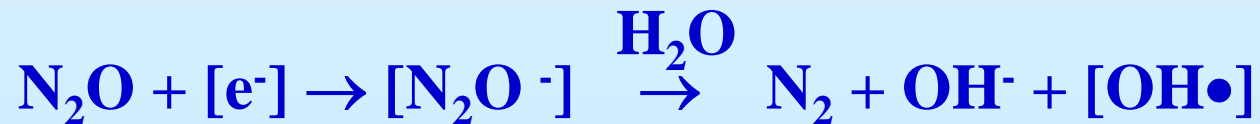


PROTOSSIDO D'AZOTO (N₂O)

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)

TLV

A.C.G.I.H.

50 ppm

A4

NIOSH

25 ppm

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***

segue

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

segue

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 urine (fine esposizione)

25 ppm

13 µg/L

50 ppm

27 µg/L

100 ppm

55 µg/L

valori di riferimento:

non noti

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

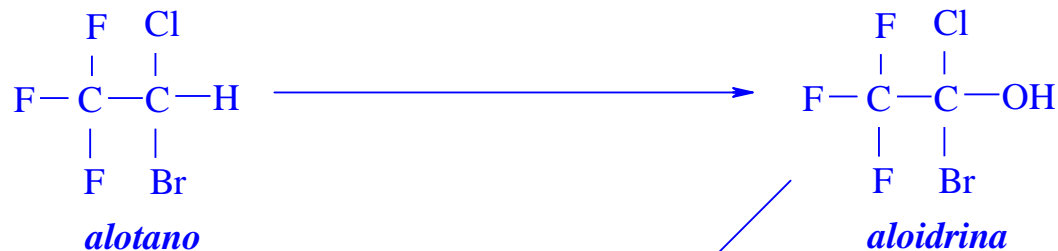
METABOLISMO

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

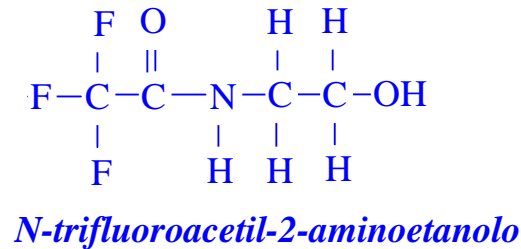
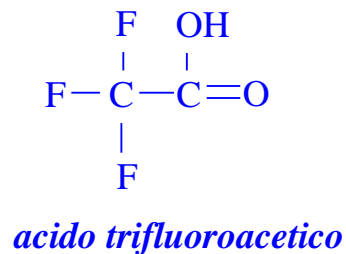
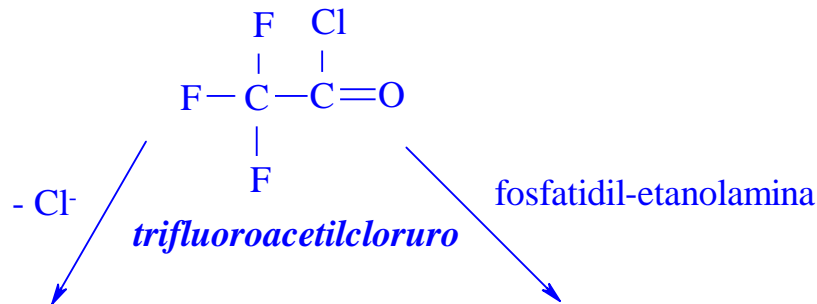
I metaboliti vengono escreti con le urine per circa una settimana dopo la somministrazione dell'anestetico.

METABOLISMO DELL'ALOTANO

(in condizioni di normossia - dealogenazione ossidativa)

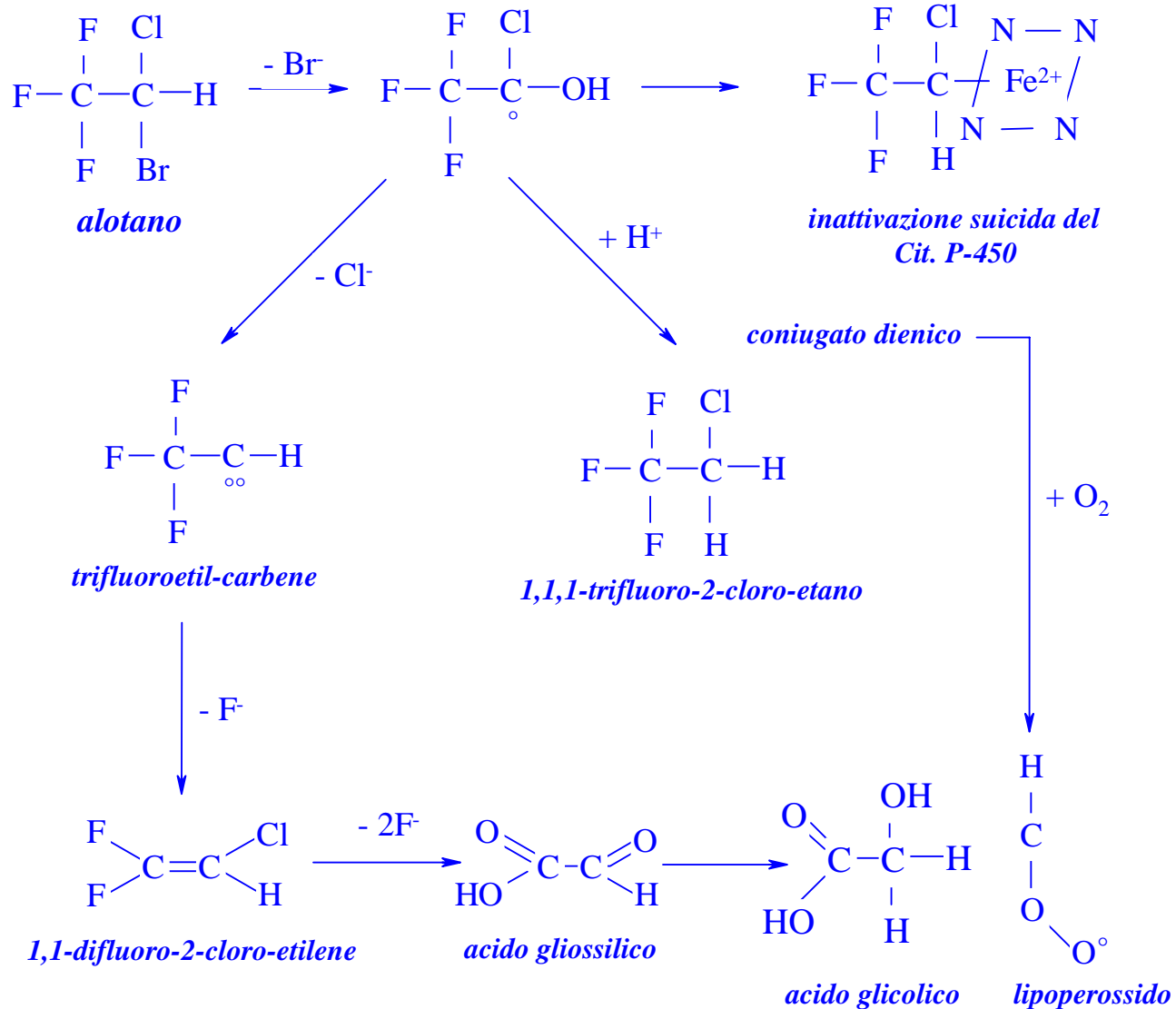


- Br⁻



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)

TLV ACGIH

50 ppm A4

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 di:

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

in soggetti predisposti

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-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 $\mu\text{moli/L}$

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

(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.

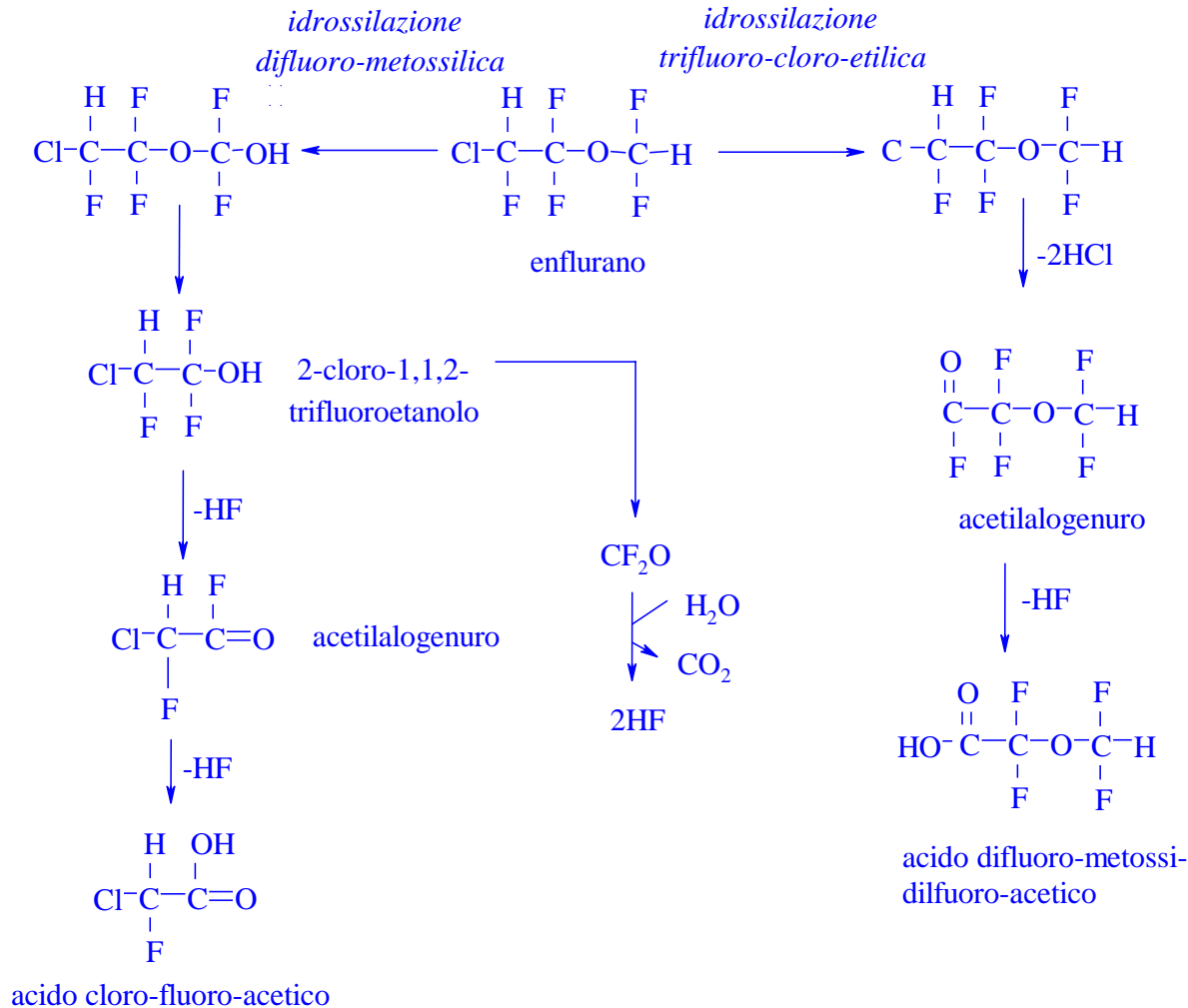
METABOLISMO

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-etero)

TLV ACGIH

75 ppm

A4

LBE (limite biologico equivalente)

Enflurano urine fine turno

5,8 µg/L

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

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

[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

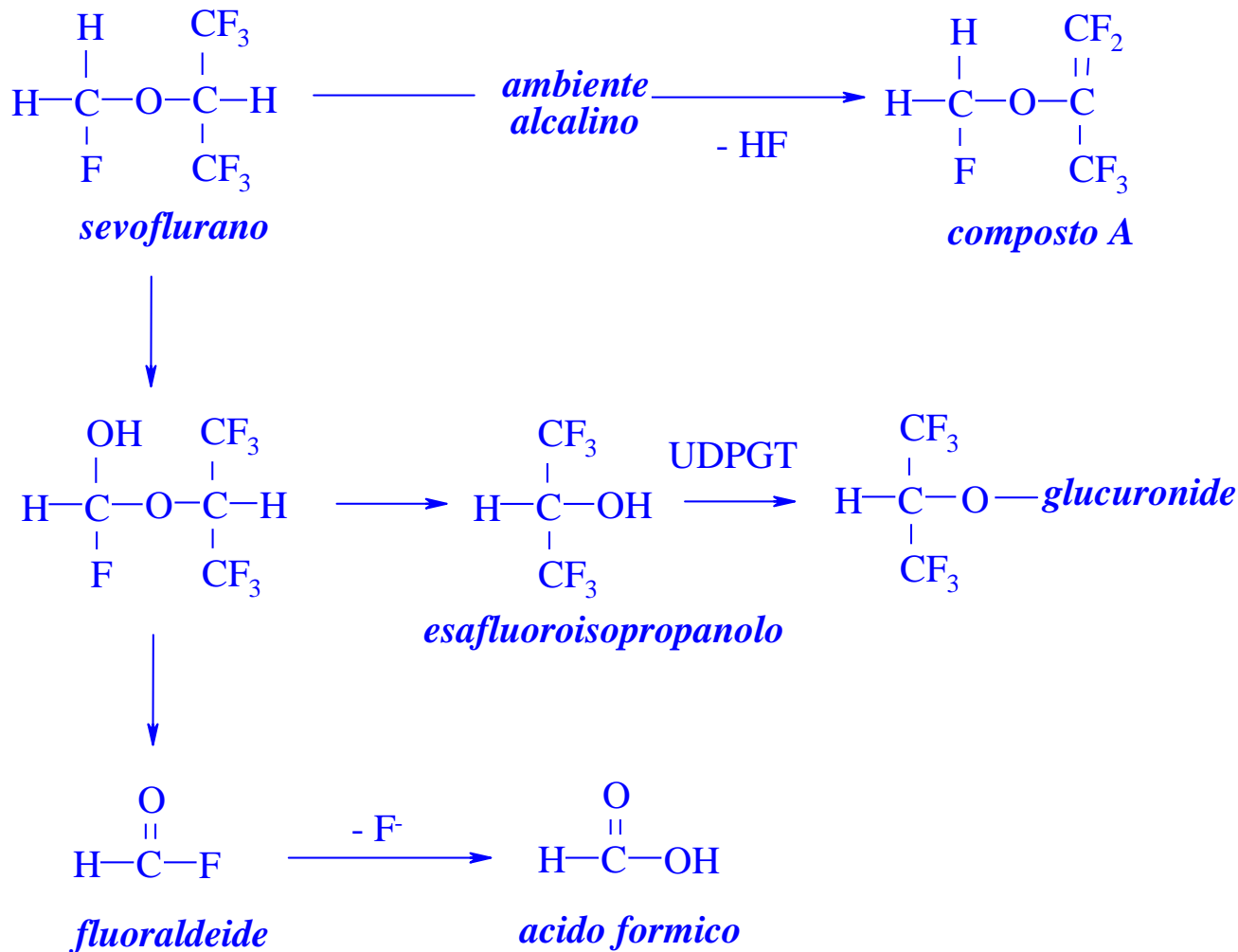
Nel fegato viene metabolizzato a:

- 1. Fluoruri inorganici*
- 2. Esafluoroisopropanolo e esafluoroisopropanolo-glucuronide*

*A contatto con basi forti (sodalyme per adsorbire la CO₂ nell'anestesia a circuito chiuso) subisce la degradazione spontanea mediante deflorurazione e idrolisi del legame etero. 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: $CF_2=C(CF_3)OCH_2F$)*

METABOLISMO DEL SEVOFLURANO

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



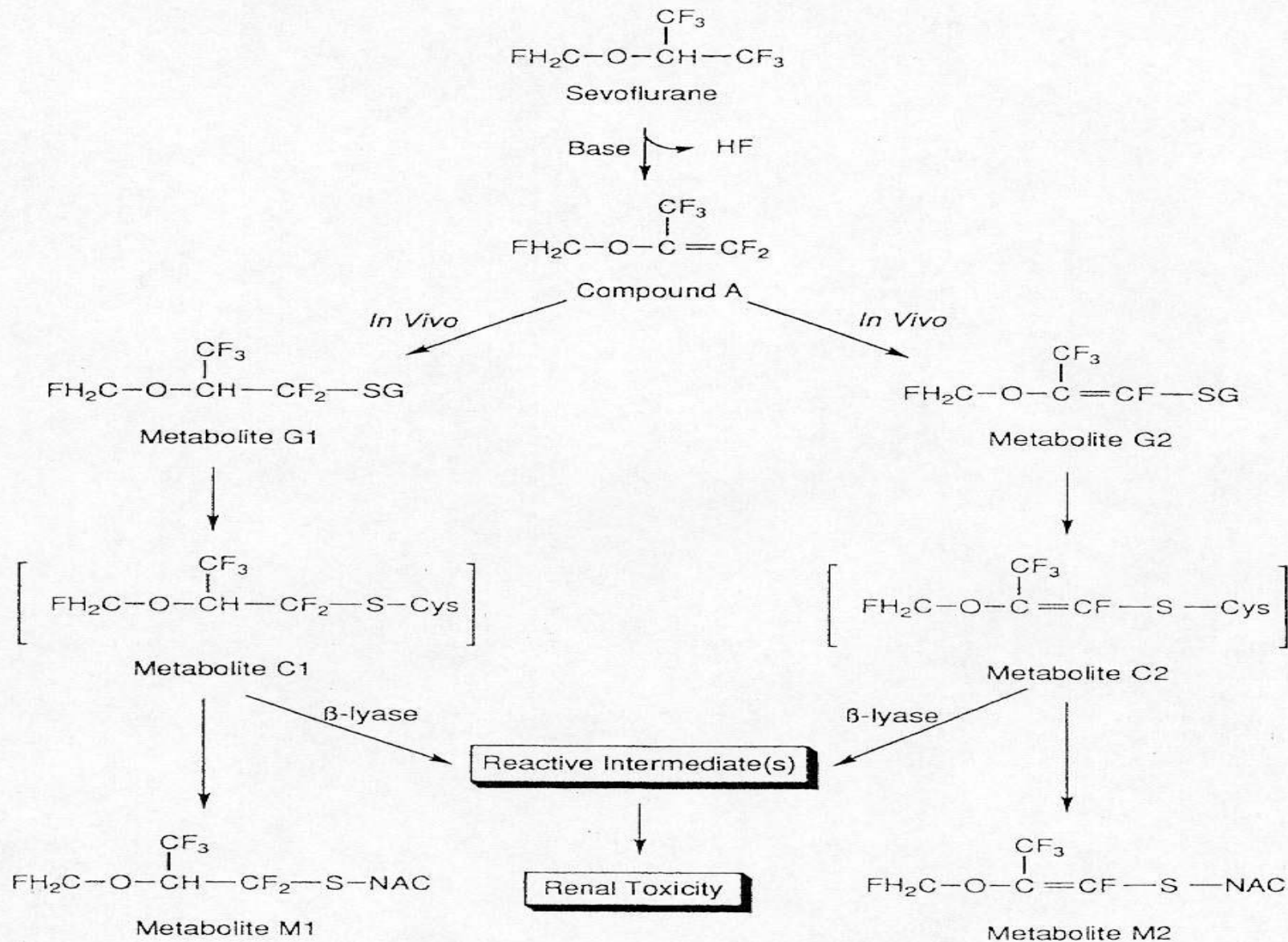


Figure 4. Proposed pathways for the glutathione-dependent metabolism of Compound A. According to this scheme, cleavage of the cysteine conjugates (C1 and C2) by renal cysteine conjugate β-lyase leads to the formation of reactive intermediates which may play a role in the pathogenesis of Compound A-mediated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

SEVOFLURANO

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

MONITORAGGIO BIOLOGICO

LBE (limite biologico equivalente):

<i>Esafluroisopropanolo urine di fine turno</i>	<i>465 µg/L</i>
<i>esposizione</i>	<i>2 ppm</i>

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 cisteinconiugato β -liasi con formazione di tiocheteni.

DESFLURANO

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%

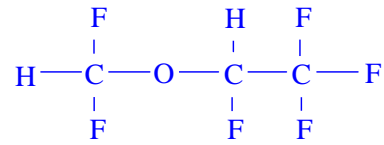
sevoflurano 92%

DESFLURANO

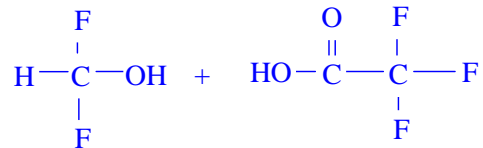
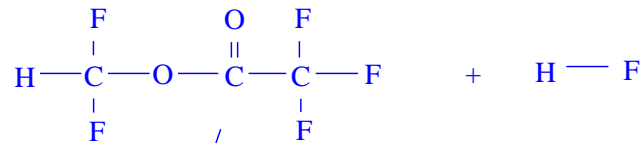
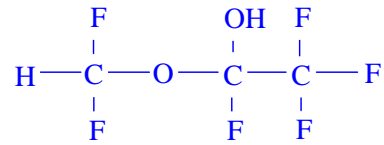
METABOLISMO

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

METABOLISMO DEL DESFLURANO



desflurano



acido trifluoroacetico

DESFLURANO

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%)