

# L'Anestesia Integrata: Aspetti Teorici e Pratici

Articolo convertito in formato pdf dal [Dott. Luigi Vicari](#)

## **Introduzione**

Per anestesia integrata (AI) intendiamo l'anestesia loco-regionale continua associata alla somministrazione di miorilassanti e ipnotici.

Da diverso tempo l'attenzione degli anestesisti si è rivolta allo studio delle modificazioni ormonali, metaboliche ed emodinamiche indotte dalla reazione da stress, da quella reazione, in altre parole, che s'innescava ogni qualvolta il nostro organismo è sottoposto a stimoli di diversa natura, di provenienza intrinseca (psichici), o estrinseca (ambientali, chirurgici, ecc.), che tendono ad alterare la sua omeostasi.

Nel caso del paziente chirurgico entrano in gioco molteplici fattori che favoriscono l'insorgere e il perpetuarsi della reazione da stress: lo stimolo doloroso intra- e post-operatorio, le variazioni della volemia, le alterazioni dell'equilibrio acido-base, le modificazioni della temperatura corporea, le perturbazioni dell'assetto psicoemativo.

## **RAZIONALE DELL'ANESTESIA INTEGRATA**

La AI mira, da una parte, mediante il blocco centrale metamericamente controllato, alla deafferentazione nocicettiva delle strutture somatiche e viscerali d'interesse chirurgico, dall'altra, con la somministrazione di ipnotici, a ridurre lo stato di agitazione psichica, relativo a una situazione ambientale particolare o in ogni modo di disagio, evitando, grazie alla curarizzazione e alla ventilazione meccanica, le alterazioni respiratorie indotte da una sedazione profonda.

## **ANESTESIA E RISPOSTA ENDOCRINO-METABOLICA.**

La risposta endocrino-metabolica e infiammatoria legata a traumi, interventi chirurgici, infezioni, è caratterizzata da una serie di variazioni fisiopatologiche, ed è chiamata reazione da stress.

L'entità di tali variazioni può essere considerata direttamente proporzionale al grado d'insulto cui il nostro organismo è sottoposto e il loro studio, qualitativo e quantitativo, durante l'intervento chirurgico, definisce non solo l'entità dello stress, ma anche la validità del metodo da noi adottato per proteggere l'organismo dagli effetti dannosi connessi all'evento traumatico.

L'esatta natura dei segnali che iniziano, mantengono e perpetuano la reazione da stress non è del tutto chiara.

Nello stress chirurgico la "ebb-phase" o "shock phase" è assente o francamente ridotta, predomina invece la "flow phase" che può durare giorni o anche settimane dopo l'intervento ed è caratterizzata da stato iperdinamico e catabolico.

Gli stimoli nocicettivi, provenienti dalle zone cruentate, trasportati a livello centrale dalle fibre A e C, le afferenze somatosensoriali e simpatiche, sembrano giocare un ruolo di primaria importanza nell'innescare la reazione da stress e nel determinare, a livello del sistema nervoso centrale, dei fenomeni plastici, responsabili dell'instaurarsi di una inusuale sensibilità al dolore.

Essi determinano infatti:

- il rilascio da parte dell'ipotalamo di CRF (corticotropin releasing factor) con successiva increzione di ACTH che causa, a sua volta, produzione di glicocorticoidi e mineralcorticoidi da parte del surrene;

- aumento della concentrazione plasmatica di GH (ormone somatotropo), PRL (prolattina), proopiomelanocortina, che è metabolizzata ad ACTH e beta-endorfina, catecolamine e ADH (ormone antidiuretico).

Anceinsulina e glucagone sono coinvolti nella reazione da stress insieme al sistema renina-angiotensina.

A queste modificazioni biochimiche si aggiungono importanti cambiamenti emodinamici e respiratori.

L'anestesia generale influenza la risposta endocrino-metabolica allo stress chirurgico in duplice maniera: da una parte per effetto diretto, farmacologico, agendo sulla secrezione ormonale; dall'altra interferendo a diversi livelli sui meccanismi responsabili della risposta stessa.

L'isoflurano riduce la produzione di ACTH e cortisone in maniera dose dipendente, la secrezione di catecolamine invece varia indipendentemente dalla quantità d'anestetico usata.

Tra gli agenti endovenosi, soprattutto morfina e fentanyl ad alte dosi sembrano ridurre solo per breve tempo l'aumento delle catecolamine plasmatiche.

Il propofol non si è dimostrato capace di modificare la produzione di ACTH e glicocorticoidi.

L'anestesia loco-regionale determina variazioni biochimiche meno importanti rispetto all'anestesia generale, almeno per quanto riguarda gli interventi condotti sugli arti e sul basso addome.

Minore efficacia invece si è notata riguardo alla protezione dallo stress perioperatorio per gli interventi praticati a livello dell'addome superiore, e ciò sembra da imputare a varie ragioni:

- assenza del blocco vagale;
- mancato blocco del frenico;
- blocco insufficiente delle afferenze simpatiche (plesso celiaco);
- blocco incompleto delle afferenze somatiche;
- notevole dispersione termica.

Tuttavia, per la chirurgia addominale alta e toracica, il blocco centrale continuo, associato ad anestesia generale leggera, determina una maggiore stabilità emodinamica intra e post-operatoria, una migliore qualità del risveglio anche dopo interventi di lunga durata, ridotta incidenza di complicanze post-operatorie soprattutto nei pazienti a rischio.

Nella pratica clinica si utilizza spesso l'associazione di anestesia epidurale e anestesia generale leggera.

### **CARATTERISTICHE DELL'ANESTESIA EPIDURALE.**

Azioni sul sistema cardiovascolare

Il blocco peridurale continuo è caratterizzato da:

- lento instaurarsi del blocco simpatico;
- possibilità di blocco selettivo;
- facile approccio alla terapia antalgica post-operatoria anche per lunghi periodi;
- precoce mobilizzazione del paziente dopo l'intervento.

Le complicanze cardiovascolari sono ai primi posti tra le cause di morte preoperatoria. Poiché quelle intraoperatorie sono solo al 10-30% del totale, particolare attenzione deve essere posta al periodo post-operatorio, continuando la terapia aggressiva nei confronti del dolore e dello stress almeno per 72.96 ore.

L'ischemia miocardica è causata da una riduzione dell'oxigen delivery e un aumento dell'oxigen consumption, fattori questi mediati dall'attivazione del simpatico.

Il blocco epidurale lombare (BEL) e il blocco epidurale toracico (BET) diminuiscono l'incidenza di accidenti ischemici miocardici per varie ragioni.

- la riduzione dei livelli di catecolamine circolanti che si associa al BEL (simpatico lombare T6-L2), il blocco dei nervi cardioacceleratori (a partenza T1 - L5), associato al blocco toracico alto (BET), possono determinare un miglioramento della performance cardiaca, impedendo la vasocostrizione del circolo miocardico e quindi riducendo l'incidenza di stenosi coronariche dinamiche anche all'atto dell'intubazione;
- il blocco della conduzione simpatico-adrenergica, indipendentemente dal livello di anestesia, determina inoltre una dilatazione dei piccoli vasi arteriosi, di resistenza, e di quelli venosi, di capacità, con conseguente riduzione del precario e del post-carico e ridotta pressione a livello degli strati sub-endocardici;
- la riduzione della frequenza cardiaca modesta o marcata, per l'instaurarsi di ipertono vagale, anch'esso indipendente dal livello di anestesia raggiunto, permette una migliore perfusione del miocardio.

Le variazioni emodinamiche inerenti al blocco centrale possono essere distinte in base all'estensione del blocco.

**Blocchi condotti sotto T4**

Si osserva una dilatazione dei vasi pelvici e di quelli degli arti inferiori; se il simpatico lombare è completo (T6-L1), anche i vasi sanguigni dell'intestino si dilatano: è stato calcolato che il sequestro totale di sangue in questo caso è di circa 1 litro.

L'organismo reagisce alla riduzione del precario con la vasocostrizione compensatoria a livello degli arti superiori, con l'attivazione simpatica nelle zone al di sopra del blocco (T1-T5).

La frequenza cardiaca rimane stabile o diminuisce solo di poco.

Invece nei pazienti ipovolemici e in quelli con gravi cardiopatie, in cui il sistema simpatico massimamente attivato consente un compenso marginale, gli effetti della riduzione del precario possono condurre a una sindrome da bassa gittata: alla ipotensione da ipovolemia relativa, fa seguito in questo caso una bradicardia spinta, determinata da attivazione di afferenze parasimpatiche attivate da tensocettori situati a livello delle camere cardiache e dell'arteria polmonare (riflesso di Bezhold Jarish).

**Blocchi condotti sopra il T4**

Questo blocco anestetico comprende i segmenti T1-T4, si verifica, oltre alla riduzione delle catecolamine circolanti, assenza di vasocostrizione degli arti superiori, con diminuzione della gittata cardiaca e della pressione arteriosa media (PAM).

Il BET, con blocco a T1-T5, anche in condizioni di ischemia acuta, determina una riduzione dell'area di ischemia, una riduzione di incidenza di aritmie a essa correlate, un aumento del diametro arteriolare nei segmenti stenotici delle coronarie.

#### **AZIONE SUL SISTEMA DELLA COAGULAZIONE**

Gli interventi chirurgici sono associati a uno stato di ipercoagulabilità, che perdura per diversi giorni dopo l'intervento, con conseguente maggiore incidenza di accidenti tromboembolici.

La causa di questo stato di alterata emostasi non è ancora stata definita, ma sembra comunque che la relazione da stress giochi un ruolo particolarmente importante: risultano compromessi ambedue i bracci del sistema emostatico con aumento in circolo di fattori procoagulanti, aumento dell'aggregazione piastrinica, riduzione degli elementi fibrinolitici.

È stato dimostrato che la somministrazione di anestetici locali per via epidurale determina, agendo sul sistema della coagulazione per mezzo della quota di sostanza riassorbita in circolo, una inibizione della aggregazione piastrinica, aumento dei livelli di AT III e una riduzione dei fattori a effetto procoagulante.

I pazienti sottoposti a interventi protesici sugli arti inferiori hanno un rischio notevolmente aumentato di incorrere in complicanze trombo-emboliche anche in virtù del lungo periodo di infermità post-operatoria cui sono costretti. L'analgesia epidurale continua post-operatoria, permettendo una precoce mobilitazione del paziente, aiuta a ridurre l'incidenza delle complicanze suddette.

Il BEL attuato per interventi ortopedici degli arti inferiori, urologici e ginecologici permette una riduzione di almeno il 30% delle perdite ematiche intra e post-operatorie, da attribuire probabilmente alla ridotta pressione venosa centrale.

#### **AZIONE SUL SISTEMA RESPIRATORIO**

Un intervento chirurgico sull'addome determina, a carico dell'apparato respiratorio, una sindrome respiratoria di tipo restrittivo con durata anche di 14 giorni: l'attività diaframmatica sembra particolarmente legata, in senso inibitorio, a impulsi dolorosi provenienti dalle strutture addominali cruentate.

L'alterazione maggiore dei volumi polmonari si rileva a carico della capacità funzionale residua, la cui riduzione può condurre alla formazione di atelettasie e di alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione con conseguente ipossiemia e maggiore incidenza di polmoniti.

Soggetti anziani, con precedenti anamnestici di BPCO, obesi, pazienti con dolore severo per interventi di chirurgia addominale maggiore o toracica risultano ovviamente i più esposti a tali complicanze.

L'anestesia generale aumenta l'incidenza delle complicanze suddette, soprattutto se attuata con alte quote di oppioidi per via sistemica.

Al contrario, il blocco epidurale toraco-lombare, iniziato preoperatoriamente e protratto nelle prime 72 ore postoperatorie, riduce l'incidenza di fenomeni patologici a carico del sistema respiratorio.

L'assenza di dolore determina infatti una riattivazione del diaframma per inibizione della trasmissione degli stimoli nocicettivi sopra citati, permettendo un miglioramento degli scambi gassosi e riducendo così l'incidenza di complicanze respiratorie post-operatorie.

Il BET si è dimostrato capace di migliorare la performance respiratoria post-operatoria anche nei pazienti asmatici e affetti da BPCO.

Tuttavia particolare attenzione deve essere posta al livello del blocco e alla concentrazione di anestetico: il blocco del nervo frenico C3-C5 determina una netta riduzione della performance respiratoria, alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione, assenza dei riflessi di protezione delle vie aeree, ipossia.

### **AZIONE SUL SISTEMA GASTROENTERICO**

L'ileo dinamico si verifica in pazienti sottoposti a interventi chirurgici addominali, politraumatizzati, ma anche in situazioni associate a intenso stress. In tali circostanze è necessario impostare delle terapie nutrizionali parenterali con aumento delle possibili complicanze e dei costi di gestione del paziente.

La motilità dello stomaco e del tenue riprende generalmente entro 24 ore dalla fine dell'intervento, mentre nel colon la peristalsi riprende solo dopo 48-72 ore. Il blocco della peristalsi è in parte imputabile al dolore addominale che inibisce, mediante archi riflessi spinali, la contrazione della fibrocellula muscolare liscia.

Il blocco epidurale può agire nel senso di una migliore protezione della motilità intestinale già a partire dal periodo intraoperatorio; infatti il blocco completo delle afferenze nocicettive impedisce l'elicitazione del riflesso spinale di inibizione della peristalsi. Inoltre il lieve ipertono vagale associato al blocco simpatico aiuta la ripresa dell'apparato gastroenterico in toto.

L'epidurale si associa in genere a una ridotta somministrazione di oppioidi per via generale e soprattutto a un aumento del flusso splancnico. Ciò è stato posto alla base della ridotta durata dell'ileo dinamico post-operatorio e della minore incidenza di deiscenze anastomotiche. La somministrazione di basse dosi di oppioidi per via epidurale non si è dimostrata in grado di inibire l'arco di riflesso spinale suddetto. Recenti studi mettono in evidenza come la ripresa più precoce della peristalsi intestinale si verifichi con la somministrazione di oppioidi e anestetici locali.

### **AZIONE SUL SISTEMA IMMUNITARIO**

Gli anestetici locali entrati in circolo attraverso i vasi epidurali sembrano possedere azione antinfiammatoria e inibire il rilascio di radicali liberi.

### **AZIONE SULLA MINZIONE**

L'idratazione preoperatoria, cui viene sottoposto il paziente, assieme alla vasodilatazione splancnica, determinano un aumento del GFR (glomerular filtration rate) e conseguentemente una diuresi osmole (superiore a 70 ml/h). Disturbi della minzione si possono osservare dopo blocco dei metameri sacrali: questi disturbi (ritenzione di urina) sono passeggeri e solo raramente richiedono il posizionamento di un catetere vescicale.

### **AZIONE SULLA TERMOREGOLAZIONE**

La perdita di calore in sala operatoria avviene in diversi modi: conduzione, convezione, radiazione, evaporazione.

Le strutture nervose centrali deputate al controllo della temperatura corporea sono guidate da diversi recettori e guidano a loro volta diversi effettori se si applica all'organismo uno stimolo termico, gli effettori della termoregolazione vengono attivati nella direzione opposta a quella dello stimolo: questo è il concetto di feed-back negativo della termoregolazione.

I recettori sono disposti in diversi tessuti: nel midollo spinale, nel mesencefalo, negli organi splancnici, nel sistema neuromuscolare, sulla cute. Questi recettori ricevono gli stimoli termici provenienti dalla periferia ed emettono degli input per i centri integratori dai quali, una volta elaborato il messaggio, partono segnali nervosi diretti agli organi effettori, onde ottenere un adeguamento della temperatura. Gli stimoli per il freddo vengono condotti principalmente dalle fibre Adelta, quelli per il caldo dalle fibre C, che trasmettono anche le sensazioni dolorose.

Quindi l'informazione sale attraverso il fascio spino-talamico, localizzato nella parte anteriore del midollo spinale.

Il centro-guida è rappresentato dall'ipotalamo, centro di integrazione dei dati; tuttavia, come si rileva da esperimenti condotti su animali con vaste lesioni ipotalamiche, anche altri centri sub-ipotalamici possono lavorare in questo senso, per cui potremmo parlare di un'organizzazione di tipo jacksoniano, nella quale i centri più bassi sono oscurati da quello più alto e più nuovo nella scala filogenetica: l'ipotalamo.

La temperatura corporea è il risultato di un bilancio tra fattori che portano alla perdita di calore e fattori che portano alla produzione di calore, meccanismi messi in atto dall'integrazione delle informazioni provenienti da tutti i recettori termici del corpo. Una temperatura media corporea inferiore alla soglia per il freddo determina vasocostrizione, termogenesi senza brivido, brivido. Una temperatura corporea superiore alla soglia ipertermica determina vasodilatazione e sudorazione. La vasocostrizione cutanea è il meccanismo più spesso usato dall'organismo per risparmiare calore. Ha luogo a livello degli shunt artero-venosi concentrati in particolare modo in corrispondenza delle estremità (mani e piedi) e comandati da fibre adrenergiche proprie.

La termogenesi senza brivido (misurato come consumo totale di ossigeno) aumenta la produzione di calore di circa il 20-40%. È prodotta soprattutto dal tessuto muscolare e da quello adiposo, dove il metabolismo è controllato dalla concentrazione di norepinefrina. Il brivido aumenta di circa 200 volte la produzione di calore.

Soglia è la temperatura centrale che produce una risposta termoregolatoria a temperatura cutanea costante.

Range intersogliare o zona nulla è il range di temperatura compresa tra la soglia di sudorazione e quella di vasocostrizione, all'interno delle quali non si hanno risposte autonome: 0,2 °C nell'uomo, 0,3 °C nella donna.

Gli anestetici volatili alterano la risposta all'ipotermia, aumentando la soglia di risposta al caldo e diminuendo quella di risposta al freddo, alterano cioè il range intersogliare. L'entità di questa alterazione dipende dalla concentrazione di anestetico inalatorio presente nella miscela inspirata.

Tuttavia, dopo un determinato decremento della temperatura centrale, si verifica la vasocostrizione compendatoria e la temperatura centrale raggiunge un plateau. Quindi la risposta all'ipotermia per la cospicua vasodilatazione presente a livello delle zone in cui è presente il blocco simpatico cui fa seguito, dopo un certo periodo, la vasocostrizione nei territori a monte del blocco.

Quando anestesia generale ed epidurale sono combinate, si possono raggiungere gradi molto spinti di ipotermia senza che la temperatura centrale raggiunga un plateau.

## **AZIONE SUL DOLORE**

L'anestetico locale, iniettato per via epidurale, agisce a diversi livelli;

- ganglio sensitivo;
- radici nervose;
- corno posteriore del midollo spinale;
- paravertebrale.

L'azione più importante è sicuramente quella sul midollo e sulle radici, dove l'anestetico giunge grazie a un ingrediente di concentrazione, permea le strutture ivi presenti e impedisce la trasmissione delle sensazioni dolorose.

Il buon controllo del dolore post-operatorio che si ottiene con l'anestesia peridurale può essere in parte ricondotto al concetto di "preemptive analgesia", la cruentazione dei tessuti periferici in assenza di blocco antalgico completo determina:

- sensibilizzazione dolorifica periferica, ovvero una riduzione della soglia di stimolazione dei nocicettori;
- una sensibilizzazione algogena centrale.

Queste due condizioni causano una maggiore suscettibilità dell'organismo al dolore post-operatorio. La somministrazione di sostanze analgesiche prima del verificarsi dell'evento chirurgico determina una riduzione dell'entità dei due fenomeni.

Oppioidi e talvolta alfa2-agonisti vengono associati all'anestetico locale somministrato per via epidurale. Gli oppioidi agiscono sul dolore in diversi modi:

- azione depressiva spinale diretta;
- azione depressiva sulle fibre nervose afferenti nocicettive, e stimolante su quelle tattili e propriocettive;
- azione a livello del tronco con stimolazione delle vie discendenti inibitorie spinali.

Queste sostanze, una volta iniettate a livello epidurale, vengono in parte riassorbite, tramite i vasi epidurali, dalla circolazione generale: tale assorbimento è direttamente proporzionale alla lipofilia della sostanza somministrata (il picco plasmatico con la morfina si ha dopo 10 minuti dall'iniezione), in parte si fissano sul grasso epidurale e in parte superano la dura madre, entrano nel liquor di cui seguono il flusso in senso rostrale, rendendosi così responsabili dell'estensione del livello analgesico e di effetti soprasspinali precoci e tardivi.

Fattori importanti riguardo la dinamica della sostanza iniettata sono:

- gradiente di concentrazione;
- peso molecolare (la permeabilità è inversamente proporzionale alla radice quadrata del peso molecolare);
- grado di ionizzazione: solo la parte non ionizzata passa la dura madre, il grado di ionizzazione è condizionato dalla differenza esistente tra pKa della sostanza e pH extracellulare;
- spessore della dura madre;
- quantità di superficie durale esposta alla sostanza stessa: aumentando la superficie meningeale a contatto con soluzione analgesica infatti, cresce l'assorbimento di quest'ultima e quindi la quantità di sostanza presente a livello liquorale. Il 2% circa della morfina iniettata a livello perimidollare passa il liquor e si fissa alle strutture più superficiali del midollo. L'azione della morfina inizia circa dopo 20 minuti dall'iniezione, raggiunge un acme dopo 30 minuti e persiste per 8-20 ore. Il lento assorbimento liquorale della morfina, con la successiva migrazione in senso rostrale, è responsabile degli effetti ritardati sul centro del respiro. Questi, generalmente, non si verificano con la somministrazione di fentanyl, che ha una cinetica molto rapida e una minore migrazione rostrale.

La somministrazione di piccole dosi di oppioidi e anestetici locali permette di raggiungere un buon livello di analgesia con concentrazioni plasmatiche basse, provocando quindi effetti collaterali ridotti. Se si vogliono evitare effetti sistemici del riassorbimento morfino infatti, non si devono somministrare dosi oltre 4-5-mg.

## **ALFA2 - AGONISTI**

La clonidina è un alfa2 agonista usato, generalmente, come antipertensivo e come farmaco adiuvante negli stati di agitazione psicomotoria per soggetti in crisi di astinenza da oppioidi. È stata impiegata per la prima volta a scopo analgesico per via epidurale nel 1984.

È una molecola altamente lipofila che migra, se iniettata a livello perimidollare, in parte del grasso ivi presente, in parte nel compartimento plasmatico, contribuendo così alla sedazione (azione a livello del locus caeruleus), in parte verso il corno posteriore della sostanza grigia; legandosi ai

ricettori alfa<sub>2</sub> presinaptici impedisce il rilascio della sostanza P e determina iperpolarizzazione cellulare con inibizione della trasmissione nervosa verso i centri soprasspinali.

L'effetto, invece, sul nucleo del tratto solitario è responsabile della bradicardia e dell'ipotensione, che raggiunge il suo acme dopo due ore dall'iniezione.

La dose minima analgesica di clonidina per l'intervento chirurgico, se associata ad AL e morfina, è di 1 mc/Kg. È stato constatato che la somministrazione preoperatoria della clonidina determina una ridotta incidenza di brivido post-operatorio.

## **CARATTERISTICHE DEGLI ANESTETICI LOCALI.**

Scegliere l'anestetico migliore significa tener conto:

- delle caratteristiche del paziente, discriminando quelli a rischio di sviluppare effetti tossici;
- del tipo di blocco da ottenere;
- delle caratteristiche dell'anestetico, della dose sicura, soprattutto se si opta per una perfusione continua.

Caratteristiche del paziente

In generale si vede che fattori come peso, età, gravidanza e insufficienza renale sono importanti quanto le alterazioni emodinamiche e della funzionalità epatica nel determinare effetti tossici degli anestetici. La richiesta di anestetico locale per il blocco epidurale si riduce con l'aumentare dell'età. Patologie concomitanti: la bassa gittata, l'ipossia, l'acidosi (soprattutto se metabolica + respiratoria) e la cirrosi sono fattori che alterano il metabolismo degli anestetici locali, così come l'ipoproteinemia (maggiore quantità di sostanza libera nel sangue) e le cardiopatie cianogene, poiché il polmone intrappola gran parte dell'anestetico ionizzato, riducendo il suo effetto sul cuore e sul sistema nervoso centrale.

Per quanto riguarda le interazioni farmacologiche, soprattutto cimetidina, alotano, propranololo, riducono la clearance della lidocaina per inibizione diretta della sua biotrasformazione e per riduzione del flusso epatico; in altri casi la tossicità è dovuta alla maggior quota di sostanza anestetica liberata dal legame proteico.

Parametri dell'anestetico.

La scelta di un anestetico locale è guidata, oltre che dai fattori suddetti, dall'onset time, dalla sua durata di azione, dalla potenza e dalle caratteristiche peculiari dell'anestetico, da eventuali effetti tossici a esso associati.

“Onset Time”

È il tempo che occorre per raggiungere una concentrazione minima peri-intraneurale per l'instaurarsi del blocco nervoso. L'attraversamento delle membrane biologiche dipende dal peso molecolare e dalla liposolubilità della molecola. La diffusibilità dalla sede d'iniezione dipende dall'idrofilia. Quindi le caratteristiche di un anestetico dipendono dal rapporto idro/liposolubilità.

La forma ionizzata non è liposolubile, non passa cioè le membrane, mentre la non ionizzata è liposolubile e può attraversare le membrane. La frazione attiva di un anestetico, all'interno della cellula, è invece quella ionizzata. La velocità di ingresso è influenzata dalla liposolubilità e dalla capacità di diffusione.

Il pK<sub>a</sub> è il pH al quale la sostanza è presente in parti uguali (ionizzata e non). Le soluzioni in commercio hanno un pH acido: il pK<sub>a</sub> degli anestetici commerciali varia da 7,9 a 8,1 con una grossa quota di forme ionizzate, quindi non liposolubili. Per aumentare la velocità di azione possiamo aumentare la dose di anestetico o aumentare...