

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Linee guida per la pratica sicura dell'anestesia totale per via endovenosa (TIVA)

Sommario

Sono presentate le linee guida per la pratica sicura nell'uso di infusioni di farmaci per via endovenosa per l'anestesia generale. Quando il mantenimento dell'anestesia generale avviene per infusione endovenosa, questo viene indicato come anestesia endovenosa totale. Sebbene l'anestesia endovenosa totale abbia vantaggi per alcuni pazienti, la tecnica più comune utilizzata per il mantenimento dell'anestesia nel Regno Unito e in Irlanda rimane la somministrazione di un anestetico volatile inalato. Tuttavia, l'uso di una tecnica inalatoria a volte non è possibile e, in alcune situazioni, l'anestesia inalatoria è controindicata. Pertanto, tutti gli anestesisti dovrebbero essere in grado di eseguire un'anestesia endovenosa totale in modo competente e sicuro. Ai fini della semplicità, queste linee guida utilizzeranno il termine anestesia endovenosa totale ma comprenderanno anche tecniche che prevedono una combinazione di infusione endovenosa e anestesia inalatoria. Questo documento è inteso come una linea guida per la pratica sicura quando si utilizza l'anestesia endovenosa totale e non come una rassegna dei pro e dei contro dell'anestesia endovenosa totale rispetto all'anestesia inalatoria in situazioni in cui entrambe le tecniche sono possibili. **FIN**

Raccomandazioni

1. Tutti gli anestesisti dovrebbero essere addestrati e competenti nella somministrazione della TIVA. Le scuole di anestesia e gli organismi di formazione dovrebbero fornire l'insegnamento, la formazione e l'esperienza pratica della TIVA a tutti i tirocinanti di anestesia e terapia intensiva. I responsabili dei servizi di anestesia hanno la responsabilità di garantire che tutti gli anestesisti abbiano le conoscenze e le competenze necessarie per somministrare la TIVA in modo competente e sicuro.
2. Quando l'anestesia generale deve essere mantenuta mediante infusione di propofol, si raccomanda l'uso di una infusione a una concentrazione controllata (TCI).
3. Il valore delle concentrazioni di partenza dovrebbe essere scelto in base alle caratteristiche del paziente, ai farmaci somministrati contemporaneamente e alla situazione clinica. I pazienti più anziani, fragili o malati possono trarre beneficio dall'impostazione di una bassa concentrazione iniziale di propofol bersaglio e da piccoli boli incrementali ripetuti.
4. All'interno di un reparto di anestesia, è preferibile utilizzare solo una concentrazione di propofol e diluire il remifentanil in un'unica concentrazione standard.
5. Il set di infusione attraverso il quale viene erogata la TIVA deve avere un connettore Luer-lock su ciascuna estremità, una valvola anti sifone sulla linea di somministrazione del farmaco e una valvola anti-reflusso su qualsiasi linea di somministrazione del fluido. Le linee di farmaci e fluidi dovrebbero unirsi il più vicino possibile al paziente per ridurre al minimo lo spazio morto. Si raccomanda l'uso di set di somministrazione specificamente progettati per TIVA.

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

6. Le pompe per infusione devono essere programmate solo dopo che la siringa contenente il farmaco da infondere è stata inserita nella pompa.
7. La cannula endovenosa o il catetere venoso centrale attraverso cui viene erogata l'infusione dovrebbero, ogniqualvolta sia possibile, essere visibili durante l'anestesia.
8. Gli anestesisti dovrebbero avere familiarità con i principi, l'interpretazione e le limitazioni del monitoraggio dell'elettroencefalogramma (EEG) elaborato. L'osservazione della traccia EEG e dell'attività elettromiografica può migliorare l'utilità clinica del monitoraggio.
9. L'uso di un monitor EEG elaborato (pEEG) è raccomandato quando si utilizza un farmaco di blocco neuromuscolare durante la TIVA.
10. Quando la TIVA viene somministrato al di fuori della sala operatoria, dovrebbero applicarsi gli stessi standard di pratica e monitoraggio come per l'anestesia in sala operatoria.

Introduzione

Quando il mantenimento dell'anestesia generale avviene per infusione endovenosa ((i.v.), questo viene indicato come TIVA. Sebbene la TIVA abbia vantaggi per alcuni pazienti, ed è la tecnica preferita di alcuni anestesisti, la tecnica più comune utilizzata per il mantenimento dell'anestesia rimane la somministrazione di un anestetico volatile inalato. Tuttavia, l'uso di una tecnica inalatoria a volte non è possibile, ad esempio, quando l'anestesia eseguita al di fuori della sala operatoria, durante il trasporto o per alcuni interventi sulle vie aeree. Inoltre, in alcune situazioni l'anestesia inalatoria è controindicata, ad esempio, nei pazienti con ipertermia maligna, o la TIVA può essere vantaggiosa, ad esempio, nei pazienti ad alto rischio di nausea e vomito postoperatorio (PONV) o quando si esegue il monitoraggio intraoperatorio somatosensoriale o sono richiesti potenziali evocati motori. Pertanto, tutti gli anestesisti dovrebbero essere in grado di eseguire la TIVA in modo competente e sicuro.

La conoscenza richiesta da un anestesista che utilizza TIVA include:

1. i principi alla base del raggiungimento e del mantenimento di un'appropriata concentrazione plasmatica e cerebrale di farmaco anestetico i.v.;
2. i fattori che determinano il raggiungimento del target desiderato di concentrazione del farmaco e come regolarlo alla luce della risposta del paziente;
3. aspetti pratici per assicurare che la dose prevista di farmaco sia somministrata al paziente;
4. monitoraggio del paziente che riceve TIVA compreso l'uso e l'interpretazione dei monitor EEG.

Raggiungere una concentrazione desiderata del farmaco nel paziente

Tutti gli anestesisti devono conoscere i principi di farmacocinetica alla base della TIVA per essere in grado di raggiungere e mantenere un'appropriata concentrazione di un farmaco anestetico o analgesico i.v. nel plasma e nel cervello del paziente. Il raggiungimento di una concentrazione plasmatica stabile di un farmaco richiede velocità di infusione di farmaci variabili. Ad esempio, durante l'induzione e il mantenimento dell'anestesia, un bolo o una infusione rapida devono essere seguiti da una velocità di infusione decrescente. La concentrazione del farmaco

Anaesthesia 2019, 74, 211–224

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

ottenuta nel plasma e nel cervello può essere prevista da modelli farmacocinetici (Appendice 1). L'anestesia può essere indotta e mantenuta usando il dosaggio manuale, in cui l'anestesista determina la/e dose/i del/i bolo/i utilizzata/i, oppure l'uso di una pompa TCI in cui l'anestesista inserisce il target di concentrazione desiderato da raggiungere nel plasma e nel cervello del paziente.

Infusione a target controllato

Una pompa TCI contiene un microprocessore programmato con modelli farmacocinetici per i farmaci più importanti. L'utente seleziona il farmaco e il modello farmacocinetico che deve essere utilizzato da quella pompa TCI e inserisce le caratteristiche del paziente (covariate) come peso corporeo ed età, e il target plasmatico o la concentrazione del "cervello" (sito dell'effetto), con la pompa che determina il bolo iniziale e velocità di infusione successivi. I due modelli di propofol per adulti più comunemente usati sono Marsh e Schnider.

Quanto è importante il modello farmacocinetico per il paziente?

È probabile che un modello farmacocinetico sia applicabile a pazienti con caratteristiche simili

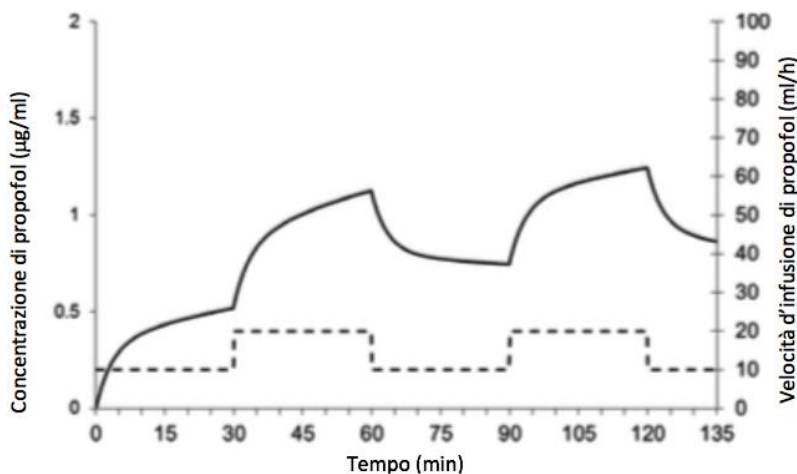


Figura 1. Concentrazione plasmatica (linea continua) stimata raggiunta alternando a velocità d'infusione (linea tratteggiata) da 10 a 20 ml/h con il propofol all'1% in un adulto di 70 Kg senza dose bolo (modello Marsh). La concentrazione si modifica lentamente e non raggiunge una concentrazione normalmente utilizzata per l'anestesia generale.

ai soggetti in cui è stato sviluppato. La maggior parte dei modelli farmacocinetici è stata sviluppata in soggetti giovani, sani e non obesi; è richiesta cautela quando si utilizzano modelli in pazienti con caratteristiche diverse (ad esempio ASA 3-5, pazienti più anziani, pazienti obesi). I modelli Marsh e Schnider sono applicabili soprattutto agli adulti sani e i modelli Kataria e Paedfusor solo per i bambini. Il modello per il propofol Eleveld è stato sviluppato da una più ampia varietà di pazienti ed è adatto all'uso nei bambini, negli anziani

e negli obesi, ma non è ancora stato inserito nelle pompe TCI disponibili in commercio.

È improbabile che le concentrazioni plasmatiche di farmaci nei singoli pazienti siano identiche a quelle previste dal modello farmacocinetico e visualizzate dalla pompa TCI. *La differenza media tra le concentrazioni stimate e misurate è in genere inferiore al 25%, ma, se il paziente differisce dalla popolazione in cui è stato sviluppato il modello, la differenza potrebbe essere considerevolmente maggiore.* In tali circostanze, le pompe TCI possono essere uno strumento utile per la titolazione di un'infusione di propofol (effetto clinico o l'effetto desiderato sull'EEG

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

misurato da un monitor con EEG processato), ma la concentrazione predetta del propofol non può essere considerata accurata.

L'ASA e la Società per l'Obesità e l'Anestesia Bariatrica

(SOBA) hanno pubblicato una linea guida che include la discussione sull'uso di TIVA nel paziente chirurgico obeso. Vi è una mancanza di evidenze sul fatto che sia meglio usare il peso corporeo totale o un altro valore come il peso corporeo corretto quando si utilizza una pompa TCI con questi modelli negli obesi. I modelli farmacocinetici Marsh e Schnider e le concentrazioni plasmatiche del propofol calcolate potrebbero non essere accurate negli obesi. Il peso corporeo massimo accettato dalle pompe Marsh TCI è di 150 kg e le pompe che utilizzano il modello Schnider accettano solo variabili che determinano un indice di massa corporea (BMI) $<35 \text{ kg/m}^2$ per le donne o $<42 \text{ kg/m}^2$ per gli uomini. Quando si utilizza la TIVA negli obesi, si consiglia la titolazione con l'effetto clinico e il monitoraggio con EEG processato.

Infusioni manuali

Quando la TIVA viene somministrato manualmente (cioè senza una pompa TCI), è necessaria una conoscenza approfondita della farmacocinetica dei farmaci utilizzati. Una velocità di infusione fissa può causare concentrazioni in aumento, in calo o stabili, a seconda della velocità di somministrazione e della durata dell'infusione, con conseguente rischio di sovradosaggio o sottodosaggio. Va ricordato che anche quando si usano farmaci con i profili farmacocinetici più rapidi, un semplice cambiamento nella velocità di infusione è associato a un ritardo significativo prima che le concentrazioni plasmatiche cambino in modo apprezzabile; questo ritardo è ancora maggiore per le concentrazioni nel sito effettore e per l'effetto clinico.

All'avvio di una infusione di propofol a una velocità fissa senza un bolo iniziale, le concentrazioni aumentano molto lentamente e raggiungono una condizione di equilibrio dopo diverse ore (figura 1). Se non viene somministrata alcuna dose di carico, la somministrazione per infusione fissa sarà inizialmente associata a concentrazioni inadeguate. D'altra parte, dopo un certo tempo a una velocità di infusione fissa, le concentrazioni possono salire a livelli eccessivi. Allo stesso modo, se la velocità di infusione è ridotta, le concentrazioni plasmatiche cambieranno lentamente. Al contrario, il remifentanil raggiunge circa il 75% della concentrazione allo steady-state dopo 5 minuti, con il 100% raggiunto dopo 15-20 minuti. Esempi di protocolli di infusione manuale per propofol e remifentanil sono disponibili nell'appendice.

Scegliere una concentrazione di farmaco target appropriata per un paziente

Si raccomanda una correzione clinica della risposta del singolo paziente al propofol durante l'induzione e il mantenimento dell'anestesia. La concentrazione di farmaco ottenuta dovrebbe essere sufficiente a produrre perdita di coscienza e prevenire il movimento in risposta a stimoli nocivi. Tuttavia, la concentrazione non dovrebbe essere eccessiva, poiché ciò può causare una marcata ipotensione e un ritardo nel recupero dall'anestesia. Non c'è una concentrazione plasmatica o del sito effettore appropriata per tutti i pazienti. Piuttosto, la concentrazione richiesta dipenderà dalla variazione interindividuale del paziente, da altri farmaci somministrati e dal grado di stimolo chirurgico.

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Variabilità interindividuale

Vi è una considerevole variabilità tra i pazienti nella concentrazione di propofol nel cervello richiesta per l'anestesia, come nel caso degli anestetici volatili. La concentrazione cerebrale richiesta non può essere prevista in anticipo, ma l'osservazione della risposta del paziente durante l'induzione dell'anestesia può dare un'indicazione della concentrazione approssimativa di propofol che è probabile sia richiesta per il mantenimento. In generale, i pazienti più anziani richiedono una concentrazione di farmaco anestetico cerebrale inferiore rispetto ai pazienti più giovani, ma vi è una considerevole variazione tra individui della stessa età e sovrapposizione tra pazienti di età diverse. I pazienti ASA 3-5 richiedono una gestione particolarmente attenta. Possono richiedere una concentrazione più bassa per produrre anestesia e possono diventare ipotensivi durante e dopo il periodo di induzione.

Somministrazione di altri farmaci

La somministrazione di oppioidi, benzodiazepine, ketamina, adrenocettori α_2 -agonisti, magnesio e protossido di azoto determinano una marcata riduzione della concentrazione di propofol cerebrale richiesta. La sinergia dell'effetto si verifica tra il propofol e gli oppioidi. Gli oppioidi riducono la dose di propofol richiesta per produrre la perdita di coscienza e, in particolare, per ridurre i movimenti e le risposte emodinamiche agli stimoli dolorosi.

Un'infusione di remifentanil viene spesso utilizzata insieme con l'infusione di propofol. La breve durata dell'effetto dopo l'interruzione del remifentanil consente di somministrare dosi che riducono il fabbisogno di propofol di circa il 50% (Tabella 1) senza causare una prolungata depressione respiratoria dopo l'intervento chirurgico. Tuttavia, il remifentanil intraoperatorio non fornisce analgesia postoperatoria. Le infusioni di remifentanil a dose più elevata (concentrazione target superiore a 5 ng/ml o infusioni superiori a 0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}/\text{min}$) possono causare tolleranza acuta agli oppioidi o iperalgesia indotta da oppiacei, ma il significato clinico di questo è incerto.

Grado di stimolo chirurgico

La concentrazione di propofol cerebrale necessaria per un'adeguata anestesia durante l'intervento chirurgico è influenzata dall'entità dello stimolo chirurgico. Un blocco anestetico regionale efficace ridurrà la concentrazione di propofol richiesta.

Concentrazioni target tipiche nella pratica di routine

Le concentrazioni target devono essere determinate individualmente in base alle caratteristiche del paziente, ad altri farmaci somministrati e all'ampiezza prevista dello stimolo chirurgico. Se è necessaria un'induzione relativamente rapida dell'anestesia, sono tipicamente utilizzato in pazienti sani giovani o di mezza età concentrazioni iniziali target di propofol nel plasma (modello Marsh) o al sito effetto (modello Schnider) di 4-6 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Durante il mantenimento dell'anestesia, tipiche concentrazioni target sono di 3,0- 6,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (senza oppioidi) o 2,5-4,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (con oppioidi). Possono essere richieste dosi più alti per individui ansiosi e "robusti", mentre dosi più basse sono appropriati per i pazienti più anziani, fragili o malati.

In alternativa, un'induzione più lenta dell'anestesia può essere ottenuta impostando una concentrazione di propofol iniziale più bassa (ad esempio 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) e facendo ripetuti incrementi

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

di 0,5-1,0 µg/ml verso la concentrazione desiderata. Questa tecnica può essere particolarmente utile per i pazienti anziani, fragili o malati perché associati a una caduta della pressione sanguigna meno grave e meno rapida. Un'induzione più lenta rende inoltre più facile per l'anestesista osservare la concentrazione stimata al sito effettore a cui il paziente smette di rispondere agli stimoli.

Si raccomanda che tale calibrazione clinica della risposta del singolo paziente al propofol avvenga di routine durante l'induzione dell'anestesia mediante TCI. Questo può essere ottenuto notando le concentrazioni del sito effettore in cui vi è A. perdita di risposta alla parola; e B. perdita di movimento in risposta a uno stimolo nocivo (ad esempio una pressione molto ferma sull'angolo della mandibola). Quest'ultima concentrazione può essere utilizzata come guida per la concentrazione approssimativa che potrebbe essere richiesta durante il mantenimento dell'anestesia.

Quando il remifentanil viene somministrato con propofol come TCI, vengono comunemente

Remifentanil concentrazione effetto sito (ng/ml)	0		2		4		utilizzate
	ED ₅₀	ED ₉₅	ED ₅₀	ED ₉₅	ED ₅₀	ED ₉₅	
Stimolo verbale	2,9	3,8	2,4	3,1	2,0	2,7	
Riflesso palpebrale	2,8	3,4	1,8	2,6	1,7	2,5	
Stimolazione elettrica tetanica	4,1	6,6	1,8	3,8	1,3	3,3	

Tabella 1. Influenza di diverse concentrazioni di remifentanil sul sito effettore necessarie per l'assenza di risposta a diversi stimoli. Sono riportate le concentrazioni di propofol sul sito effettore che hanno una probabilità di assenza di risposta al 50% (ED₅₀) e al 95% (ED₉₅). I dati sono derivati da uno studio su pazienti di sesso femminile ASA 1 con un'età compresa tra 18 e 60 anni.

concentrazioni di remifentanil target di 2-6 ng/ml (equivalenti alle percentuali di infusione manuale di circa 0,08-0,25 µg/Kg/min) e di solito richiedono la ventilazione del paziente, in quanto la ventilazione spontanea è rara con concentrazioni > 1,5 ng/ml negli adulti. Durante il mantenimento dell'anestesia, la concentrazione target di propofol e la somministrazione di oppioidi devono essere regolati, utilizzando il giudizio clinico supportato dall'osservazione dei segni clinici, e integrati dall'uso di un dispositivo con EEG processato se il paziente ha ricevuto un farmaco bloccante neuromuscolare.

Aspetti pratici dell'uso sicuro di TIVA

Errori durante TIVA possono portare alla mancata somministrazione del farmaco previsto, sottodosaggio, sovradosaggio o altre complicazioni. Nel NAP5, le due cause più comuni di stato di coscienza accidentale durante la TIVA sono state l'incapacità di somministrare la dose prevista di farmaco e una scarsa comprensione dei principi farmacologici sottostanti.

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Concentrazioni di farmaci, pompe, modelli e siringhe

All'interno di un servizio di anestesia è preferibile disporre solo di una concentrazione di propofol; la disponibilità dell'1% e del 2% di propofol crea possibilità di errore. Per lo stesso motivo, il remifentanil deve essere diluito in un'unica concentrazione standard. Se viene utilizzata più di una concentrazione di farmaco, devono essere predisposti modalità operative sicure per ridurre al minimo il rischio di errore del farmaco.

Un numero adeguato di pompe TCI dovrebbe essere disponibile nelle aree in cui vengono utilizzate le infusioni di propofol per il mantenimento dell'anestesia. È preferibile utilizzare un singolo modello di pompa TCI, che dovrebbe contenere un gruppo di modelli farmacocinetici approvato localmente.

Siringhe della stessa capacità di diversi produttori hanno diametri interni variabili, così che per la stessa corsa dello stantuffo della siringa si eroga volumi di farmaco diversi. Pertanto, è necessario programmare la pompa di infusione con la marca di siringa utilizzata. È preferibile che una singola marca di siringa venga utilizzata all'interno di un reparto. Le siringhe utilizzate per TIVA dovrebbero avere connettori Luer-lock per ridurre il rischio di disconnessione accidentale.

Le opzioni disponibili durante la programmazione di una pompa TCI devono essere limitate alle concentrazioni di farmaco concordate, modello (i) di farmacocinetica e tipo di siringa per ridurre il rischio di selezionare la concentrazione, il modello o il tipo di siringa errati.

Le pompe sia per le infusioni TCI che per le infusioni a frequenza fissa dovrebbero avere allarmi acustici abilitati di base. Gli allarmi devono includere l'alta pressione, l'infusione interrotta, la siringa vuota, la disconnessione dalla rete elettrica e la batteria scarica. Alcune pompe hanno anche un allarme per una caduta di pressione che potrebbe consentire di rilevare alcune disconnessioni. Le pompe per infusione che riducono automaticamente la velocità di infusione ad una bassa velocità di mantenimento della vena aperta quando la siringa è quasi vuota, non devono essere utilizzate per le infusioni di propofol o di remifentanil. Ci dovrebbe essere un display per indicare che l'infusione è in corso.

Il malfunzionamento o la rottura della pompa non sono rari; tuttavia, in caso di rottura dell'attrezzatura o malfunzionamento, e laddove si verificano danni potenziali o reali, questo dovrebbe essere segnalato con **un incident reporting** e segnalato alla ditta produttrice.

Miscelazione di farmaci per infusione

La miscelazione di propofol e remifentanil in una singola siringa non è raccomandata in quanto presenta una serie di svantaggi: non è possibile regolare separatamente i componenti ipnotici e analgesici dell'anestetico; quando viene utilizzato un modello TCI per il propofol, l'infusione rapida in induzione o quando si aumenta la concentrazione target è probabile che porti alla somministrazione di una dose eccessiva di remifentanil; *se si usa una bassa concentrazione di remifentanil (ad esempio 5 µg/ml) nella miscela, il remifentanil diventa instabile e si altera nella siringa; e il remifentanil e il propofol si separano e si stratificano quando miscelati in una siringa con conseguente variazione delle concentrazioni di remifentanil in diverse regioni della siringa.*

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Set di somministrazione per infusione di farmaci e cannule i.v.

Il set di infusione attraverso il quale viene erogata la TIVA deve avere un connettore Luer-lock a ciascuna estremità per ridurre il rischio di disconnessione accidentale e una valvola antisifone

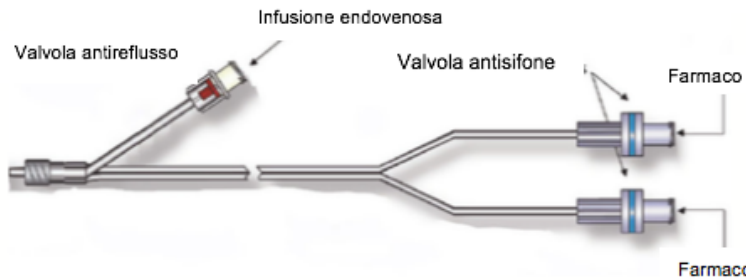


Figura 2 Diagramma che dimostra la disposizione di un connettore multi-lume che include una valvola anti-reflusso per il fluido endovenoso e le valvole anti-sifone per i farmaci per via endovenosa.

sulla linea di somministrazione del farmaco per prevenire l'infusione incontrollata da una siringa danneggiata. Quando si somministra più di una infusione attraverso un singolo cannula i.v. (o lume centrale del catetere venoso) deve essere presente una valvola antireflusso per impedire il flusso all'indietro

del farmaco nella tubazione di infusione. È particolarmente importante che questo sia presente su una linea di somministrazione i.v di fluidi. Le linee del farmaco e del fluido dovrebbero unirsi il più vicino possibile al paziente per ridurre al minimo lo spazio morto in cui un farmaco può accumularsi piuttosto che entrare nella vena (Fig. 2). La linea di infusione attraverso la quale viene somministrata la TIVA dovrebbe avere il minor numero di potenziali siti di perdita. Una linea continua dalla siringa alla cannula è l'ideale, senza connessioni aggiuntive o rubinetti a tre vie. I set di somministrazione appositamente progettati per TIVA hanno maggiori probabilità di soddisfare i requisiti di cui sopra rispetto ai set auto assemblati e per questo motivo sono raccomandati. È essenziale che la cannula attraverso cui viene somministrata la TIVA sia collocata in modo sicuro in una vena. Particolare cautela deve essere esercitata se una cannula viene inserita in una vena nella fossa antecubitale, dove la somministrazione sottocutanea accidentale può essere difficile da rilevare. Lo stato di coscienza accidentale nei pazienti con TIVA è comunemente dovuta alla mancata somministrazione del farmaco a causa di un problema con cannula i.v.. Una precedente guida ha raccomandato che la cannula l'i.v., attraverso la quale viene somministrata la TIVA, dovrebbe essere "visibile in ogni momento". È noto che durante alcune operazioni l'osservazione costante della cannula i.v. potrebbe non essere pratico. In queste circostanze, gli anestesisti dovrebbero avere una maggiore attenzione ai problemi con l'infusione e ispezionare periodicamente il sito della cannula, se possibile. Il sito della cannula deve essere ispezionato immediatamente se la risposta del paziente al/i farmaco/i infuso/i appare inferiore a quella prevista.

Preparazione per TIVA

Le pompe devono essere caricate prima dell'uso e, se possibile, alimentate dalla rete durante l'uso per prevenire errori dovuti all'esaurimento della batteria. Le pompe per infusione devono essere programmate solo dopo che una siringa contenente il farmaco da infondere è stata collocata nella pompa. Casi di stato di coscienza si sono verificati quando una siringa di propofol è stata collocata in una pompa che era già stata programmata per dare un infuso di remifentanil.

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Tali errori possono anche essere ridotti disponendo di un a disposizione standard delle pompe, ad esempio posizionando la pompa di infusione del propofol nella parte superiore di qualsiasi pila di pompe.

Le siringhe dovrebbero essere etichettate con il nome e la concentrazione del farmaco. Per evitare di somministrare farmaci in una siringa etichettata in modo errato e per evitare di somministrare il diluente senza farmaco attivo, le etichette dei farmaci devono essere attaccate alle siringhe solo quando viene preparato il farmaco previsto.

La maggior parte delle formulazioni di propofol disponibili in Europa supporta la crescita batterica e l'infezione postoperatoria è il risultato del propofol contaminato. Il Propofol dovrebbe essere preparato usando le precauzioni per ridurre il rischio di contaminazione. *Prima dell'uso, il collo dell'ampolla o il tappo di gomma devono essere disinfettati con alcool e ogni volta deve essere utilizzata una nuova siringa sterile e un dispositivo di estrazione. Tutte le siringhe devono essere preparate poco prima di essere utilizzate e quelle non utilizzati immediatamente devono essere chiuse con un tappo.*

Gestione della TIVA

I farmaci da somministrare, la programmazione della pompa, il set di infusione e la cannula i.v. deve essere controllata prima di iniziare la TIVA. All'induzione, la dose di farmaco somministrato dalla pompa e le velocità di infusione devono essere osservate periodicamente come controllo che il sistema funzioni come previsto. Se deve essere somministrato un farmaco bloccante neuromuscolare, questo dovrebbe essere somministrato solo dopo aver confermato la perdita di coscienza.

Quando si utilizza l'anestesia TCI, di solito non sono necessari boli "manuali" aggiuntivi e la concentrazione target deve essere aumentata per approfondire l'anestesia. Se viene somministrato un bolo manuale, le concentrazioni di farmaco visualizzate saranno inaccurate per diversi minuti.

La pompa per infusione deve essere visibile durante l'anestesia. L'anestesista dovrebbe osservare la velocità di infusione (ad es. ml/h o mg/kg/h) ogni pochi minuti. Se, durante il mantenimento dell'anestesia, una pompa TCI si spegne a causa di una batteria scarica o deve essere riavviata a causa di un malfunzionamento, non è opportuno riavviare l'anestesia TCI utilizzando la concentrazione target precedente. Se ciò avvenisse, i calcoli della pompa non terrebbero conto del farmaco precedentemente somministrato e infonderebbero un'altra dose di induzione mediante infusione rapida, risultando in una concentrazione di farmaco eccessivamente elevata. Se una pompa si spegne accidentalmente, è opportuno riavviarla in modalità manuale e programmare una velocità di infusione simile a quella erogata al momento dell'errore.

Tutti i dispositivi di accesso vascolare utilizzati per TIVA devono essere lavati con almeno il doppio del volume di spazio morto del dispositivo al termine della procedura. Se ciò non viene fatto, potenti farmaci anestetici (ad esempio remifentanil o farmaci bloccanti neuromuscolari) possono rimanere nello spazio morto di un dispositivo vascolare di accesso e può essere accidentalmente somministrato al paziente nel postoperatorio.

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Consenso per l'anestesia

Come per tutti gli interventi medici, l'uso di TIVA richiede un'analisi dei rischi e dei benefici per il paziente a cui sarà somministrato. Alcuni studi osservazionali hanno trovato un'associazione tra TIVA e una maggiore incidenza di risveglio accidentale durante l'anestesia generale, mentre altri non l'hanno trovato. Uno studio osservazionale ha trovato un'associazione tra TIVA e miglioramento dell'esito dopo l'intervento chirurgico oncologico, ma sono attesi i risultati degli studi randomizzati. L'anestesista dovrebbe considerare quali informazioni il paziente vorrebbe conoscere sulla tecnica scelta. Tuttavia, la descrizione di tutti gli aspetti della tecnica anestetica nel processo di consenso potrebbe essere indesiderabile e poco pratica. L'uso della TIVA in sé non è un aspetto della tecnica di anestesia che richiede abitualmente un consenso formale specifico, a condizione che venga osservata la migliore pratica. Se il consenso è richiesto dovrebbe essere valutato caso per caso.

Monitoraggio del paziente durante la TIVA

Il monitoraggio del paziente durante la TIVA deve essere in accordo con le raccomandazioni dell'Associazione degli anestesisti per gli standard di monitoraggio durante l'anestesia e il risveglio. Si consiglia l'uso di un monitor per l'EEG (BIS) processato quando si utilizza un farmaco di blocco neuromuscolare con TIVA. La grande maggioranza dei casi di stato di coscienza autoriferita che è stata rilevata nel NAP5 si è verificata in pazienti che avevano ricevuto un farmaco di blocco neuromuscolare. Gli sforzi per prevenire lo stato di coscienza accidentale dovrebbero quindi concentrarsi sui pazienti che ricevono un farmaco bloccante neuromuscolare. Circa la metà delle segnalazioni di stato di coscienza nel NAP5 si è verificata al tempo dell'induzione dell'anestesia e del trasferimento dalla sala di anestesia alla sala operatoria. Il monitoraggio EEG processato deve iniziare prima della somministrazione del farmaco di blocco neuromuscolare.

Durante la fase di mantenimento dell'anestesia con un agente inalato, è possibile utilizzare la concentrazione di gas anestetico di fine espirazione come indicazione che il farmaco anestetico viene erogato come previsto; questo non è possibile durante TIVA. Il monitoraggio dell'effetto del farmaco anestetico sulla corteccia cerebrale con un monitor con EEG processato può ridurre la probabilità di stato di coscienza. La tecnica dell'avambraccio isolato può anche essere utilizzata per valutare lo stato cosciente in pazienti paralizzati; tuttavia, il suo utilizzo fino ad oggi è stato in gran parte limitato agli studi di ricerca. Quasi il 20% delle segnalazioni di stato di coscienza del NAP5 si sono verificate dopo la fine dell'intervento e queste sono state comunemente causate dal blocco neuromuscolare ancora presente quando il paziente ha ripreso conoscenza. Il monitoraggio EEG processato dovrebbe, quindi, essere continuato fino a quando il pieno recupero dagli effetti del blocco neuromuscolare è stato confermato dal monitoraggio con uno stimolatore nervoso.

I monitor dell'EEG processato forniscono molte più informazioni all'anestesista rispetto a un valore di indice derivato. Ad esempio, la forma d'onda EEG può essere visualizzata insieme alle misure della qualità del segnale EEG, dell'attività EMG e del grado di burst suppression. L'uso ottimale di un monitor EEG processato richiede l'uso di tutte le informazioni insieme a quelle provenienti dagli altri monitor del paziente, giudizio clinico e esperienza.

Anaesthesia 2019, 74, 211–224

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Un valore dell'indice EEG processato può essere un'utile informazione aggiuntiva, ma dovrebbe essere considerato insieme a tutte le altre informazioni disponibili prima di formulare un giudizio sull'adeguatezza della dose anestetica. Gli anestesisti richiedono formazione ed esperienza nell'uso dei monitor EEG processato come parte della formazione alla TIVA. Dovrebbe essere disponibile un numero adeguato di monitor per il controllo dell'EEG nelle aree in cui le infusioni di propofol possono essere utilizzate per il mantenimento dell'anestesia.

TIVA in circostanze particolari

Induzione in sequenza rapida

L'induzione in sequenza rapida può essere intrapresa prima del mantenimento dell'anestesia con un'infusione i.v. di propofol. Se la TCI con propofol viene utilizzato per l'induzione dell'anestesia, questo può essere ottenuto impostando una concentrazione iniziale elevata, in modo tale che la dose di induzione "bolo" di propofol sia erogata come infusione rapida (ad esempio 1200 ml/h), e quindi riducendo la velocità d'infusione una volta che la dose desiderata è stata somministrata. (molte pompe visualizzeranno la dose di bolo da somministrare per una concentrazione target impostata prima che venga premuto il pulsante di avvio). Alcune pompe TCI più recenti possono eseguire velocità di infusione in bolo di 1800- 2200 ml/h. Quando si utilizza una pompa di propofol TCI per l'induzione in sequenza rapida, la dose di induzione del propofol viene tipicamente erogata più lentamente di un bolo manuale. Il tempo della perdita di coscienza può essere ridotto dalla somministrazione concomitante di altri farmaci ad insorgenza rapida come remifentanil o alfentanil. Se il bolo di propofol di induzione viene somministrato manualmente piuttosto che dalla pompa TCI, la concentrazione di propofol plasmatica stimata visualizzata dalla pompa non sarà precisa nella fase iniziale dell'anestetico. Un approccio alternativo consiste nell'utilizzare un bolo di farmaci diversi come tiopentone o etomidate per l'induzione in rapida sequenza e quindi utilizzare il propofol TCI per il mantenimento dell'anestesia. Se viene somministrata la ketamina, possono verificarsi aumenti paradossali nel valore dell'indice dell'EEG processato.

I monitor dell'EEG processato forniscono molte più informazioni all'anestesista rispetto al solo valore dell'indice derivato. Ad esempio può essere visualizzata la forma d'onda EEG insieme alle misure della qualità del segnale EEG, dell'attività EMG e del grado di burst suppression. L'uso ottimale di un monitor dell'EEG processato comporta l'utilizzo di tutte le informazioni fornite insieme alle informazioni provenienti da altri monitor paziente, dal giudizio clinico e dall'esperienza. Un valore dell'indice dell'EEG processato può essere un'utile informazione aggiuntiva, ma dovrebbe essere considerato insieme a tutte le altre informazioni disponibili prima di formulare un giudizio sull'adeguatezza della dose anestetica. Gli anestesisti hanno bisogno di formazione ed esperienza nell'uso dei monitor dell'EEG processato come parte della formazione della TIVA. Dovrebbe essere disponibile un numero adeguato di monitor dell'EEG processato nelle sale operatorie in cui le infusioni di propofol possono essere utilizzate per il mantenimento dell'anestesia.

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Passaggio dall'anestesia inalatoria alla TIVA

Quando si passa dall'anestesia inalatoria alla TIVA, è importante assicurarsi che un'adeguata concentrazione cerebrale di anestetico i.v. sia presente quando la concentrazione dell'agente anestetico volatile diminuisce, al fine di garantire un'anestesia continua. Diverse segnalazioni di stato di coscienza si sono verificate quando si passa da un'anestesia inalatoria a una i.v. con propofol, ad esempio, per facilitare il trasferimento postoperatorio in terapia intensiva. Tutti i pazienti identificati in NAP5 che avevano accusato uno stato di coscienza in questo modo avevano ricevuto un farmaco bloccante neuromuscolare. La causa più comune sembrava essere l'uso di dosi inadeguate di propofol con infusioni a velocità fissa, così che quando l'effetto dell'anestetico volatile si esauriva, era stato somministrato una quantità insufficiente di propofol per mantenere l'anestesia. Ciò può essere evitato usando una pompa TCI e aumentando la concentrazione target al diminuire della concentrazione di fine espirazione dell'agente anestetico volatile. Se viene utilizzata l'infusione manuale, sarà necessario fornire un bolo iniziale o una infusione rapida seguita da una velocità di infusione decrescente. *Il monitoraggio EEG elaborato deve essere utilizzato e deve iniziare prima dell'intervento ogni volta che il mantenimento dell'anestesia generale viene modificato da un agente anestetico inalatorio a TIVA in un paziente che ha ricevuto un farmaco di blocco neuromuscolare.*

TIVA al di fuori della sala operatoria e durante i trasferimenti

Quando la TIVA viene somministrata al di fuori della sala operatoria, ad esempio, nel dipartimento di radiologia o di emergenza, dovrebbero applicarsi gli stessi standard di pratica e monitoraggio come per la TIVA somministrata in sala operatoria. Diverse segnalazioni di stato di coscienza in NAP5 provenivano da pazienti che avevano ricevuto infusioni di propofol al di fuori della sala operatoria o durante il trasferimento, e la causa più comune dello stato di coscienza era l'uso di dosi inadeguate di propofol mediante infusione a velocità fissa. *L'uso delle pompe TCI e il monitoraggio dell'EEG processato possono ridurre il rischio di stato di coscienza in questa situazione.* Il monitoraggio della profondità dell'anestesia è auspicabile durante il trasferimento di pazienti che usano la TIVA che hanno ricevuto un farmaco di blocco neuromuscolare. Se un monitor dell'EEG processato portatile non è disponibile, il monitoraggio dell'EEG processato durante il periodo che precede il trasferimento può aiutare a scegliere la concentrazione target / la velocità di infusione da utilizzare durante il trasferimento.

Risonanza magnetica

Tutti gli anestesisti che somministrano TIVA durante la scansione con risonanza magnetica (MRI) dovrebbero essere competenti nell'uso di questa tecnica in questo ambiente. L'anestesia per la risonanza magnetica può essere mantenuta mediante TIVA o anestesia inalatoria. Alcuni pazienti che richiedono la risonanza magnetica saranno trasferiti allo scanner con anestesia per via i.v già in corso. In queste situazioni, le opzioni per il mantenimento dell'anestesia durante la scansione comprendono il proseguimento con TIVA o il passaggio a un anestetico inalatorio; tuttavia, è necessaria un'ulteriore attenzione per ridurre al minimo i rischi connessi, come lo stato di coscienza durante il periodo di transizione tra gli agenti di mantenimento. Solo poche pompe per infusione sono compatibili con la risonanza magnetica e ciò potrebbe richiedere l'uso di una

Anaesthesia 2019, 74, 211–224

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

pompa situata al di fuori della sala di scansione. Alcune pompe per infusione possono essere collocate all'interno di un involucro di schermatura a radiofrequenza appositamente progettato (gabbia di Faraday). Tuttavia, vi è il rischio che la porta di chiusura occluda le linee di infusione. Il display della pompa deve essere sempre visibile, ovunque si trovi la pompa.

Problemi specifici di sicurezza nell'utilizzo dell'anestesia da infusione durante la scansione sono:

1. Il punto di entrata i.v. della cannula non è visibile. Si dovrebbe essere molto attenti ai problemi d'infusione. Se possibile, l'anestesista deve controllare il sito della cannula, i tubi per infusione e le connessioni tra le sequenze delle scansioni.
2. L'anestesista potrebbe non essere in grado di sentire gli allarmi della pompa, dalla sala di osservazione o dall'interno della sala di scansione.
3. Di solito sono necessarie linee di infusione lunghe. È preferibile utilizzare una linea di infusione singola e lunga anziché collegare più linee corte insieme. Il mancato collegamento corretto delle estensioni i.v. può causare perdite di farmaco che non vengono rilevate dalla pompa. Le estensioni collegate in serie possono causare un'eccessiva resistenza che, se rilevata dalla pompa, determinerà la cessazione dell'infusione. Sono disponibili set per infusione lunghi progettati appositamente per TIVA in uno scanner per risonanza magnetica e è raccomandato il loro uso. Il limite di allarme di alta pressione sulle pompe di infusione può essere regolabile. L'anestesista deve assicurarsi che venga utilizzata un'appropriata combinazione di linee di infusione, pompa (e) e impostazioni della pompa in modo tale che le infusioni non si fermino a causa di allarmi indesiderati di alta pressione causati dalla resistenza del tubo di infusione.
4. *Il monitoraggio EEG processato durante l'anestesia nello scanner MRI non è pratico in quanto i monitor attualmente disponibili non sono compatibili con la risonanza magnetica.*

Ostetricia

Questa linea guida non fornisce alcuna raccomandazione sull'uso routinario della TIVA nell'anestesia ostetrica. Questa è un'area che richiede ulteriori ricerche. Nelle situazioni in cui è richiesta la TIVA (ad esempio il trasferimento di un paziente anestetizzato all'unità di terapia intensiva), si applicano i principi di questa linea guida.

Anestesia generale in unità di terapia intensiva (ICU)

Queste linee guida non sono intese per essere applicate alla sedazione dei pazienti in terapia intensiva.

Quando è necessaria l'anestesia generale in terapia intensiva, per l'esecuzione di una procedura chirurgica o diagnostica, la TIVA viene quasi invariabilmente utilizzata. Considerazioni simili dovrebbero valere per l'uso di TIVA in sala operatoria. L'anestesia endovenosa totale può essere somministrata utilizzando infusione di propofol manuale o una pompa TCI. Tuttavia, i modelli farmacocinetici di propofol nelle pompe TCI sono stati sviluppati da studi su pazienti o soggetti sani. È improbabile che questi modelli prevedano con precisione la concentrazione del propofol plasmatico nei pazienti critici con disfunzione d'organo. Inoltre, il calcolo della concentrazione prevista non terrà conto del propofol somministrato per la sedazione dell'ICU prima che venga utilizzata la pompa TCI. Pertanto, è probabile che sia appropriata la titolazione a effetto clinico

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

piuttosto che basarsi sulla concentrazione stimata del farmaco visualizzata sulla pompa. *Il monitoraggio EEG elaborato può essere utile nei pazienti in terapia intensiva che ricevono TIVA sebbene i dati sul suo uso siano limitati.*

TIVA nella pratica pediatrica

Gli anestesisti che eseguono l'anestesia per infusione ai bambini richiedono conoscenze specifiche, e conoscenze delle differenze farmacologiche e pratiche in questa fascia d'età.

I due programmi di TCI pediatrici ampiamente utilizzati e convalidati che hanno come target la concentrazione di propofol plasmatico sono i modelli Kataria e Paedfusor. Il modello Kataria può essere utilizzato nei bambini di età compresa tra 3-16 anni e 15-61 kg di peso, e il Paedfusor nei bambini di età compresa tra 1 e 16 anni e kg 5-61 di peso. I bambini adolescenti di peso > 61 kg possono essere gestiti utilizzando il modello adulto Marsh. Informazioni dettagliate sulla farmacocinetica e sui modelli di TCI rilevanti per la pediatria sono disponibili nell'appendice.

Il dolore all'induzione è comune e può essere ridotto da una precedente somministrazione di lidocaina i.v., oppioidi o protossido d'azoto. Un target di 5-6 µg/ml al sito effettore di solito sarà sufficiente per una rapida induzione dell'anestesia. Quando si passa alla TIVA seguendo un'induzione gassosa è importante evitare una concentrazione inadeguata del sito effettore. Ciò può essere ottenuto impostando un target iniziale di propofol di 4 µg/ml e diminuendo il target dopo che la pompa indica che è stato erogato un bolo da 2/3 mg/kg (che in genere richiede 60-120 s). Quando si utilizza un'aggiunta analgesica come il remifentanil o un blocco regionale, la concentrazione target del propofol durante il mantenimento può essere ridotta fino al 50%. Questo è importante nei bambini di età inferiore ai 12 anni, poiché una concentrazione target di 5-6 µg/ml porta presto all'accumulo di propofol, con conseguente recupero ritardato dopo anestesia. Una concentrazione target di propofol di 2,5-4 µg/ml è generalmente adeguata durante il mantenimento dell'anestesia per i casi di durata > 30 min quando viene somministrato anche un oppiaceo. In alcune circostanze le concentrazioni target richieste potrebbero non rientrare in questo intervallo. La titolazione e il giudizio clinico sono sempre necessari.

Il remifentanil è comunemente usato con le infusioni di propofol. I bambini di età inferiore a 8 anni tendono ad essere meno sensibili ai suoi effetti, tollerando dosi più elevate quando respirano spontaneamente e richiedono dosi più elevate per produrre un dato effetto analgesico. L'infusione di remifentanil può essere somministrata usando dosaggi degli adulti e il modello Minto per pazienti di età ≥ 12 anni e di peso ≥ 30 kg. Per i bambini più piccoli, è necessario utilizzare un'infusione manuale, ad esempio 0,2-0,5 µg/Kg/min in quanto un modello TCI non è ancora disponibile.

La sindrome da infusione di propofol (PRIS) è una condizione molto rara, ma potenzialmente fatale, associata all'infusione di propofol. L'interferenza con la produzione di energia mitocondriale porta a raddomolisi, acidosi e insufficienza multiorgano. I fattori di rischio includono: infusione prolungata; alta dose di infusione di propofol (> 6 mg/kg/h); patologia grave; bassa apporto di zucchero; e co-somministrazione di catecolamine e steroidi. È ancora più raro nel contesto della TIVA per l'anestesia generale. Esistono diverse condizioni metaboliche non comuni, come la malattia mitocondriale, i disturbi dell'ossidazione degli acidi grassi e il deficit di coenzima Q, che causano un aumento del rischio di sviluppare una PRIS se vengono

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

somministrate le infusioni di propofol. Sono state pubblicate linee guida sicure per la somministrazione dell'anestesia negli adulti con malattia mitocondriale. (https://www.researchgate.net/publication/328636066_Guidelines_for_the_safe_practice_of_total_intravenous_anaesthesia_TIVA_Joint_Guidelines_from_the_Association_of_Anaesthetists_and_the_Society_for_Intravenous_Anaesthesia).

Il monitoraggio EEG processato può essere utilizzato per guidare la somministrazione della TIVA nei bambini. Tuttavia, gli effetti degli anestetici sull'EEG in bambini al di sotto di 1 anno differiscono da quelli dei bambini più grandi e degli adulti. *Il monitoraggio EEG elaborato è raccomandato quando un farmaco di blocco neuromuscolare viene somministrato nei bambini di età > 1 anno.*

Formazione e competenza nella TIVA

Tutti gli anestesisti devono essere in grado di somministrare la TIVA in modo competente in quanto possono incontrare situazioni in cui la somministrazione di un anestetico inalatorio non è possibile. Tuttavia, i sondaggi hanno rilevato che non tutti gli anestesisti hanno acquisito conoscenze ed esperienza adeguate nell'uso di TIVA.

Le scuole di anestesia e gli enti di formazione dovrebbero fornire l'insegnamento, la formazione e l'esperienza pratica della TIVA a tutti gli specializzandi di anestesia e terapia intensiva. Le esercitazioni sulla TIVA dovrebbe essere parte del programma di insegnamento anestesilogico. Gli anestesisti specializzandi dovrebbero essere competenti nell'uso della TIVA prima di essere lasciati da soli per prendersi cura di un paziente che riceve TIVA, compresi i pazienti anestetizzati da un'infusione i.v. di propofol per il trasferimento o per l'anestesia al di fuori della sala operatoria.

Appendice

Principi e modelli farmacocinetici per l'anestesia endovenosa totale (TIVA).

Un modello farmacocinetico è una descrizione matematica della distribuzione, del metabolismo e dell'eliminazione di un farmaco nel corpo. Il comportamento farmacocinetico della maggior parte dei farmaci anestetici usati per la TIVA può essere previsto con un modello a tre compartimenti (figura S1).

Il farmaco viene somministrato nel compartimento centrale (V1), che rappresenta il volume iniziale di distribuzione. Il secondo (V2) e il terzo (V3) compartimenti sono costruiti matematici che spiegano la rapida e lenta redistribuzione del farmaco da V1 in tessuti altamente perfusi e meno bene perfusi, rispettivamente. Le costanti di velocità

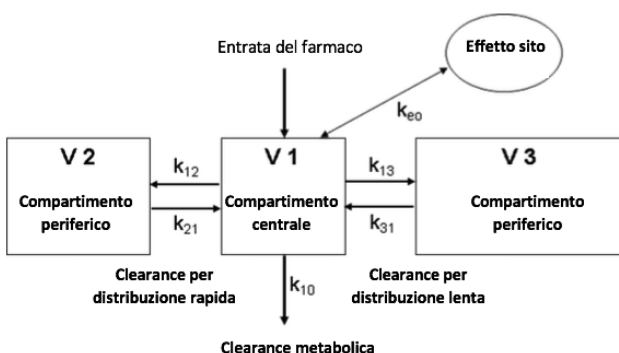


Figura S1. Illustrazione schematica di un modello a 3 compartimenti. Le costanti K_{xx} rappresentano le quantità di farmaco che diffondono da un compartimento all'altro nell'unità di tempo.

descrivono la proporzione del farmaco che si muove tra i compartimenti, ad esempio, k_{12} indica il movimento da V1 a V2 e k_{21} il movimento da V2 a V1. Una costante di velocità metabolica

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

(k10) descrive la proporzione di farmaco in V1 che viene metabolizzata o eliminata in qualsiasi unità di tempo. Infine, una costante di frequenza ke0 descrive il trasferimento dal compartimento centrale al sito dell'effetto (cervello). Il ke0 descrive la velocità dell'equilibrio tra plasma e cervello; un ke0 maggiore equivale a un più rapido equilibrio.

Questi volumi e le costanti di velocità sono determinati da studi in cui il farmaco viene somministrato a volontari o pazienti mediante bolo, infusione o entrambi, in base ai quali vengono prelevati campioni di sangue per il dosaggio delle concentrazioni di farmaco. In alcuni studi, la concentrazione di propofol è stata misurata nel sangue intero, mentre in altri è stata misurata nel plasma. C'è una leggera differenza tra il sangue intero e le concentrazioni plasmatiche, ma per semplicità abbiamo usato il termine concentrazione plasmatica in questo documento. Il software di modellizzazione matematica viene utilizzato per stimare queste variabili farmacocinetiche in singoli soggetti e quindi per stimare l'influenza di potenziali covariate come peso corporeo ed età su queste variabili. Infine, viene sviluppato un modello di popolazione che incorpora le covariate significative. È importante sottolineare che diversi modelli farmacocinetici utilizzano covariate e variabili farmacocinetiche molto diverse.

L'anestesia può essere indotta e mantenuta utilizzando il dosaggio manuale in cui l'anestesista determina la/e dose/i del bolo o le velocità di infusione o utilizzando una pompa per infusione controllata dal target (TCI). Una pompa TCI contiene un microprocessore programmato con modelli farmacocinetici per farmaci rilevanti.

Come fa una pompa TCI a raggiungere e mantenere la concentrazione plasmatica programmata?

L'utente seleziona il farmaco e il modello farmacocinetico che deve essere utilizzato da quella pompa TCI e inserisce le caratteristiche del paziente (covariate) e la concentrazione sanguigna iniziale desiderata ("target"). Una volta avviato, il sistema fornisce un bolo come infusione rapida (600-1200 ml/h) per raggiungere la concentrazione target in V1. Durante l'uso, il software della pompa calcola la quantità stimata di farmaco in ciascun compartimento ogni 10 s. Calcola la quantità netta di farmaco richiesta per i successivi 10 s, che dipende dalla concentrazione target, dalla droga metabolizzata stimata e dal movimento netto del farmaco tra V1 e V2 e tra V1 e V3. Per una concentrazione plasmatica stabile, la quantità di farmaco metabolizzata al minuto è costante, mentre il movimento netto del farmaco tra i compartimenti diminuisce gradualmente quando i gradienti si uniformano. Se la concentrazione target rimane invariata, la pompa ridurrà quindi lentamente la velocità di infusione. Se la concentrazione target viene aumentata dall'anestesista, verrà somministrato un nuovo bolo e aumentata la velocità di infusione. Se la concentrazione target viene ridotta, l'infusione di farmaci si interromperà fino a quando si stima che la concentrazione plasmatica sia scesa al nuovo target, tenendo conto del metabolismo e del flusso di farmaco tra i compartimenti, momento in cui l'infusione riprenderà a un ritmo inferiore.

Che cos'è il target effetto sito?

Il target effetto sito è una modalità TCI in cui l'utente immette una concentrazione del sito bersaglio (cervello). Quando viene aumentata la concentrazione target del sito, viene

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

somministrato un bolo di farmaco, aumentando la concentrazione plasmatica superiore all'obiettivo dell'effetto sito, per accelerare l'aumento della concentrazione nel sito bersaglio. Tuttavia, quando viene utilizzato il target per la concentrazione plasmatica, è possibile ottenere un effetto simile sull'induzione impostando un target plasmatico iniziale più alto che si riduce dopo che il paziente ha perso conoscenza.

Con il target effetto sito, la dimensione del bolo e la concentrazione plasmatica aumentata dipendono in modo considerevole dal modello farmacocinetico di V_1 , V_2 e ke_0 . Quando la concentrazione target dell'effetto sito è diminuita, il sistema interrompe l'infusione del farmaco fino a quando la concentrazione dell'effetto sito stimato non è diminuita al livello del nuovo target.

Differenze chiave tra i due modelli di infusione di propofol più comuni

I due modelli di propofol per adulti più comunemente utilizzati sono i modelli Marsh e Schnider. Entrambi erano derivati da studi su adulti sani e non includevano pazienti obesi o anziani. Il modello Marsh è il più semplice. I volumi del compartimento sono correlati solo al peso corporeo e le costanti di velocità sono fisse. Il modello originale non aveva ke_0 . Questo modello è utilizzato nei dispositivi Diprifusor (AstraZeneca), che offrono solo il target plasmatico, sebbene versioni successive del Diprifusor usassero il modello Marsh insieme a un ke_0 di 0,26/minuti per calcolare e visualizzare una concentrazione di effetto-sito stimata a scopo informativo. La maggior parte delle nuove pompe " TCI aperte " che offrono il target per l'effetto sito con il modello Marsh utilizzano un ke_0 più rapido (ad esempio 1,2/min) per evitare dosi di carico eccessivamente grandi.

Il modello Schnider include età, sesso, peso corporeo totale e altezza come covariate. V_1 e V_3 sono fissi, e quindi lo sono anche k_{13} e k_{31} . V_2 è influenzato dall'età, quindi anche k_{12} e k_{21} . La costante del tasso metabolico, k_{10} è influenzata dal peso totale, dall'altezza e dalla massa magra (che dipende da sesso, altezza e peso totale). Il modello Schnider dovrebbe essere utilizzato di routine in modalità di target effetto sito. Nonostante l'uso del target effetto sito, per una data concentrazione target, nella maggior parte dei pazienti, le dosi di induzione sono simili a quelle fornite dal modello Marsh in modalità di target al plasma perché nel modello di Schnider viene utilizzato un V_1 più piccolo. Per la stessa concentrazione target di propofol nella maggior parte dei pazienti la percentuale di infusione sarà leggermente superiore con il modello di Marsh rispetto a quando viene utilizzato il modello di Schnider.

Infusione manuale di propofol

Per l'anestesia generale con il propofol, è stato comunemente usato il regime di "Roberts" (o Bristol). Comporta un bolo di carico di 1 mg/kg seguito da uno schema di infusione ridotto (10 mg /kg/h per i primi 10 minuti, 8 mg /kg/h per i successivi 10 minuti, e 6 mg /kg/h successivamente). Per un giovane adulto medio sano di proporzioni normali, questo schema raggiungerà una concentrazione plasmatica di circa 3 µg/ml. Tuttavia, tale concentrazione non è appropriata per tutti i pazienti e può essere inadeguata per alcuni ma eccessiva per gli altri. La concentrazione richiesta è influenzata da altri farmaci somministrati e nello studio di Roberts, sono stati dati in aggiunta al propofol la premedicazione di temazepam, il fentanil per via endovenosa e inalato il protossido di azoto.

Se l'anestesista che utilizza l'infusione manuale desidera raggiungere una concentrazione di propofol plasmatica più elevata, viene somministrato un bolo aggiuntivo e la velocità di infusione aumenta. Per

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

ridurre la concentrazione di propofol plasmatico, l'infusione viene messa in pausa per un periodo e quindi ripresa a una velocità inferiore. Tuttavia, determinare le dimensioni di un bolo aggiuntivo o la durata di una pausa in un'infusione e le velocità di infusione successive sono difficili.

TCl e infusione manuale per remifentanil

Il modello Minto è un modello convalidato per remifentanil e può essere usato per TCl plasmatici o con sito effectore in pazienti di età ≥ 12 anni e di peso ≥ 30 kg. Le covariate incorporate in questo modello includono età, peso, altezza e sesso. Da queste ultime tre covariate, viene calcolata la massa corporea magra, ma il calcolo è valido solo nei pazienti con BMI <35 kg/m² nelle femmine e <42 kg/m² nei maschi.

Le dosi tipiche di mantenimento di remifentanil sono nell'ordine di 0,08-0,25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}/\text{min}$ che equivalgono a concentrazioni plasmatiche di circa 2-6 ng/ml (tabella S1). Nei pazienti più anziani, la concentrazione plasmatica risultante da una data velocità di infusione è maggiore, mentre nei bambini è inferiore. Negli adulti sani giovani o di mezza età di proporzioni normali, una concentrazione plasmatica appropriata per l'intubazione tracheale (circa 6 ng/ml) può essere raggiunta ragionevolmente rapidamente somministrando una dose di carico sotto forma di un'iniezione iniziale rapida di 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ con un

Velocità d'infusione ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Concentrazione plasmatica allo steady state (ng/ml)
0.05	1.3
0.10	2.6
0.25	6.3
0.40	10.4
0.50	12.6
1.0	25.2

Tabella S1. Concentrazioni plasmatiche di Remifentanil (ng/ml) raggiunte allo steady state, stimate dal modello Minto in un paziente maschio di 70 kg, 170 cm, 40 anni per diverse velocità di infusione fisse. Nei pazienti più anziani, la concentrazione plasmatica risultante da una data velocità di infusione è maggiore, mentre nei bambini è inferiore.

gradino verso il basso a 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dopo 3 min. Non è consigliabile somministrare una dose di carico del bolo manualmente da una siringa poiché tale tecnica può causare una eccessiva concentrazione di picco di remifentanil che porta a grave bradicardia e rigidità della parete toracica.

Considerazioni pediatriche

I volumi dei compartimenti nei bambini sono circa il doppio di quelli degli adulti rispetto al loro peso corporeo. Questa differenza si riduce gradualmente da circa 12 anni, raggiungendo valori adulti a 16 anni. Pertanto, per raggiungere una determinata concentrazione plasmatica, i bambini rispetto agli adulti richiedono dosi di bolo di propofol e percentuali di infusione iniziali più grandi rispetto al peso corporeo. Durante l'infusione prolungata di propofol nei bambini di età inferiore a 12 anni, l'accumulo di farmaci nel compartimento periferico si verifica in misura maggiore rispetto agli adulti. Pertanto, quando l'infusione viene interrotta, in un bambino, in genere, la concentrazione del propofol impiega più tempo a declinare a un livello in cui la coscienza viene recuperata rispetto a un adulto. Le richieste del propofol possono essere ridotti e la rapidità di risveglio migliorata con remifentanil (o altra co-somministrazione di oppiacei) e l'uso di altri farmaci come il protossido di azoto, ketamina e a₂ agonisti. La maggior parte dei bambini riprende conoscenza a una concentrazione plasmatica di propofol stimata di circa 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ma questo può variare considerevolmente da 1 a 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a seconda delle differenze interindividuali e dell'uso di farmaci aggiunti.

I due modelli pediatrici ampiamente disponibili e convalidati che hanno come bersaglio la concentrazione di propofol plasmatico sono Kataria per età 3-16 anni e Paedfusor per età 1-16 anni. Kataria può essere

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

utilizzata nei bambini di 15-61 kg e Paedfusor 5-61 kg. Il target per l'effetto sito non è stato implementato nei sistemi TCI pediatrici. Per una procedura di lunghezza media in un bambino piccolo, entrambi i modelli somministrano circa il 50% in più di propofol rispetto a un adulto utilizzando il modello Marsh, motivo per cui i modelli per adulti non dovrebbero essere utilizzati in questa fascia di età. Se l'infusione manuale di propofol viene utilizzata nei bambini, il bolo iniziale e la successiva velocità di infusione devono essere più elevati rispetto agli adulti.