

Università degli Studi di Roma 'La Sapienza'
Master di II livello in
'Terapia Intensiva dell' Età Pediatrica (0-18 anni)'



**IL PROPOFOL PER L' INDUZIONE
ANESTESIOLOGICA IN NEONATI E LATTANTI:
CONFRONTO PROPOFOL versus SEVOFLURANO
NELLA FASCIA D' ETA' DA 0 A 6 MESI**

Candidata:

Dott.ssa Carmelina Libieranome

‘I ‘neonati’ non possono essere considerati uomini e donne in miniatura, che necessitano semplicemente di dosi ridotte di farmaci e che hanno le stesse patologie degli adulti semplicemente in corpi più piccoli, ma hanno delle loro specifiche caratteristiche’

dr.Abraham Jacobi

Ad oggi molte delle terapie somministrate in ambito pediatrico, e nei neonati e lattanti, vengono utilizzate basandosi su una estrapolazione delle linee guida e dei dosaggi della popolazione adulta; spesso la quantità di farmaco da somministrare si ottiene da un semplice frazionamento delle dosi destinate agli adulti, in base al peso o all'età.

Negli ultimi decenni si sono approfondite le conoscenze sui cambiamenti fisiologici che avvengono nel bambino e nel neonato; essi influenzano l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci.

I cambiamenti più significativi legati all' età riguardano l' acqua corporea totale (intra- ed extra-cellulare), la massa grassa e la massa muscolare.

COMPARTIMENTO CORPOREO	NEONATO PREMATURO	NEONATO A TERMINE	ADULTO (70kg)
<i>Acqua corporea totale (% peso corporeo)</i>	83	73	60
<i>Fluido extracellulare (% peso corporeo)</i>	62	44	18
<i>Fluido intracellulare (% peso corporeo)</i>	25	33	40
<i>Massa muscolare (% peso corporeo)</i>	15	20	50
<i>Massa grassa (% peso corporeo)</i>	3	12	18

PARAMETRI FARMACOCINETICI

VOLUME DI DISTRIBUZIONE: misura come un farmaco si distribuisce nell'organismo ($V_d = \text{dose}/C$). I farmaci molto ***idrosolubili***, che si distribuiscono a livello intravascolare, hanno più piccoli volumi di distribuzione; invece i farmaci ***liposolubili***, che hanno un significativo legame ai tessuti, hanno un ampio volume di distribuzione.

*La cinetica di distribuzione dei farmaci più utilizzati in anestesia, tra cui il propofol, è descritta da un **modello a 3 compartimenti**. Dopo un bolo endovenoso, il farmaco si distribuisce rapidamente nel compartimento centrale (ossia nel torrente ematico e in tutti gli organi altamente perfusi, come encefalo e midollo spinale); successivamente c'è una redistribuzione del farmaco ai compartimenti periferici a rapido equilibrio (es. muscoli) ed infine il farmaco si diffonde nei tessuti a bassa perfusione (es. grasso).*

CLEARANCE RENALE: riguarda l'eliminazione di farmaci idrosolubili e dei loro metaboliti. La maturazione della funzione glomerulare è completata intorno ai 5-6 mesi.

CLEARANCE EPATICA: è la quota di farmaco eliminata nel primo passaggio attraverso il fegato ($Cl_H = Q_H \times E_H$).

• **Reazioni di FASE I:** (ossidazione, riduzione, idrolisi) il sistema enzimatico principale è il citocromo P450, ma solo poche isoforme partecipano al metabolismo di molti farmaci utilizzati in anestesia (CYP1, 2 e 3). La loro espressione è bassa alla nascita. L'attività delle esterasi nei neonati è invece già simile a quella degli adulti.

• **Reazioni di FASE II:** (glucuronazione, solfatazione, metilazione) partecipano alle reazioni di coniugazione. Sono ancora più coinvolte dallo stato di immaturità, che determina nel neonato un allungamento dell'emivita dei farmaci.

PROTEINE PLASMATICHE: albumina, α -glicoproteina e concentrazione totale delle proteine aumentano con l'età gestazionale, ma risultano ancora basse alla nascita. Alterazioni del legame alle proteine plasmatiche si riflettono sulla quota di farmaco libero. Inoltre malattie ed ogni stato infiammatorio provocano variazioni della loro concentrazione plasmatica.

PARAMETRI FARMACODINAMICI

POTENZA: è la concentrazione di farmaco necessaria a produrre un determinato effetto clinico. Può essere descritta dalla ED50.

EFFICACIA: è la massima risposta farmacologica osservabile.

Sia la potenza che l'efficacia dei farmaci sono influenzati in modo significativo dai processi di maturazione dipendenti dall'età. Il propofol ha una più bassa potenza nell'età pediatrica rispetto all'adulto.

PROPOFOL

E' un alchifenolo altamente liposolubile con proprietà ipnotiche. E' utilizzato per l' induzione e il mantenimento dell' anestesia e per la sedazione.

Agisce potenziando il flusso attraverso i canali del cloro mediante il legame alla subunità β del recettore GABA_A, cui consegue l' inibizione dell' uptake del GABA con potenziamento dei suoi effetti. Effetti secondari del propofol sono quello antiemetico (diminuzione dei livelli di serotonina) e la sensazione di benessere (aumento dei livelli di dopamina).

Il propofol causa una depressione della funzione respiratoria, con riduzione del tidal volume e della frequenza respiratoria.

A livello cardiovascolare causa una diminuzione della pressione arteriosa, determinata dalla vasodilatazione.

Sono state riportate reazioni anafilattoidi ed episodi di mioclono all' induzione.

Soprattutto nei bambini, può causare dolore e bruciore all' iniezione.

Il propofol permette una rapida induzione ed un rapido recupero delle funzioni psicomotorie e del respiro spontaneo.

Le dosi di induzione sono influenzate dall'età, dalla massa corporea e dalla volemia.

Il propofol si lega abbondantemente alle proteine plasmatiche. La bassa concentrazione plasmatica di albumina nei neonati determina un aumento del volume di distribuzione.

Viene metabolizzato nel fegato attraverso gli enzimi UGT della fase II, con produzione di derivati idrosolubili escreti per via renale.

Il volume di distribuzione è del 30-80% più ampio nel neonato rispetto al bambino più grande...il dosaggio per l' induzione dell' anestesia deve essere pertanto maggiore.

	NEONATI/LATTANTI	BAMBINI	ADULTI
INDUZIONE	5 mg/kg	< 4 anni: 3-4 mg/kg > 4 anni: 2.5-3 mg/kg	2-2.5 mg/kg
MANTENIMENTO	NON CONSIGLIATO	Fase iniziale: 18-20 mg/kg/ora Prosecuzione: 9-11 mg/kg/ora	100-150 μ /kg/min
SEDAZIONE	NON CONSIGLIATO	Fase iniziale: 20-75 μ /kg/ora Prosecuzione: 100-150 μ /kg/ora	20-75 μ /kg/min

Confronto dei dosaggi del propofol nell' adulto, nel bambino e...nel primo anno di vita

SEVOFLURANO

Ad oggi la metodica di induzione anestesiológica piú utilizzata nei neonati e lattanti e quella inalatoria con sevoflurano. I neonati presentano un alto livello di ventilazione alveolare ed una ricca vascolarizzazione, che permette un rapido equilibrio della concentrazione inspirata con i livelli ematici.

ETA'	SEVOFLURANO
< 1 mese	3.3
1-6 mesi	3.2
6-12 mesi	2.5
3-5 anni	2.5
adulto	2-2.2

Valori della MAC in funzione dell' età

Il sevoflurano permette buone condizioni di intubazione. E' stato visto (Hassid S 2007; Devys JM 2011) che nel neonato il sevoflurano può essere responsabile di ipotensione arteriosa e bradicardia con depressione della funzione miocardica, ciò probabilmente a causa del loro sistema cardiovascolare ancora immaturo.

In letteratura poca attenzione è stata rivolta all' utilizzo del propofol quale farmaco per l' induzione in neonati e lattanti ed i pochi dati disponibili sono tra loro contrastanti.

Ghanta S et al. 'Propofol compared with morphine, atropine, and suxamethonium regimen as induction agents for neonatal endotracheal intubation: a randomized, controlled trial' Pediatrics 2007; 119:e1248-e1255

Penido MG et al. 'Propofol versus midazolam for intubating preterm neonates: a randomized controller trial' J Perinatology 2011: 1-5

Recentemente sono stati condotti interessanti studi farmacologici sull' utilizzo del propofol in età neonatale.

Allegaert K et al. '**Maturational pharmacokinetics of single intravenous bolus of propofol**' Paed Anesth 2007 (17): 1028-1034

Numero di pazienti	9 <i>Allegaert et al.</i>	8 <i>Raooof et al.</i>	6 <i>Raooof et al.</i>	12 <i>Murat et al.</i>
Età (range)	4-25 gg	4-24 mesi	11-43 mesi	1-3 anni
Peso (in kg, range)	0.9-3.8	5.9-11	8.7-15	8.7-18.9
Dose di propofol (mg/kg)	3	2.5-3	2.5-3	3
Clearance (ml/min/kg)	13.6 (3.7-48)	37.5 (SD 6.8)	38.7 (SD 6.8)	43 (35-74)

- **La clearance del propofol nel neonato è inferiore a quella dei bambini più grandi, ciò è dovuto all' incompleta maturazione dell' attività degli enzimi epatici, in particolare della fase II.**
- **La relazione tra età e clearance suggerisce una rapida maturazione dei processi enzimatici del metabolismo del propofol.**

Allegaert et al. 'Urinary propofol metabolites in early life after single intravenous bolus of propofol' Br J Anesthesiology 2008, 101 (6): 827-831

Sono stati analizzati e quantificati i metaboliti (propofol glucuronide e quinolo glucuronide) presenti nelle urine di neonati e lattanti a cui era stato somministrato un bolo di propofol 3 mg/kg. I dati sono stati confrontati con quelli ottenuti da una popolazione adulta.

	<i>ADULTI (Sneyd et al.)</i>	<i>NEONATI (Allegaert et al.)</i>
PG / propofol totale	77 (72-93)%	34 (8-67)%
QG / propofol totale	22 (7-28)%	65 (33.92)%
Ratio PG/QG	3.46 (2.57-13.3)%	0.34 (0.09-2.4)%

•Nei neonati la percentuale del PG (e quindi della glucuronidazione) è significativamente più basso, a differenza degli adulti

•Nei neonati la percentuale del QG (prodotto da reazione di idrolisi) è invece significativamente più alto

Propofol versus sevoflurano nell' induzione da 0 a 6 mesi

Scopo dello studio: valutazione dell' efficacia e della sicurezza dell' uso del propofol quale agente di induzione nel neonato e lattante (previa autorizzazione del comitato etico-scientifico) e confrontarlo con l' induzione con sevoflurano.

Sono stati inclusi, in modo non randomizzato, neonati a termine e lattanti da sottoporre a chirurgia d' elezione.

Criteri di esclusione:

- *Malformazioni congenite cardiovascolari e endocraniche*
- *Instabilità emodinamica preesistente*
- *Episodi convulsivi in anamnesi*
- *Somministrazione di oppioidi e/o ipnotici in corso*
- *Nascita pretermine*

In totale sono stati arruolati 180 piccoli pazienti:

- 120 nel 'gruppo propofol' (48 neonati e 72 lattanti)***
- 60 nel 'gruppo sevoflurano' (26 neonati e 34 lattanti)***

•Nessun paziente è stato premedicato

•GRUPPO PROPOFOL: è stato indotto con somministrazione LENTA di un bolo di propofol 5 mg/kg. Tutti dovevano avere già in sede una agocannula

•GRUPPO SEVOFLURANO: indotto con una miscela O₂/aria/sevoflurano 4% attraverso maschera facciale

•Dopo avere raggiunto l' apnea si procedeva ad intubazione oro-tracheale

Cosa abbiamo valutato?

1. TEMPI

<i>TEMPO NECESSARIO PER RAGGIUNGERE L' APNEA</i>	<i>in SEC</i>
<i>TEMPO DI RECUPERO DELL' ATTIVITA' RESPIRATORIA SPONTANEA DAL BOLO (O DALL' INIZIO DELLA SOMMINISTRAZIONE DI SEVOFLURANO)</i>	<i>in SEC</i>

2. PARAMETRI EMODINAMICI E RESPIRATORI

al tempo 0 (prima dell' induzione)

al tempo 1 (al momento dell' IOT)

al tempo 2 (dopo il recupero del respiro spontaneo)

	T0	T1	T2
FREQ. CARDIACA			
PRESSIONE ARTERIOSA			
SAT.O₂			

3. EFFETTI COLLATERALI

SCOSSE TONICO-CLONICHE

RASH CUTANEO

SPASMO LARINGEO

ALTRO

4. QUALITA' DELL' INTUBAZIONE

QUALITA' dell' INTUBAZIONE	ECCELLENTE	BUONA	SCARSA
LARINGOSCOPIA	<i>facile</i>	<i>discreta</i>	<i>difficile</i>
POSIZIONE CORDE VOCALI	<i>aperte</i>	<i>intermedie</i>	<i>chiuse</i>
MOVIMENTO CORDE VOCALI	<i>assenti</i>	<i>in movimento</i>	<i>chiuse</i>
MOVIMENTI SPONTANEI ARTI	<i>assenti</i>	<i>accennati</i>	<i>vigorosi</i>
TOSSE	<i>assente</i>	<i>diaframmatica</i>	<i>sostenuta</i>

La qualità dell' intubazione è stata complessivamente classificata come:

- ECCELLENTE, se per tutti i parametri si otteneva il massimo punteggio**
- DISCRETA, in presenza di parametri con valutazione eccellente e buona**
- NON ACCETTABILE, in presenza anche di un solo parametro con valutazione scarsa**

RISULTATI

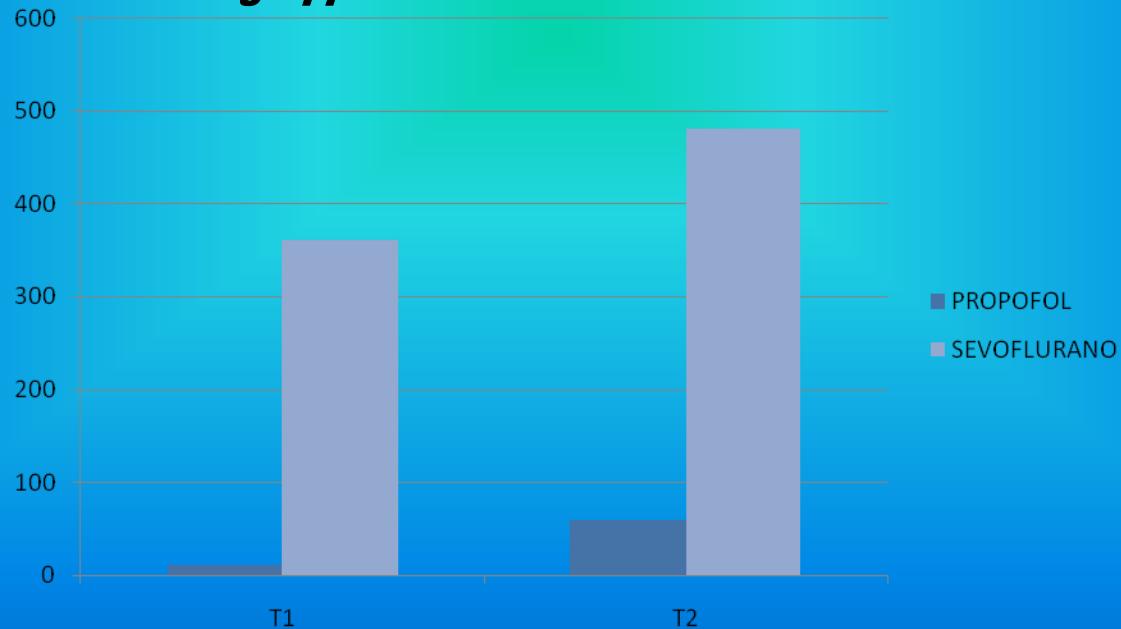
1. TEMPI

Tempo medio per l'intubazione oro-tracheale:

- **11.5 (1-65) secondi nel 'gruppo propofol'**
- **360 (228-720) secondi nel 'gruppo sevoflurano'**

Tempo medio per il recupero dell'attività respiratoria spontanea:

- **59 (4-140) secondi nel 'gruppo propofol'**
- **480 (420-960) secondi nel 'gruppo sevoflurano'**



Sono state poi confrontate, all' interno del 'gruppo propofol', le due sottopopolazioni di neonati e lattanti

Tempo medio per l' intubazione oro-tracheale:

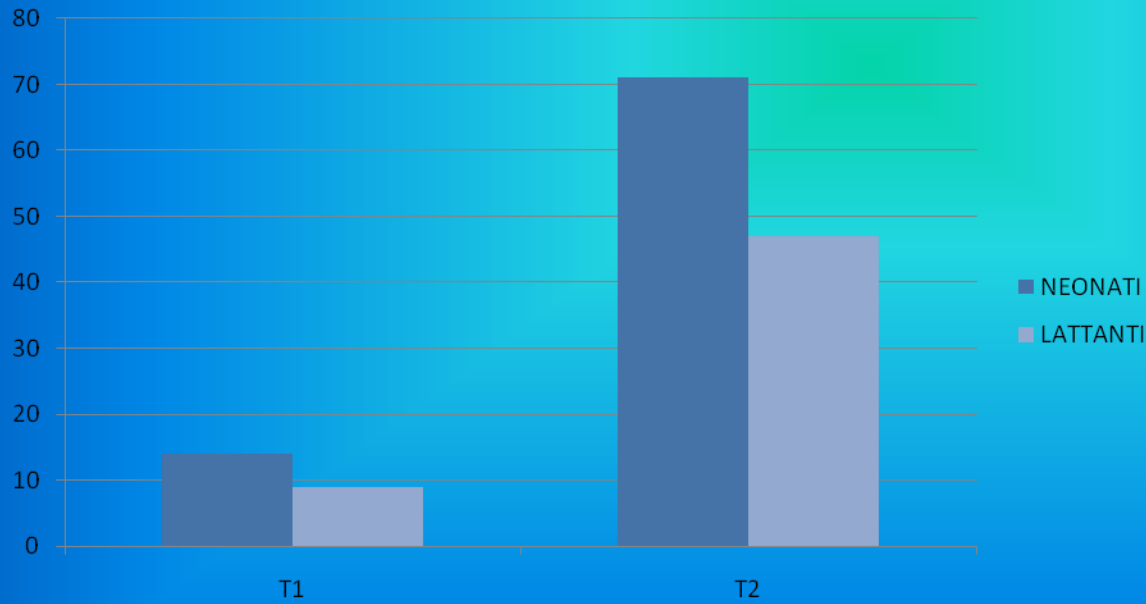
•14 (1-60) secondi nei neonati

•9 (2-65) secondi nei lattanti

Tempo medio per il recupero dell' attività respiratoria spontanea:

•71 (6-140) secondi nei neonati

•47 (4-128) secondi nei lattanti



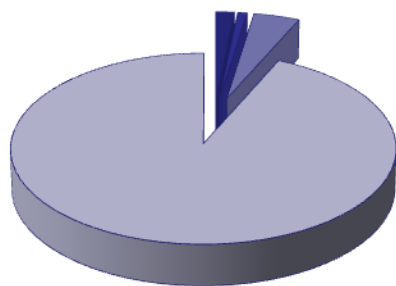
Anche se tali differenze non sono clinicamente significative, potrebbero comunque essere motivate dal più ampio volume di distribuzione e dalla ridotta clearance nelle prime settimane di vita.

2. PARAMETRI EMODINAMICI E RESPIRATORI

	<i>'GRUPPO PROPOFOL'</i>	<i>'GRUPPO SEVOFLURANO'</i>
<i>BRADICARDIA</i>	<i>1.7% (2 lattanti)</i>	<i>0%</i>
<i>IIPOTENSIONE ARTERIOSA</i>	<i>2.5% (2 neonati, 1 lattante)</i>	<i>3.3% (2 neonati)</i>
<i>VARIAZIONI SATURAZIONE</i>	<i>0%</i>	<i>0%</i>

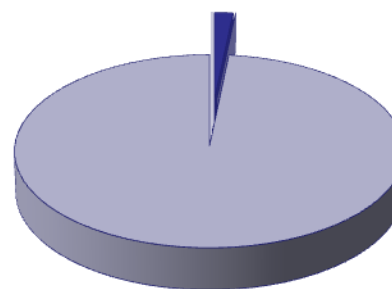
3. EFFETTI COLLATERALI

GRUPPO PROPOFOL



- SCOSSE TONICO-CLONICHE 2.7%
- SPASMO LARINGEO 0.8%
- RASH CUTANEO 4.2%
- nessun effetto collaterale 92.3%

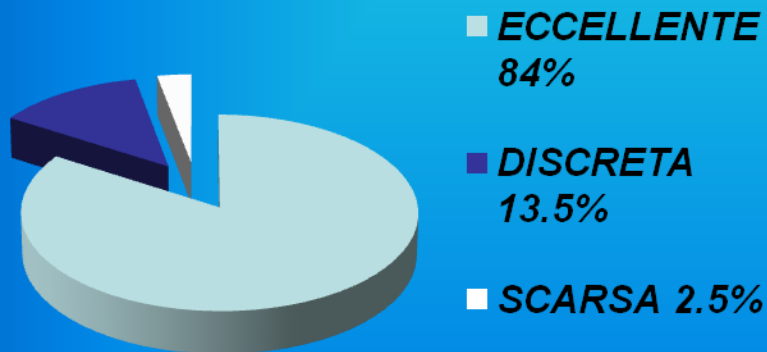
GRUPPO SEVOFLURANO



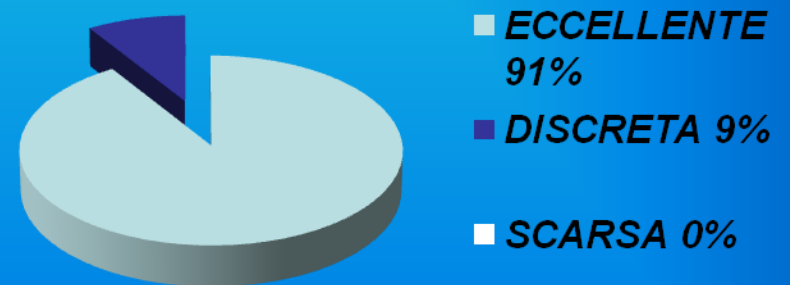
- SCOSSE TONICO-CLONICHE 0%
- SPASMO LARINGEO 2.2%
- RASH CURANEO 0%
- nessun effetto collaterale 94.5%

4. QUALITA' DELL' INTUBAZIONE

GRUPPO PROPOFOL



GRUPPO SEVOFLURANO



CONCLUSIONI

•In base alla nostra esperienza e ai dati emersi, nei neonati e lattanti l' induzione con un singolo bolo di propofol 5 mg/kg rappresenta una valida e sicura alternativa all' induzione con sevoflurano. Tale dosaggio è maggiore di quello richiesto nei bambini più grandi e negli adulti, e ciò è da attribuire alle differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche nonché ai processi di maturazione fisiologici.

•Il propofol rispetto al sevoflurano permette una induzione molto più rapida ed un più rapido recupero dell' attività respiratoria spontanea. L' utilizzo di una più alta percentuale di sevoflurano, allo scopo di accorciare il tempo di induzione, aumenterebbe il rischio di ipotensione arteriosa e laringospasmo nei neonati e lattanti, come descritto in letteratura.

- ***Gli effetti collaterali nel nostro campione di 120 piccoli pazienti indotti con propofol sono stati pochi e di scarso interesse clinico.***
- ***I parametri emodinamici sono rimasti stabili durante le procedure di induzione, laringoscopia e intubazione***
- ***E' interessante notare che non sono state osservate differenze significative tra il gruppo dei neonati e quello dei lattanti***
- ***Alla luce di tali dati, l' utilizzo del propofol potrebbe essere ancora più importante in caso di intubazione difficile e in condizioni di emergenza***

SEVOFLURANO

LUNGI TEMPI DI INDUZIONE

LENTO RECUPERO FUNZIONALE

INQUINAMENTO AMBIENTALE

PROPOFOL

RAPIDA INDUZIONE

RAPIDO RECUPERO FUNZIONALE

NON INQUINA

UTILE NEI PZ A STOMACO PIENO

UTILE NELLE INTUBAZIONI DIFFICILI

UTILE IN EMERGENZA

***GRAZIE PER L'
ATTENZIONE***

