

Determinazione della costante di equilibrio plasma – sito effettore (ke_0) del propofol nei bambini mediante l'impiego del BIS.

Franco Auricchio, Francesco Baldinelli

Ospedale Regionale di Bolzano

Premesse: La tecnica di infusione computerizzata (TCI) del propofol con target al sito effettore si è rivelata vantaggiosa rispetto alla tradizionale tecnica che controlla la concentrazione plasmatica, in quanto permette un più rapido raggiungimento dell'effetto desiderato senza che si verifichi un incremento degli effetti indesiderati (1). L'algoritmo che controlla la concentrazione al sito effettore richiede la conoscenza accurata sia dei parametri della farmacocinetica plasmatica che della costante di equilibrio tra plasma e sito effettore (ke_0). Una accurata definizione dell'equilibrato plasma – sito effettore non può essere ottenuta attraverso misure dirette della concentrazione del farmaco a livello del sito effettore e deve pertanto essere stimata attraverso misure dell'effetto, come l'analisi spettrale dell'elettroencefalogramma, il Bispectral Index (BIS) ed i potenziali evocati uditivi. Il tempo che intercorre tra la somministrazione di un bolo di farmaco e il raggiungimento del picco dell'effetto (t_{peak}) è stato definito come l'unico parametro dell'equilibrato plasma – sito effettore modello – indipendente e direttamente misurabile (2). Associato ad un appropriato set di parametri farmacocinetici, il t_{peak} consente di calcolare il corrispondente ke_0 . Recentemente, con l'impiego del BIS è stato misurato un t_{peak} del propofol di 1,89 min. in una popolazione adulta (3). Per quanto riguarda l'età pediatrica, Muñoz (4) ha recentemente impiegato i potenziali evocati acustici a rapida estrazione, ed ha misurato un t_{peak} di 2,2 min. Tuttavia tale monitor, a differenza del BIS, non è validato per l'impiego nell'ambito pediatrico. Per quanto di nostra conoscenza, non è mai stato descritto in pazienti pediatrici l'andamento dell'equilibrato plasma – sito effettore con l'impiego del BIS. Abbiamo pertanto voluto determinare l'equilibrato plasma – sito effettore per il propofol in pazienti pediatrici con la tecnica del t_{peak} , misurato con l'impiego del BIS, e calcolare il ke_0 corrispondente per il set di parametri farmacocinetici di Kataria (5).

Metodo: Dopo l'ottenimento del consenso informato, sono stati studiati 29 bambini di età compresa tra 3 e 11 anni, candidati ad intervento chirurgico di elezione. A tutti i pazienti, monitorizzati con ECG e pulsossimetria, sono stati posizionati gli elettrodi per il monitoraggio del BIS (modello XP, BIS pediatric sensor) ed è stato somministrato manualmente, più velocemente possibile, un bolo di propofol pari a 1,5 – 2 mg/kg. Il BIS è stato misurato in modo continuo, e successivamente registrato su foglio elettronico di Excel (Microsoft Corporation) alla frequenza di 1 Hz, per la successiva determinazione del t_{peak} . Il t_{peak} era definito come il tempo compreso tra l'inizio dell'iniezione e il raggiungimento del valore minimo di BIS. Lo studio era considerato terminato quando era evidente il recupero dal bolo di propofol per la risalita dei valori di BIS, e l'anestesia veniva continuata per l'esecuzione dell'intervento previsto. Per ogni paziente è stato calcolato individualmente il valore di ke_0 che, associato al set di parametri farmacocinetici di Kataria, prevedeva il t_{peak} misurato.

Risultati: Hanno partecipato allo studio 29 bambini (19 maschi e 10 femmine), ASA 1, età media di $6,5 \pm 2,5$ anni (range 3 – 11), peso di $24,5 \pm 7,4$ kg (range 11 – 44). Il t_{peak} era di $1,008 \pm 0,35$ min. (media \pm DS) in un range compreso tra 0,69 e 1,94 min. Non abbiamo rilevato relazione tra età e t_{peak} . I maschi hanno mostrato un t_{peak} più lungo delle femmine (1,04 min. vs 0,95 min.), ma tale differenza non era significativa. Il ke_0 mediano calcolato per il set di Kataria era di $2,37 \text{ min}^{-1}$. Allo scopo di validare il valore di ke_0 di popolazione così determinato, abbiamo utilizzato tale valore per prevedere il t_{peak} in ciascun paziente studiato. Il t_{peak} predetto medio era di 0,97 min., e non è risultato significativamente diverso dal valore misurato.

Conclusioni: Abbiamo misurato con il BIS in pazienti pediatrici un t_{peak} per il propofol più breve di quanto riportato in letteratura per pazienti adulti (3). Inoltre, il t_{peak} misurato con il BIS è risultato sensibilmente più breve di quanto misurato in pazienti pediatrici con l'impiego dei potenziali evocati acustici a rapida estrazione (4). Questi dati suggeriscono che non è ragionevole utilizzare in ambito pediatrico il modello di equilibrato plasma – sito d'azione definito per soggetti adulti.

1. Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, Shafer SL, Rolly G: Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment – controlled target - controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000;92:399-406
2. Minto CF, Schnider TW, Gregg KM, Henthorn TK, Shafer SL: Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology* 2003;99:324 – 33
3. Le Port Y, Billard V, Louvet N, Desmonts J, Servin FS. Determination of the time to peak effect of propofol using the bispectral index as the measure of effect. *Anesthesiology* 2004;101:A491
4. Muñoz HR, Cortinez LI, Ibacache ME, Altermatt FR. Estimation of the plasma effect site equilibration rate constant (k_{e0}) of propofol in children using the time to peak effect. *Anesthesiology* 2004;101:1269 – 74
5. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D Dubois MY, Mandema JW, Shafer SL: The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994;80:104-122