

Federico Corletto

Department of anaesthetics, Box 93, Addenbrookes' Hospital, Hill's Road,
Cambridge CB2 2QQ, UK
E-mail: fcorletto@yahoo.it

The cardiovascular response to intubation

VRA 2006; 4(1):5-8

E Iannuzzi, M Iannuzzi, V Cirillo, G Viola, R Parisi, A Cerulli, M Chiefari

Peri-intubation cardiovascular response during low dose remifentanyl or sufentanil administration in association with propofol TCI

A double blind comparison

Minerva Anestesiologica 2004; 70(3):109-115

PAPER SUMMARY, COMMENTS AND COMPARATIVE ASPECTS

Tracheal intubation is well known to elicit a strong sympathetic response in most patients. This is well established both in human and veterinary anaesthesia. Most patients could probably tolerate this transient stress, although this does not necessarily mean that it should not be prevented: such a sort of priming of the sympatho-adrenal axis is not a good start for an anaesthetic. Further, in a small population of patients with reduced cardiovascular reserve, such a large release of catecholamines may be detrimental and cause a significant increase of morbidity or, even, mortality. In this setting, blunting the sympathetic response is not an optional improvement of anaesthetic technique, but becomes necessary as it is endotracheal intubation itself.

At least 2 approaches to control the neurovegetative response to intubation have been described in literature, namely the administration of short acting opioids or beta-blocking agents. Overdosing the drug used to induce anaesthesia is not a viable alternative, because of its depressant effects on cardiovascular and respiratory system. Other alternatives which have been investigated, but are still debated, are the topical administration of local

anaesthetics, or their intravenous administration before intubation.

Iannuzzi et al. compared the sympathetic blunting effect of two opioids on endotracheal intubation in patients anaesthetised with propofol. They established the equipotent dose of the two, and then set up an infusion regimen to be started 5 minutes before induction of anaesthesia.

Sixty patients were enrolled in the study, undergoing major abdominal surgery. They were randomly allocated to receive one of the two treatments after premedication with atropine and midazolam. The two groups were very similar in terms of age, weight, height, gender. Propofol was administered as narcotic, with a target effect site concentration of 3 mcg ml⁻¹. The administration regimen for the two opioids was chosen considering the context-sensitive half-life of sufentanil and remifentanyl. Since now amazing tools are available to predict the plasma and effect site concentration of drugs, I decided to input the infusion regimen of both drugs into TIVA-Trainer[®], and assess the predicted plasma and effect site concentrations.

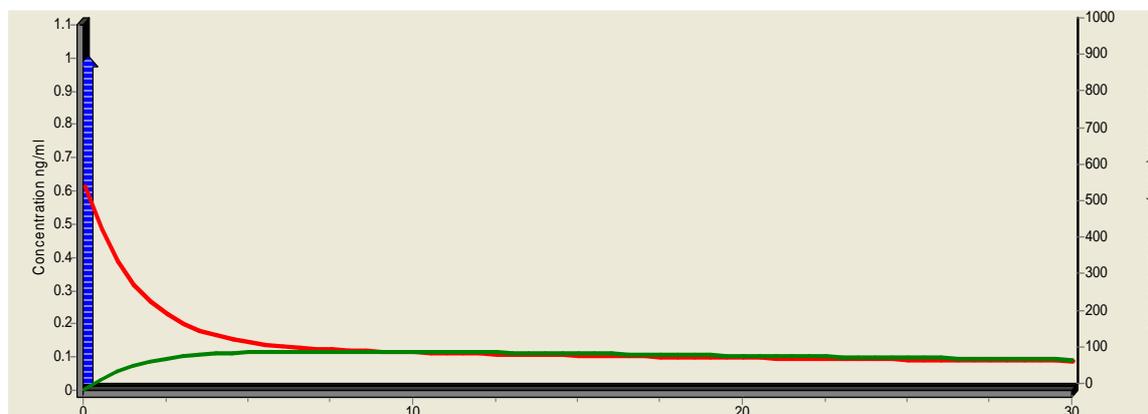


Figure 1.

Plasma (red) and effect site (green) concentration of sufentanil after administration of a 0.1 mcg kg⁻¹ bolus followed by 0.08 mcg kg⁻¹ min⁻¹ infusion.

Concentrazione plasmatica (in rosso) e nel sito effettore (in verde) del sufentanil dopo somministrazione di un bolo di 0,1 mcg kg⁻¹ seguito da infusione di 0,08 mcg kg⁻¹ min⁻¹.

As it can be seen in Figure 1, the protocol chosen for sufentanil administration results in a plasma concentration of about 0.14 ng ml^{-1} and an effect site concentration of about 0.11 ng ml^{-1} at the moment of endotracheal intubation. Please note that I have assumed that endotracheal intubation was attempted 5 minutes after the

opioid infusion was started, as this is the minimum time allowed by the authors before intubation. Remifentanil plasma and effect site concentrations were respectively 2.7 and 3.3 ng ml^{-1} at the moment of intubation, as seen in Figure 2.

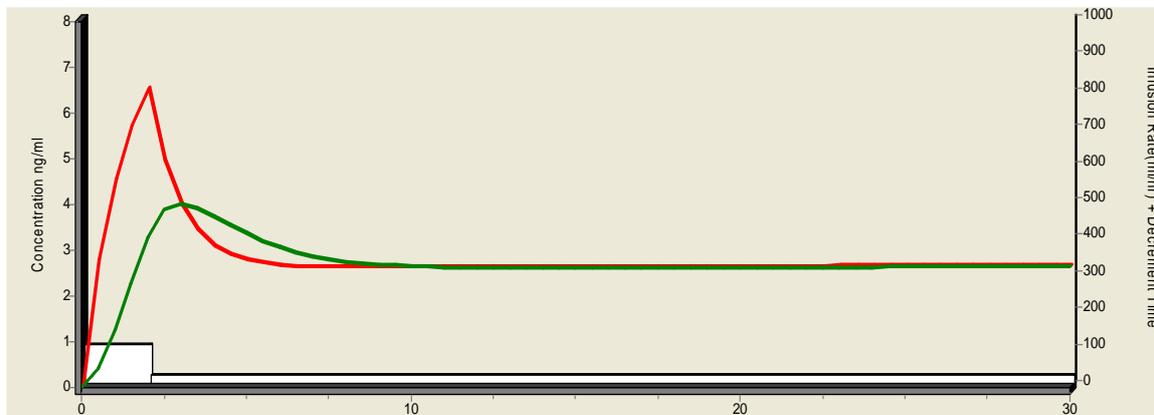


Figure 2.

Plasma (red) and effect site (green) concentration of remifentanil after infusion at $0.5 \text{ mcg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ for 2 minutes, followed by $0.1 \text{ mcg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Concentrazione plasmatica (in rosso) e nel sito effettore (in verde) del remifentanil dopo somministrazione di un'infusione di $0.5 \text{ mcg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ seguita da infusione di $0.1 \text{ mcg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$.

According to the published literature, the plasma concentration of sufentanil in equilibrium with the effect site that prevents somatic and vegetative response to skin incision is $0.4\text{-}0.6 \text{ ng ml}^{-1}$, while for remifentanil is $4\text{-}6 \text{ ng ml}^{-1}$. It is immediately apparent that the protocol chosen in this study probably results in a plasma and effect site concentration of the opioids lower than optimal, as the concentrations achieved by the authors cause only sedation or a very mild analgesia, while tracheal intubation is an intense stimulation. Although this may have limited the haemodynamic effects of the drugs, it is especially relevant in view of the fact that, as the authors states, "a linear relationship exists between increasing opioid dose and cardiovascular response reduction".

The reasons because Iannuzzi et al did not notice any significant difference in haemodynamic stability between the two protocols are now becoming apparent. To further explain the results of this study, it is necessary to look more in depth at the experimental design.

There are few aspect of this study that may be, in my opinion, considered questionable, and may have affected the results and the conclusions.

Atropine was administered to all patients 30 minutes before the opioids. Disregarding the infinite dispute about the role of atropine in premedication to prevent bradycardia, and its effect on cardiac oxygen consumption, it still has to be pointed out that atropine may have increased the heart rate and blood pressure in these patients, therefore limiting the possibility to discern between the effects of the two drugs tested on the neurovegetative stability and the effect of atropine. In the section "Discussion and Conclusions" the authors point out that "Induction of anaesthesia and tracheal intubation may induce profound alterations of the hemodynamic state of the patient according to both the effects of anaesthetic drugs administered, and the adrenergic state of the

patient". The latter was pharmacologically altered by the administration of atropine.

However, this is not a major flaw in study design, as it is the choice of non invasive blood pressure measuring to investigate extremely transient events. Hypertension induced by endotracheal intubation may be very transient, and probably not detected with a monitoring system that provides one measurement every minute, at the best, and requires, as condition for providing accurate readings, the stability of blood pressure throughout the measurement. The sensitivity of the measuring tool is inappropriate for the time-span of the investigated event in this setting.

Heart rate was also evaluated as a measure of haemodynamic stability, and probably this was measured continuously, although recorded only at relevant time points, and then compared using an ANOVA for repeated measure test. This test is the most appropriate in this setting, but in my opinion a different approach may have been more fruitful in detecting a haemodynamic response: since a transient but significant change in heart rate or blood pressure is the typical haemodynamic response to intubation, probably a simple comparison between the highest heart rate or blood pressure recorded and the mean value of the same parameter (or the resting value) would have been more sensitive in positively detecting the event, allowing however for the possibility Type II error. This approach, however, would identify the efficacy of the single treatment in blunting haemodynamic response, rather than a real comparison between the two treatments. ANOVA, on the other hand, is the ideal test to compare the tow treatments over time, but may have not detected very transient differences at crucial time points.

In conclusion, this study did not show any difference between the two treatments (sufentanil and remifentanil), probably due to some methodological flaws. The final statement that both protocols proved to be effective in

blunting cardiovascular response is not really fully supported by the results. The results suggest that there is no difference between the two treatments, but a transient, but significant, change in blood pressure and/or heart rate,

may have not been noticed due to the use of atropine in premedication and the choice of measuring blood pressure at intervals with a non invasive apparatus.

Controllare la risposta cardiovascolare all'intubazione

a cura di Federico Corletto

Department of anaesthetics, Box 93, Addenbrookes' Hospital, Hill's Road, Cambridge CB2 2QQ, UK
E-mail: fcorletto@yahoo.it

G. De Cosmo, P. Primieri, E. Adducci, M. Fiorenti, G. Beccia

Risposta emodinamica all'intubazione in corso di infusione di bassi dosaggi di remifentanil e sufentanil in associazione con propofol in TCI in regime di anestesia totalmente endovenosa: confronto a doppio cieco
Minerva Anestesiologica 2004; 70(3):109-115

BREVE RIASSUNTO, CONSIDERAZIONI E APPROCCIO COMPARATO

L'intensa risposta simpatica in seguito all'intubazione orotracheale è un fenomeno conosciuto dagli anestesisti. Ciò è stato stabilito sia in medicina umana che in medicina veterinaria. Nonostante la maggior parte dei pazienti sani tolleri questo stress transitorio, ciò non significa che non debba essere prevenuto: un tale stimolazione iniziale dell'asse simpatico-surrenale non costituisce un ottimale inizio di un'anestesia. In alcuni pazienti con ridotta riserva funzionale cardiocircolatoria, inoltre, una tale massiccia, sebbene transitoria, liberazione di catecolamine può avere effetti deleteri e determinare un significativo aumento della morbilità e, in alcuni casi, mortalità perioperatoria. In questo ultimo scenario il controllo della risposta neurovegetativa all'intubazione orotracheale non costituisce un semplice "esercizio di stile" per l'anestesista, bensì diviene una necessità come l'intubazione stessa.

In letteratura sono riportati almeno due approcci distinti per controllare la risposta neurovegetativa all'intubazione e consistono nella somministrazione di oppioidi a breve durata d'azione e di beta bloccanti. Il sovradosaggio dell'agente utilizzato per l'induzione dell'anestesia non è una opzione, a causa dei significativi effetti emodinamici e respiratori. Altre opzioni investigate, la cui efficacia è tuttavia ancora in discussione, sono la somministrazione topica e sistemica di anestetici locali (lidocaina).

Lo scopo dello studio di Iannuzzi e colleghi è comparare l'effetto di due oppioidi (remifentanil e sufentanil) sulla risposta neurovegetativa indotta dall'intubazione, in pazienti anestetizzati con infusione di propofol.

Hanno partecipato allo studio 60 pazienti sottoposti a chirurgia addominale maggiore, che sono stati allocati in modo casuale a ricevere uno dei due trattamenti dopo premeditazione con midazolam ad atropina. I due gruppi risultanti erano omogenei per età, peso, altezza e sesso. L'anestesia è stata indotta e mantenuta con propofol in infusione, utilizzando un sistema computerizzato programmato per conseguire una concentrazione al sito effettore di 3 mcg ml⁻¹. Il regime per la somministrazione dei due oppioidi oggetto dello studio è stato deciso considerando la loro emivita sensibile al contesto. Dal momento che ora sono disponibili strumenti software per predire la concentrazione plasmatici di farmaci in corso di infusione, ho calcolato, utilizzando TIVA-Trainer[®], la concentrazione plasmatica e nel sito effettore dei due oppioidi con il regime di somministrazione impiegato nello studio. Come si può notare in Figura 1, nel caso del sufentanil il protocollo scelto nello studio risulta in una

concentrazione plasmatica di 0.14 ng ml⁻¹ e nel sito effettore di 0.11 ng ml⁻¹ al momento dell'intubazione. A tale proposito, ho assunto che l'intubazione sia stata tentata 5 minuti dopo l'inizio dell'infusione di oppioidi, come specificato dagli autori. Nel caso del remifentanil, la concentrazione plasmatica e quella nel sito effettore sono state stimole rispettivamente in 2.7 e 3.3 ng ml⁻¹, come si può osservare in Figura 2.

Secondo la letteratura corrente, la concentrazione plasmatica di sufentanil che previene una risposta somatica e vegetativa al momento dell'incisione della cute è 0.4-0.6 ng ml⁻¹, mentre per il remifentanil è 4-6 ng ml⁻¹. E' quindi legittimo sospettare che i protocolli scelti in questo studio possano non risultare in una concentrazione ottimale dell'oppioide a livello del sito effettore, dal momento che le concentrazioni teoricamente conseguite dovrebbero determinare solo sedazione e moderata analgesia, mentre la stimolazione tracheale durante l'intubazione è decisamente uno stimolo intenso. Nonostante tale scelta degli autori sia probabilmente effettuata con lo scopo di ridurre l'impatto emodinamico degli oppioidi somministrati, essa deve essere comunque valutata criticamente soprattutto considerando che gli autori stessi suggeriscono che "esiste una relazione lineare tra l'aumento della dose di oppioide e la riduzione della risposta emodinamica".

I motivi per cui Iannuzzi e colleghi non hanno riscontrato alcuna differenza tra i due trattamenti cominciano ora a divenire comprensibili. Per spigare ulteriormente tale risultato è necessario esaminare in dettaglio alcuni aspetti dello studio che possono essere, a mio avviso, considerati discutibili e che potrebbero aver influenzato i risultati conseguiti e quindi le conclusioni da essi tratte.

Innanzitutto la somministrazione di atropina circa 30 minuti prima della somministrazione di oppioidi. Ignorando l'infinita disputa sul ruolo –positivo o negativo- dell'atropina in premeditazione per prevenire la bradicardia ed i suoi effetti sul consumo miocardico di ossigeno, è necessario tuttavia considerare che l'atropina ha probabilmente determinato un aumento della frequenza cardiaca e quindi della pressione arteriosa, limitando la possibilità di distinguere una piccola risposta neurovegetativa all'intubazione da quello che è l'effetto dell'atropina. Nella sezione "discussione e conclusioni", gli autori stessi sostengono che "l'induzione dell'anestesia e l'intubazione orotracheale inducono significative alterazioni emodinamiche nel paziente, che dipendono dagli effetti degli agenti anestetici somministrati e dall'equilibrio del sistema

adrenergico del paziente". Quest'ultimo è stato farmacologicamente alterato con la somministrazione di atropina effettuata dagli autori stessi.

La somministrazione di atropina, tuttavia, non rappresenta un errore metodologico, bensì diminuisce la sensibilità dello studio. Molto maggiore è l'impatto sui risultati della scelta criticabile di utilizzare un sistema di monitoraggio non invasivo della pressione arteriosa per identificare un fenomeno transitorio. L'ipertensione indotta dall'intubazione orotracheale può essere di durata molto breve e probabilmente non identificabile utilizzando un sistema di monitoraggio che, nel migliore dei casi, misura la pressione ogni minuto e che richiede, come condizione essenziale per poter funzionare in modo accurato, la stabilità della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca durante la misurazione. La sensibilità del sistema di misurazione utilizzato in questo studio è palesemente inadeguata rispetto alla durata dell'evento investigato.

La frequenza cardiaca è stata valutata quale ulteriore indice di stabilità neurovegetativa e, nonostante sia stata probabilmente misurata in modo continuo, l'analisi statistica è stata effettuata sui valori registrati in determinati momenti, utilizzando un test ANOVA per misure ripetute nel tempo. L'uso di tale test è indiscutibile e corretto, tuttavia credo che un approccio leggermente differente potrebbe aver portato a risultati diversi. Dal momento che la risposta emodinamica all'intubazione consiste in un breve, ma significativo, aumento della frequenza

cardiaca e della pressione arteriosa, probabilmente un semplice test che comparasse la frequenza cardiaca (o pressione arteriosa) più elevata misurata dopo l'intubazione con quella media durante la durata dello studio (o quella a riposo) avrebbe identificato con maggiore sensibilità la risposta neurovegetativa, anche se con maggiore possibilità di errori statistici di tipo II (falsi positivi). Tale approccio, tuttavia, non mira a comparare i due farmaci tra loro, quanto a valutare la loro efficacia nel sopprimere la risposta neurovegetativa all'intubazione orotracheale. L'ANOVA, d'altro canto, è il test ideale per comparare l'effetto dei due farmaci, ma può non identificare eventi molto transitori.

Concludendo, questo studio non identifica alcuna differenza nell'effetto dei due farmaci (sufentanil e remifentanil), probabilmente a causa di alcune discutibili scelte metodologiche. La conclusione finale degli autori, che sostengono che entrambi i protocolli sono soddisfacenti nel ridurre la risposta emodinamica all'intubazione, non è supportata dai risultati conseguiti. I risultati dello studio supportano solo l'ipotesi che entrambi i protocolli abbiano effetto simile, utilizzando i metodi investigativi descritti (misurazione non invasiva della pressione arteriosa), ma non escludono la possibilità che un transitorio, ma significativo, aumento della pressione arteriosa possa non essere stato identificato a causa dell'uso di atropina in premedicazione e della scelta di una metodica con sensibilità inadeguata per misurare la pressione arteriosa.