



Buone Pratiche Cliniche SIAATIP



Società Italiana di
Partoanalgesia



PEDIATRIC ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE
SOCIETY AND APPLIED TECHNOLOGIES

PACCJ

Pediatric Anesthesia and
Critical Care Journal



The Society for Ultrasound in Anaesthesia

ITALIAN CHAPTER



SUGAMMADEX: REVERSAL DEL BLOCCO NEUROMUSCOLARE NEL PAZIENTE PEDIATRICO



BUONE PRATICHE CLINICHE SIAATIP - AUTORI

Emanuele Pisello, U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

Matteo Ciuffreda, U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

Jessica Silvestri, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

Umberto Winga Basso, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche

Barbara Brunettini, U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

Monica Caimmi, U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

Cristiano Piangatelli, Direttore U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, ASUR Marche-AV2, Fabriano (AN)

Dario Galante, Direttore U.O.C. Anestesia e Rianimazione, Cerignola (FG)

Buone Pratiche Cliniche SIAATIP

SOCIETA' ITALIANA DI ANESTESIA, ANALGESIA E TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA

SUGAMMADEX: REVERSAL DEL BLOCCO NEUROMUSCOLARE NEL PAZIENTE PEDIATRICO

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono condivise da:

- Società Italiana di Partoanalgesia
- Society for Ultrasound in Anaesthesia (SUA) - Italian Chapter
- Pediatric Anesthesia and Intensive Care Society and Applied Technologies (PAICSAT) – Italian Chapter
- Scuola Italiana Emergenze (S.I.E.)

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono state elaborate in modo completamente gratuito da tutti i collaboratori e senza alcun finanziamento, in completa autonomia e indipendenza, nell'esclusivo rispetto delle conoscenze scientifiche più recenti ed accreditate.

Versione 1.0 deliberata dal Consiglio Direttivo SIAATIP
Pubblicato il 17/09/2022
Contatti: siaatip@gmail.com; siaatip@siaatip.it
Tel.: 06/92949240

Sommario

1. Scopo e campo di applicazione
2. Destinatari
3. Cenni storici
4. Farmacologia del Sugammadex
 - 4.1. Struttura e meccanismo d'azione
 - 4.2. Farmacocinetica
 - 4.3. Profilo di sicurezza
5. Reazioni avverse
 - 5.1. Reazioni allergiche
 - 5.2. Bradicardia
 - 5.3. Altro
6. Posologia e modalità di somministrazione nel paziente pediatrico
7. Curarizzazione residua
8. Necessità di ri-curarizzazione dopo antagonismo
9. Somministrazione di Sugammadex nella donna gravida
10. Conclusioni

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento esamina le problematiche cliniche ed anestesiolgiche riguardanti il reversal del blocco neuromuscolare mediante Sugammadex nel paziente pediatrico, fondate sulla letteratura scientifica indicizzata e sulla casistica clinica in essere alla data di pubblicazione del presente documento. La SIAATIP ne prende atto e assume la propria posizione a riguardo emettendo il presente documento come buona pratica clinica da seguire e documento di studio e ricerca.

2. DESTINATARI

Il documento è destinato a Medici Specialisti ed in formazione specialistica in Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore nonché a tutto il Personale Infermieristico e Medico coinvolto nella gestione perioperatoria del paziente pediatrico.

3. CENNI STORICI^{1,2}

La società farmaceutica Organon, specializzata nell'estrazione di ormoni animali e trasferitasi in Scozia nel dopo guerra, acquisì nel corso degli anni una lunga tradizione di ricerca nel campo dei bloccanti neuromuscolari.

Il Dr. Bom, nel corso di uno studio sull'effetto del rocuronio sulla muscolatura liscia e nel tentativo di aumentarne la solubilità, notò come le ciclodestrine, molecole scoperte nel 1891 ed impiegate in campo farmacologico come vettori di farmaci non idrosolubili (es. ormoni steroidei), fossero in grado sia di rendere idrosolubile il rocuronio che di alterarne la farmacodinamica nonché la potenza. Le ciclodestrine sono infatti degli oligosaccaridi ciclici costituiti da più unità di glucopiranosio unite tra loro in una struttura ad anello volta a formare un core idrofobico ed una porzione esterna idrofila: il primo è necessario a veicolare principi attivi lipofili mentre la seconda risulta fondamentale per aumentare biodisponibilità, solubilità ed assorbimento di questi ultimi.

Il Dr. A.W. Muir, lavorando in passato allo studio farmacologico preclinico del rocuronio, notò come soluzioni ad alte concentrazioni di ciclodestrine potessero di fatto invertire il blocco neuromuscolare. Soluzioni di questo tipo mostravano una forte somiglianza fisica allo sciroppo d'acero: per ottenere dosi e concentrazioni clinicamente accettabili era necessario migliorare l'affinità delle ciclodestrine ai bloccanti neuromuscolari; a tal fine vennero istituiti diversi gruppi di ricerca guidati dal chimico farmaceutico Ming Qiang Zhang.

Nel 1999 venne prodotto il primo lotto di Sugammadex, una gamma-ciclodestrina dall'elevata affinità per il rocuronio. L'autorizzazione per l'immissione in commercio in Europa è stata rilasciata dall'EMA il 25/07/2008, mentre l'utilizzo negli Stati Uniti è stato approvato dall'FDA nel 2015.

4. FARMACOLOGIA DEL SUGAMMADEX

4.1. STRUTTURA E MECCANISMO DI AZIONE

Il Sugammadex è una gamma ciclodestrina modificata contenente otto unità di destrosio che si comporta come antagonista non competitivo dei bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti amino-steroidi (rocuronio, vecuronio, pancuronio e suoi metaboliti).

La molecola presenta una forma ad anello con un core idrofobico ed una superficie esterna idrofila; dopo somministrazione endovenosa non diffonde né viene trasportata in altri compartimenti, ma resta confinata nel plasma dove incapsula e lega in modo non covalente i bloccanti neuromuscolari amino-steroidi in rapporto 1:1, formando un complesso stabile^{3,4}.

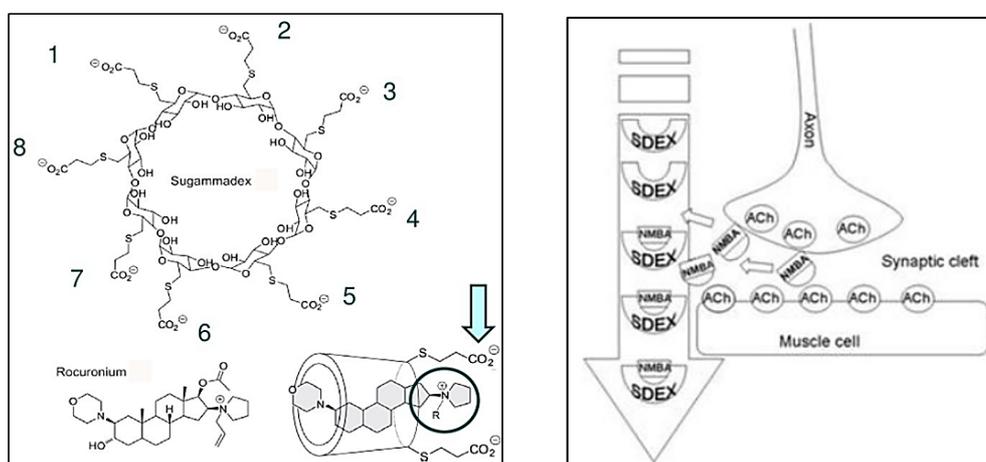


Figura 1. Sugammadex: struttura e meccanismo di azione³

Tale legame determina una diminuzione della concentrazione plasmatica di questi ultimi, con creazione di un gradiente di concentrazione e quindi il richiamo degli stessi dalla placca neuromuscolare al plasma, dove continuano man mano ad essere chelati; la disponibilità di bloccante neuromuscolare in grado di legare i recettori colinergici nicotinici della giunzione neuro-muscolare viene quindi progressivamente ridotta^{3,4}.

Il Sugammadex mostra un'affinità maggiore per il rocuronio rispetto ad altri composti steroidei (ad esempio, l'affinità per aldosterone, cortisone ed idrocortisone risulta 120 volte inferiore). Alcuni farmaci non steroidei formano complessi con il Sugammadex: tra questi ricordiamo l'atropina, il verapamil, la fentolamina, il naloxone e la ketamina; questi farmaci mostrano un'affinità con il sugammadex 400/700 volte inferiore rispetto al rocuronio.

Né Sugammadex né il composto Sugammadex-curaro sono in grado di legarsi alle proteine plasmatiche o agli eritrociti; non essendovi alcuna interazione con i recettori colinergici, il suo utilizzo non può essere di conseguenza associato a manifestazioni colinergiche di alcun tipo.

4.2. FARMACOCINETICA

Se somministrato in bolo endovenoso nell'intervallo di dose 1-16 mg/kg di peso corporeo, il Sugammadex presenta una cinetica lineare, non viene metabolizzato e viene escreto praticamente immodificato in forma libera o come complesso Sugammadex-curaro. Il farmaco è escreto prevalentemente per via renale. Più del 90% della dose viene escreta nell'arco di 24 ore. L'escrezione mediante le feci o l'aria espirata è risultata inferiore allo 0,02%⁵⁻¹².

Nei pazienti pediatrici con funzionalità renale normale, l'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) del Sugammadex è di circa 2 ore. Con la riduzione della funzionalità renale, la clearance del farmaco diminuisce progressivamente mentre la sua emivita tende a prolungarsi: l'utilizzo di sugammadex in pazienti con compromissione renale severa (inclusi i pazienti che necessitano di dialisi) non è pertanto raccomandato. In presenza di una compromissione renale da lieve a moderata, le raccomandazioni posologiche sono le stesse che si applicano nei pazienti con una normale funzionalità renale. Il Sugammadex (2-4 mg/kg), chelando il rocuronio, ne aumenta l'escrezione urinaria di 2- 3 volte nelle prime 24 ore (nelle prime 16 ore sembra essere dose dipendente) e ne riduce l'emivita del 30% circa^{13,14}.

Caratteristiche dei pazienti selezionate				Parametri medi di PK previsti (CV*%)			
Caratteristiche demografiche Età Peso corporeo	Funzionalità renale Clearance della creatinina (mL/min)			Clearance (mL/min)	Volume di distribuzione allo stato stazionario (L)	Emivita di eliminazione (ore)	
Adulto	Normale			100	84 (24)	13	2 (22)
40 anni 75 kg	Compromessa	Lieve	50	47 (25)	14	4 (22)	
		Moderata	30	28 (24)	14	7 (23)	
		Severa	10	8 (25)	15	24 (25)	
Anziano	Normale			80	70 (24)	13	3 (21)
75 anni 75 kg	Compromessa	Lieve	50	46 (25)	14	4 (23)	
		Moderata	30	28 (25)	14	7 (23)	
		Severa	10	8 (25)	15	24 (24)	
Adolescente	Normale			95	72 (25)	10	2 (21)
15 anni 56 kg	Compromessa	Lieve	48	40 (24)	11	4 (23)	
		Moderata	29	24 (24)	11	6 (24)	
		Severa	10	7 (25)	11	22 (25)	
Infanzia	Normale			60	40 (24)	5	2 (22)
9 anni 29 kg	Compromessa	Lieve	30	21 (24)	6	4 (22)	
		Moderata	18	12 (25)	6	7 (24)	
		Severa	6	3 (26)	6	25 (25)	
Prima infanzia	Normale			39	24 (25)	3	2 (22)
4 anni 16 kg	Compromessa	Lieve	19	11 (25)	3	4 (23)	
		Moderata	12	6 (25)	3	7 (24)	
		Severa	4	2 (25)	3	28 (26)	

*CV=coefficiente di variazione

Tabella 1.: Parametri farmacocinetici del Sugammadex stratificati per età e funzionalità renale.

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nei parametri farmacocinetici tra i pazienti patologicamente obesi e la popolazione generale. Nei pazienti obesi, compresi quelli patologicamente obesi (indice di massa corporea ≥ 40 kg/m²), la dose di sugammadex deve essere basata sul peso corporeo effettivo¹⁵. Non sono state osservate differenze basate su etnia e sesso.

4.3. PROFILO DI SICUREZZA

- Negli studi su pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e 17 anni, il profilo di sicurezza di sugammadex (fino a 4 mg/kg) è stato generalmente simile al profilo osservato negli adulti.
- Il Sugammadex non altera la funzione epato/renale, non mostra genotossicità o tossicità nei confronti della riproduzione.
- A dosaggi di 2-4 mg/kg, non provoca prolungamento dell'intervallo QT né nella sua forma libera né nella sua forma complessata con rocuronio o vecuronio^{16,17}.
- Sugammadex è ben tollerato in pazienti con cardiopatia (ischemica, cronica, aritmica)¹⁸.

- Sugammadex è ben tollerato in pazienti con pneumopatie (BPCO ed asma)^{19,20}.
- A dosi di 4 mg/kg e 16 mg/kg sugammadex ha provocato prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata [aPTT], rispettivamente del 17 e 22%, e del rapporto internazionale normalizzato del tempo di protrombina [PT(INR)], rispettivamente dell'11 e del 22%. Queste alterazioni hanno avuto una durata media inferiore ai 30 minuti. Un aumento del rischio di sanguinamento non può essere escluso in caso di utilizzo di sugammadex su pazienti con carenze ereditarie di fattori della coagulazione vitamina K dipendenti, con preesistenti coagulopatie (anche da grave insufficienza epatica) o che utilizzino anticoagulanti ed assumano una dose di sugammadex pari a 16 mg/kg. La somministrazione di sugammadex in queste tipologie di paziente richiede il controllo dell'emostasi e dei parametri di coagulazione^{21,22}.
- Sugammadex si è mostrato in grado di antagonizzare il blocco muscolare, ristabilendo lo stato preoperatorio, anche in pazienti affetti da distrofia di Duchenne, miastenia gravis, sclerosi laterale amiotrofica, distrofia miotonica di Steinert, dermatomiosite ed atrofia spinale²³⁻²⁶.

5. REAZIONI AVVERSE

5.1. REAZIONI ALLERGICHE¹²

Dopo la somministrazione di Sugammadex sono possibili reazioni da ipersensibilità, inclusa l'anafilassi; in letteratura l'incidenza di anafilassi è stimata attorno allo 0.3-1%. Eritema e prurito hanno mostrato un'incidenza rispettivamente dell'1 e 2%. Le reazioni allergiche si sono verificate anche in pazienti che non hanno avuto precedenti esposizioni a sugammadex.

I sintomi associati a reazioni allergiche possono includere: vampate, orticaria, eruzione cutanea eritematosa, (severa) ipotensione, tachicardia, tumefazione della lingua, tumefazione della faringe, broncospasmo ed eventi polmonari ostruttivi. Le reazioni di ipersensibilità gravi possono essere fatali.

I farmaci per contrastare un'eventuale reazione da ipersensibilità/anafilassi devono essere a disposizione e facilmente accessibili quando si somministra sugammadex; il monitoraggio dei parametri vitali è essenziale.

Un'ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno degli eccipienti ne rappresenta la principale controindicazione alla somministrazione.

5.2. BRADICARDIA^{12,27,28}

Casi di bradicardia clinicamente significativa possono verificarsi dopo la somministrazione di sugammadex, con rari casi in cui la bradicardia può progredire fino all'arresto cardio-circolatorio.

L'incidenza della bradicardia è stata stimata tra 1 e 5%. I pazienti devono essere attentamente

monitorati per i cambiamenti emodinamici durante e dopo l'antagonismo del blocco neuromuscolare. Qualora si osservi una bradicardia clinicamente significativa si deve somministrare un trattamento con agenti anticolinergici (atropina).

5.3. ALTRO²⁸

- Gli eventi avversi considerati comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o molto comuni ($\geq 1/10$) sono: disgeusia (10,1%), cefalea (6,7%), nausea (5,6%), orticaria (1,7%), prurito (1,7%), capogiro (1,6%), vomito (1,2%) e dolore addominale (1,0%), senza particolari correlazioni in relazione alla dose somministrata.
- Nei pazienti con storia di complicanze polmonari, tra gli eventi avversi di possibile correlazione con il medicinale è stato riferito broncospasmo.
- L'ipotensione si è verificata nel 4-13% dei pazienti dopo somministrazione di Sugammadex. L'incidenza di ipotensione aumenta per la somministrazione di dosaggi pari a 16 mg/kg.

6. POSOLOGIA E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE NEL PAZIENTE PEDIATRICO^{12,15}

- Sugammadex non è indicato in pazienti di età inferiore a 2 anni. L'esperienza sull'uso di sugammadex nei bambini piccoli (da 30 giorni a 2 anni di età) è limitata e nei neonati a termine (con meno di 30 giorni di vita) l'uso del farmaco non è stato studiato. L'uso di sugammadex nei neonati a termine e nei bambini piccoli non è dunque raccomandato fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati.
- È raccomandata la somministrazione di una dose da 4 mg/kg di sugammadex per l'antagonismo del blocco indotto da rocuronio se il recupero ha raggiunto una PTC di almeno 1-2.
- È raccomandata la somministrazione di una dose da 2 mg/kg di sugammadex per l'antagonismo del blocco indotto da rocuronio alla ricomparsa di T2.
- Allo stato attuale non si dispone di sufficienti dati per somministrare, nel paziente pediatrico, il dosaggio per l'antagonismo immediato (16 mg/kg).
- Nei pazienti obesi, compresi quelli patologicamente obesi (indice di massa corporea ≥ 40 kg/m²), la dose di Sugammadex deve essere basata sul peso corporeo effettivo.
- Sugammadex deve essere somministrato per via endovenosa mediante una singola iniezione in bolo dalla durata di circa 10 secondi. Nel caso in cui venga somministrato nella stessa linea di infusione di altri medicinali, è importante che la linea di infusione venga adeguatamente lavata (es. con cloruro di sodio 9 mg/ml). Sugammadex può essere iniettato nella cannula di una fleboclisi in infusione con le seguenti soluzioni endovenose: cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), glucosio 50 mg/ml (5%), cloruro di sodio 4,5 mg/ml (0,45%) e glucosio

25 mg/ml (2,5%), soluzione di Ringer lattato, soluzione di Ringer, glucosio 50 mg/ml (5%) in cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

- Sugammadex va conservato a temperatura inferiore a 30°C e a riparo dalla luce. Dopo la prima apertura e diluizione è stabile per 48 ore a temperature di 2-25°C.

7. CURARIZZAZIONE RESIDUA^{12,29-33}

La curarizzazione residua (definita con l'acronimo inglese PORC, *postoperative residual curarization*) è uno dei principali effetti avversi che possono comparire dopo il risveglio del paziente chirurgico. Può esordire con diversi sintomi legati ad un'alterata funzionalità della muscolatura respiratoria, della faringe e della laringe, con conseguente aumentato rischio di aspirazione, di polmoniti tardive, ipossia ed insufficienza respiratoria.

Una curarizzazione residua dopo somministrazione di Sugammadex è infrequente e principalmente da ricondurre alla somministrazione di dosi inadeguate dello stesso (< 2 mg/kg). Solo nello 0.20% dei casi il blocco residuo si è manifestato nonostante la somministrazione di Sugammadex a dosi indicate per l'antagonismo del blocco profondo.

Nell'evenienza eccezionale di una ripresa del blocco neuromuscolare in sede post-operatoria dopo una dose iniziale di 2 mg/kg o 4 mg/kg di sugammadex, si raccomanda la somministrazione di un'ulteriore dose di sugammadex da 4 mg/kg per poi proseguire in un attento monitoraggio del paziente per accertare il corretto ripristino della funzione neuromuscolare.

8. NECESSITA' DI RI-CURARIZZAZIONE DOPO ANTAGONISMO¹²

In alcuni casi potrebbe essere necessario indurre un nuovo blocco neuromuscolare dopo una precedente antagonizzazione con Sugammadex (fino a 4 mg/kg). Il tipo di bloccante neuromuscolare da impiegare ed il suo dosaggio dipendono dal tempo di attesa minimo che si ha a disposizione per determinare un nuovo blocco neuromuscolare:

- Se il nuovo blocco neuromuscolare deve essere indotto immediatamente, è necessario utilizzare un agente di blocco neuromuscolare non steroideo (es. cisatracurio).
- Se il nuovo blocco neuromuscolare può essere indotto a partire da 5 minuti dalla precedente somministrazione di Sugammadex, somministrare rocuronio 1,2 mg/kg.
- Se il nuovo blocco neuromuscolare può essere indotto a partire da 4 ore dalla precedente somministrazione di Sugammadex, somministrare rocuronio 0,6 mg/kg o vecuronio 0,1 mg/kg.
- In pazienti con compromissione renale lieve o moderata, se il nuovo blocco neuromuscolare può essere indotto a partire da 24 ore dalla precedente somministrazione di Sugammadex,

somministrare rocuronio 0,6 mg/kg o vecuronio 0,1 mg/kg, altrimenti somministrare rocuronio 1,2 mg/kg (tempo di attesa minimo 5 minuti) o un agente di blocco neuromuscolare non steroideo (es. cisatracurio) in caso di necessità di blocco immediato.

9. SOMMINISTRAZIONE DI SUGAMMADEX NELLA DONNA GRAVIDA^{12,34,35}

La gestione delle vie aeree in ambito ostetrico rappresenta una sfida importante per l'anestesista rianimatore, sia per la maggiore incidenza di vie aeree difficili che per le fisiologiche modificazioni dell'apparato respiratorio che espongono più facilmente all'ipossiemia. I dati del Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidities nel Regno Unito, come pure le indicazioni emerse dall'analisi della mortalità materna negli Stati Uniti, indicano chiaramente, in ostetricia, un maggior profilo di sicurezza dell'anestesia locoregionale rispetto all'anestesia generale. Ciò ha portato a una progressiva riduzione del numero delle anestesi generali negli ultimi 30 anni, con conseguente criticità nelle opportunità di training e mantenimento delle technical skills. La combinazione di vie aeree difficili, scenario di urgenza, assenza di strategie di crisis management porta ancora oggi a tragedie, evitabili nella maggior parte dei casi.

Nei casi in cui non sia possibile eseguire l'anestesia loco-regionale e si debba optare per un'anestesia generale, si dovrà preferire un'intubazione in sequenza rapida (RSI) effettuata con videolaringoscopia e con rocuronio 1,2 mg/kg (la rapidità d'azione del rocuronio a questo dosaggio è simile a quella della succinilcolina); un'adeguata quantità di Sugammadex per far fronte alla necessità di un antagonismo immediato (16 mg/kg) dovrà essere disponibile e facilmente accessibile.

- Poiché non vi sono dati disponibili sulla somministrazione di Sugammadex in gravidanza, è sempre necessario essere prudenti e valutare il rapporto rischio-beneficio noto al momento. Studi su animali non indicano tuttavia effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale.
- Non è noto se Sugammadex venga escreto o meno nel latte materno umano; studi condotti sull'animale hanno mostrato escrezione di sugammadex nel latte materno. L'assorbimento orale delle cicloestrine in generale è basso e non si prevedono effetti sul lattante dopo somministrazione di una singola dose ad una donna che allatta al seno. È necessario quindi valutare caso per caso se interrompere l'allattamento o astenersi dalla somministrazione di Sugammadex, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

- Se il recupero dal blocco indotto da rocuronio ha raggiunto una conta post-tetanica (PTC) di almeno 1-2, la dose di Sugammadex raccomandata è di 4 mg/kg di peso corporeo; il tempo mediano al ripristino di un valore di 0,9 del rapporto T4/T1 è di circa 3 minuti.
- Se il recupero spontaneo dal blocco ha raggiunto la ricomparsa di T2, la dose di Sugammadex raccomandata è pari a 2 mg/kg di peso corporeo; il tempo mediano al ripristino di un valore di 0,9 del rapporto T4/T1 è di circa 2 minuti.
- Quando è necessario ottenere un antagonismo immediato dopo somministrazione di rocuronio, è raccomandata una dose di sugammadex pari a 16 mg/kg di peso corporeo. A questo dosaggio, 3 minuti dopo la somministrazione di 1,2 mg/kg di rocuronio, è lecito attendersi un tempo mediano al ripristino di un valore di 0,9 del rapporto T4/T1 di circa 1,5 minuti. Non esistono dati per raccomandare l'uso di sugammadex per l'antagonismo immediato dopo blocco indotto da vecuronio.

10. CONCLUSIONI

L'impiego di Sugammadex nell'attuale pratica anestesologica pediatrica assicura un reversal dal blocco neuromuscolare da aminosteroidi rapido, efficace, sicuro, completo e prevedibile, con enormi vantaggi sia sulla sicurezza del piccolo paziente che sull'efficienza della sala operatoria in termini di riduzione di tempi e costi per la presa in carico del paziente chirurgico. Il Sugammadex permette di ridurre al minimo le complicanze nella gestione di vie aeree difficili prevedibili o inattese (*"can't intubate, can't oxygenate"*) nonché di minimizzare il rischio di curarizzazione residua al risveglio, con importante contenimento del rischio clinico perioperatorio del paziente pediatrico.

Per tali motivi, una scatola di flaconi di Sugammadex da 200 mg/ 2 ml e da 500 mg / 5 ml (quest'ultima per una somministrazione più rapida ed agevole del dosaggio di reversal immediato 16 mg/kg nella donna gravida) dovrebbero essere sempre prontamente disponibili, nonché facilmente accessibili all'equipe anestesologica, nel carrello di anestesia di ogni sala operatoria.

L'attenzione da riservare al monitoraggio intraoperatorio quantitativo del grado di blocco neuromuscolare è imprescindibile: questo è infatti un elemento essenziale all'induzione, durante le fasi chirurgiche e soprattutto all'estubazione del paziente, al fine di minimizzare le complicanze associate alla procedura di risveglio e per somministrare correttamente, nonché in maniera efficiente, il Sugammadex.

Bibliografia:

1. Vincenti E. Rocuronium, vecuronium, sugammadex, una triade vincente in sala operatoria. ISBN 978-88-7556-614-2. Anno 2010.
2. Ruberto M. L. Storia del Sugammadex. <https://italia-podcast.it/podcast/l-anestesista/la-storia-del-sugammadex>.
3. Yang L. pH, Sugammadex drugs, 2009.69(7): 919-942.
4. Capozzoli G. Farmacologia del sugammadex. 2013.
5. Van Gestel L, Cammu G. Is the effect of sugammadex always rapid in onset? *Acta Anaesthesiol Belg.* 2013; 64(2): 41-7.
6. Daciano A, Gaona A. Sugammadex en Pediatria: Eficacia y Seguridad del Bloqueo Neuromuscular Profundo Inducido por Rocuronio, 2018. <http://hdl.handle.net/10201/64339>.
7. Sparr HJ, Booij LH, Fuchs-Buder T. Sugammadex. New pharmacological concept for antagonizing rocuronium and vecuronium. *Anaesthesist.* 2009 Jan; 58(1):66-80.
8. Suy K, Morias K, Cammu G, Pol H, van Duijnhoven WG, Heeringa M et al. Effective reversal of moderate rocuronium or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007; 106: 283-8.
9. Della Rocca G, Di Marco P, Beretta L, et al. Do we need to use sugammadex at the end of a general anesthesia to reverse the action of neuromuscular blocking agents? Position paper on sugammadex use. *Minerva Anesthesiol.* 2013 Jun;79(6):661-6.
10. Della Rocca G, Pompei L, Pagan DE, Paganis C, et al. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex or neostigmine: a large observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013, Oct;57(9):1138-45.
11. Welliver M, Cheek D. An update on sugammadex sodium. *AANA J.* 2009. Jun; 77(3):219-28.
12. Bridion - Sugammadex. Scheda tecnica - Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
13. Robertson EN, Driessen JJ, Booij LH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(1): 4-10.
14. Nishi M, Fujii S, Nitta S. A two-year-old patient who received readministration of rocuronium for re-operation 30 minutes after sugammadex reversal. *Masui.* 2011 Oct; 60(10): 1189-91.
15. Loupec T, Frasca D, Rousseau N et al. Appropriate dosing of sugammadex to reverse deep rocuronium--induced neuromuscular blockade in morbidly obese patients. *Anaesthesia* 2016; 71: 265--272.

16. De Kam PJ, Effect of sugammadex on QT/QTc interval prolongation when combined with QTc prolonging sevoflurane or propofol, *Clin Drug Investigating* (2013) 33:545-551.
17. Tokgozoglu LS, Ashizawa T, Pacifico A, et al: Cardiac involvement in a large kindred with myotonic dystrophy. Quantitative assessment and relation to size of CGT repeat expansion. *JAMA*. 274: 813-819, 1995.
18. Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, Heier T, Abels EA, Blobner M. Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26(10): 874-884.
19. Meistelman C, Donati, F. Do we really need sugammadex as an antagonist of muscle relaxants in anesthesia. *Curr. Opin. Anesthesiol*. 2016, 29: 000-000. DOI: 10.1097.
20. Schaller SJ, Fink H, Ulm K, Blobner M. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology* 2010; 113: 1054-60.
21. De Kam PJ, Grobara P, Prohn M, et al. Effects of sugammadex on activated partial thromboplastin time and prothrombin time in healthy subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 52. 2014 (227-236).
22. Dirkmann D, Britten MW, Pauling H, et al. Anticoagulant effect of Sugammadex: just an in vitro artifact. *Anesthesiology*. 2016, Jun;124(6): 1277-85.
23. Sungur Z, Yavru A, Camci E, et al. Rocuronium and sugammadex in patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013, Jul; 57(6): 745-8.
24. Takeda A, Kawamura M, Hamaya I, et al. Case of anesthesia for thoracoscopic thymectomy in a pediatric patient with myasthenia gravis: reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex. *Masui*. 2012. Aug; 61(8): 855.
25. Abdelgawwad S, Sanfilippo M, Sabba A, Pinchera P. Sugammadex and reversal of neuromuscular block in adult patient with duchenne muscular dystrophy. *Case Rep Anesthesiol*. 2014; 2014:680568
26. Chang Y, Jung W, Son W, Jo Y. Discordance between train-of-four response and clinical symptoms in a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Med. Okayama*, 2014. 68; 2:125-127.286.
27. Ko MJ, Kim YH, Kang E, et al. Cardiac arrest after sugammadex administration in a patient with variant angina: a case report. *Korean J Anesthesiol* 2016; 69:514-7.
28. Buck ML. Sugammadex Use in Infants and Children. *Pediatric pharmacotherapy*, Vol 23 march 2017.

29. Naguib M, Brull SJ, Arkes HR. Reasoning of an anomaly: residual block after sugammadex. *Anesth Analg*. 2013 Aug; 117(2): 297-300.
30. Ortiz-Gómez JR, Palacio-Abizanda FJ, Fornet-Ruiz I. Failure of sugammadex to reverse rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 1-2.
31. Hemmerling TM, Le N. Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Can J Anaesth* 2007;54 (1): 58-72.
32. Plaud B, Debeane B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology* 2010; 112: 1013-22.
33. Oberg E, Claudius C. Possible clinical potential in reverting muscular block with sugammadex in anaesthesia and surgery. *Ugeskr Laeger*. 2013 Feb 11; 175(7): 428-32.
34. Mothers and Babies: Reducing Risk through Audits and Confidential Enquiries across the UK - MBRRACE-UK: Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2013–15 (www.npeu.ox.ac.uk/mbrpace-uk accesso del 24 gennaio 2018)
35. Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, Gibbs CP, Callaghan WM: Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979-2002. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 69-74.