



Buone Pratiche Cliniche SIAATIP



Società Italiana di
Partoanalgesia



PEDIATRIC ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE
SOCIETY AND APPLIED TECHNOLOGIES



The Society for Ultrasound in Anaesthesia

ITALIAN CHAPTER



PACCCJ

Pediatric Anesthesia and
Critical Care Journal

CORRETTO UTILIZZO DELLA CLONIDINA NELLE ANESTESIE NEUROASSIALI IN ETA' PEDIATRICA



Buone Pratiche Cliniche SIAATIP

Autori

Dario Galante, Alberto Benigni,
Dino Pedrotti, Giovanni Consani,
Flavio Badii, Rosanna Zanai

Versione 1.0 deliberata dal Consiglio Direttivo SIAATIP

Publicato il 11/02/2019

Contatti: siaatip@gmail.com; siaatip@siaatip.it

Tel.: 06/92949240

Buone Pratiche Cliniche SIAATIP

SOCIETA' ITALIANA DI ANESTESIA, ANALGESIA E TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA

CORRETTO UTILIZZO DELLA CLONIDINA NELLE ANESTESIE NEUROASSIALI IN ETA' PEDIATRICA

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.

Sommario

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	4
2. DESTINATARI	4
3. CONTENUTI	4
4. INDICAZIONI E PRECAUZIONI	5
5. DOSAGGI RACCOMANDATI	6
6. MONITORAGGIO	6
7. EFFETTI COLATERALI, SEGNI CLINICI DI TOSSICITA' E TRATTAMENTO	6
8. CONCLUSIONI	7
BIBLIOGRAFIA	7

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento stabilisce il protocollo terapeutico da seguire, fondato sulla letteratura scientifica indicizzata e sulle linee guida e raccomandazioni nazionali e internazionali di recente emissione, circa l'utilizzo della clonidina come adiuvante nell'anestesia locoregionale neuroassiale in età pediatrica. Di recente sono stati pubblicati lavori scientifici in cui è descritta la somministrazione di clonidina come adiuvante in anestesia neuroassiale nei neonati e lattanti che non trova consenso a causa del rischio, riportato in letteratura indicizzata, di depressione respiratoria e apnea in questa categoria di pazienti. La SIAATIP ne prende atto e assume la propria posizione a riguardo emettendo il presente documento come buona pratica clinica da seguire.

2. DESTINATARI

Il documento è destinato a specialisti e specializzandi in anestesia e rianimazione e a tutto il personale infermieristico e medico collaborante con l'anestesista rianimatore e coinvolto nella gestione delle procedure anestesologiche e di controllo perioperatorio del dolore nel paziente pediatrico.

3. CONTENUTI

La clonidina è un farmaco agonista α_2 -adrenergico. Gli agonisti adrenergici alfa-2 producono effetti clinici legandosi ai recettori alfa-2 di cui esistono 3 sottotipi: alfa-2a, alfa-2b e alfa-2c. I recettori alpha-2a mediano la sedazione, l'analgesia e la simpaticolisi. I recettori alpha-2b mediano la vasocostrizione e i meccanismi anti-brivido. La clonidina è un agonista adrenergico parziale selettivo ad azione centrale (alfa-2 : alfa-1 = 220 : 1). I recettori alfa-2 si trovano densamente nel locus coeruleus pontino che è una fonte importante di innervazione del sistema nervoso simpatico del proencefalo e modulatore della vigilanza. Gli effetti sedativi evocati dagli agonisti alfa-2 molto probabilmente riflettono l'inibizione di questo nucleo. La clonidina stimola anche i neuroni inibitori adrenergici alfa-2 nel centro vasomotorio midollare. Di conseguenza vi è una diminuzione di attività del sistema nervoso simpatico. Una diminuita attività del sistema nervoso simpatico si manifesta con vasodilatazione periferica e riduzione della pressione sistolica, della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca. La capacità della clonidina di modificare i canali del potassio nel sistema nervoso centrale e quindi di iperpolarizzare le membrane cellulari può essere il meccanismo per una diminuzione profonda dei fabbisogni anestetici prodotti dalla clonidina. La somministrazione neuroassiale della clonidina inibisce il rilascio della sostanza spinale P. Le afferenze terminali alpha-2 sono situati centralmente e perifericamente nelle lamine superficiali del midollo spinale e in

diversi nuclei del tronco cerebrale. Ciò dimostra che gli effetti analgesici della clonidina sono più pronunciati nelle somministrazioni neuroassiali. La clonidina diminuisce anche la soglia di risposta al freddo mentre aumenta leggermente la soglia della sudorazione, ciò dimostrerebbe che esercita un'azione anche sul sistema di termoregolazione centrale.

Altri meccanismi di azione ed effetti collaterali della clonidina sono sintetizzati nella Figura 1.

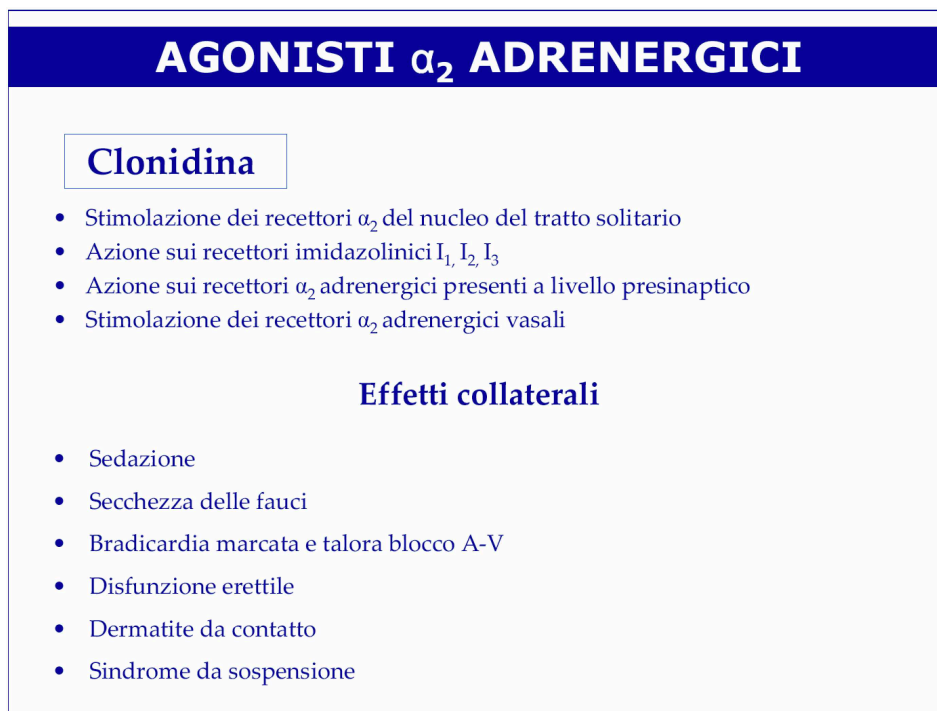


Figura 1. Meccanismo di azione ed effetti collaterali della clonidina.

4. INDICAZIONI E PRECAUZIONI

La clonidina è un agonista α_2 -adrenergico che offre numerosi vantaggi nei bambini come adiuvante degli anestetici locali somministrati per via neuroassiale. Essa aumenta di circa 2 volte la durata del blocco nervoso e dell'analgia senza provocare disturbi emodinamici, diminuisce la concentrazione di picco plasmatico degli anestetici locali e produce una leggera sedazione della durata di circa 1-3 ore dopo l'intervento. L'aggiunta di clonidina rende spesso non necessario il posizionamento di un catetere epidurale per prolungare l'analgia postoperatoria, riducendo così i costi e la morbilità. Tuttavia, la sua clearance nei neonati è circa un terzo rispetto a quella dei pazienti adulti a causa dell'imaturità delle vie di eliminazione. Sono stati inoltre segnalati alcuni casi di depressione respiratoria nei neonati e nei lattanti. In riferimento alla letteratura indicizzata e accreditata e testi autorevoli di anestesia pediatrica alcuni autori, a causa del rischio di depressione respiratoria, ne sconsigliano l'utilizzo nei primi 3 mesi di vita, altri studi affermano che dovrebbe essere evitato durante i primi 6 mesi di vita. Pur trattandosi di pochi casi clinici descritti in letteratura la SIAATIP e

il suo comitato scientifico e di esperti ritengono che debbano prevalere comportamenti di prudenza poichè il rischio di apnea può essere particolarmente grave per la vita dei piccoli pazienti. La SIAATIP, pertanto, raccomanda di **non utilizzare l'adiuvante clonidina nelle procedure anestesiolgiche neuroassiali nei bambni di età inferiore ai 6 mesi**. E' raccomandabile estendere questa precauzione anche per i blocchi nervosi periferici. In presenza di comorbidità in pazienti di età superiore ai 6 mesi è necessario valutare caso per caso l'opportunità o meno di somministrare clonidina adottando le medesime precauzioni¹⁻¹⁴.

5. DOSAGGI RACCOMANDATI

I dosaggi della clonidina devono essere calcolati utilizzando il peso corporeo reale. L'età di cut-off raccomandata è di 6 mesi. La schema da seguire è il seguente (Tabella 1):

DOSI RACCOMANDATE DI CLONIDINA IN ANESTESIA LOCOREGIONALE PEDIATRICA		
Clonidina (per via peridurale o lungo i nervi periferici)	Dose raccomandata	Dose massima
	1-1.5 µg/kg	2 µg/kg
Clonidina (per infusione continua peridurale)	0.08 µg/kg/h – 0.12 µg/kg/h	<i>Dosaggi più alti determinano eccessiva sedazione senza migliorare l'analgesia</i>

Tabella 1. Dosaggi raccomandati della clonidina.

6. MONITORAGGIO

Come in tutte le procedure anestesiolgiche durante il periodo intraoperatorio e postoperatorio è necessario eseguire il monitoraggio cardiorespiratorio standard con monitor multiparametrici. Particolare attenzione deve essere posta, circa il rischio di eccessiva sedazione, apnea e entità del blocco motorio adottando le relative scale di valutazione. Tali monitoraggi devono essere applicati anche ai bambini di età superiore ai 6 mesi, soprattutto in presenza di comorbidità.

7. EFFETTI COLATERALI, SEGNI CLINICI DI TOSSICITA' E TRATTAMENTO

L'incidenza del sovradosaggio di clonidina sta aumentando in tutto il mondo, probabilmente a causa dell'ampliamento delle indicazioni terapeutiche, tuttavia le informazioni riguardanti il corretto trattamento in caso di intossicazione sono scarse e contraddittorie. Oltre agli effetti collaterali indicati nella Figura 1, in caso di intossicazione sono presenti letargia, ipotensione, miosi, ipotonia, stato di coma. In questi casi occorre attuare tutte le manovre e trattamenti per il supporto delle funzioni vitali e di rianimazione cardiopolmonare.

La somministrazione di naloxone (dose iniziale raccomandata 0.01 mg/kg per via endovenosa, intramuscolare o sottocutanea) per il reverse dell'intossicazione è considerata da tempo la procedura di routine ma di recente la sua efficacia è stata fortemente messa in dubbio. Sono stati infatti descritti casi clinici in cui la somministrazione di naloxone, anche a dosaggi elevati, è risultata del tutto inefficace rispetto ai trattamenti di supporto standard (infusioni di soluzioni isotoniche di cristalloidi, atropina etc)^{15,16}.

8. CONCLUSIONI

Non è raccomandato l'utilizzo di clonidina come adiuvante nelle procedure anestesologiche neuroassiali nei bambini di età inferiore ai 6 mesi a causa del rischio di apnea e depressione respiratoria.

Bibliografia

1. Vittinghoff M, Lönnqvist PA, Mossetti V, Heschl S, Simic D, Colovic V, et al. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Paediatr Anaesth*. 2018;28: 493–506.
2. Haydar B, Holman A, Galante D. ESPA Pain Management Ladder: Caudal Clonidine and Cost/Benefit Considerations. *Paediatr Anaesth* 2019 Jan 4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30614144.
3. Haydar B. Caudal clonidine and apnea risk. *Paediatr Anaesth* 2015;25:327.
4. Galante D. Preoperative apnea in a preterm infant after caudal block with ropivacaine and clonidine. *Paediatr Anaesth* 2005;15:708-9
5. Jöhr M. Regional anaesthesia in neonates, infants and children: an educational review. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:289-97.
6. Potts AL, Larsson P, Eksborg S, et al: Clonidine disposition in children; a population analysis. *Paediatr Anaesth* 2007;17:924-933.
7. Gregory GA, Andopoulos DB. *Gregory's Pediatric Anesthesia*, Ed 5th, Philadelphia 2012, Wiley Blackwell
8. Miller RD. *Miller's Anesthesia*, Ed 8th, Philadelphia, Elsevier
9. Spinal anesthesia in children: A review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014;30:10-8.
10. Sankri-Tarbichi AG, Grullon K, Badr MS. Effects of clonidine on breathing during sleep and susceptibility to central apnoea. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;185:356-61.

11. Walker SM, Yaksh TL. Neuraxial analgesia in neonates and infants: a review of clinical and preclinical strategies for the development of safety and efficacy data. *Anesth Analg* 2012;115:638-62.
12. Fellmann C, Gerber AC, Weiss M. Apnoea in a former preterm infant after caudal bupivacaine with clonidine for inguinal herniorrhaphy. *Paediatr Anaesth* 2002;12:637-40.
13. Bouchut JC, Dubois R, Godard J. Clonidine in preterm-infant caudal anesthesia may be responsible for postoperative apnea. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:83-5.
14. Breschan C, Krumpholz R, Likar R, Kraschl R, Schalk HV. Can a dose of 2microg.kg(-1) caudal clonidine cause respiratory depression neonates? *Paediatr Anaesth* 1999;9:81-3.
15. Ahmad SA, Scolnik D, Snehal V, Glatstein M. Use of naloxone for clonidine intoxication in the pediatric age group: case report and review of the literature. *Am J Ther* 2015;22:e14-6.
16. Banner W Jr, Lund ME, Clawson L. Failure of naloxone to reverse clonidine toxic effect. *Am J Dis Child* 1983;137:1170-1