

Anafilassi in Sala Operatoria

Sergio Arteconi, Angelo Di Cicco

Servizio di Anestesia e Rianimazione

AUSL Teramo - Presidio Ospedaliero Giulianova

Data dell'ultima modifica July 10 1998 - 06:35:43 PM

Conversione in formato pdf a cura del [Dott. Luigi Vicari](#)

Introduzione

In Sala Operatoria i pazienti e gli operatori sanitari interagiscono quotidianamente con un numero rilevante di presidi farmacologici e di materiali utilizzati per le prestazioni chirurgico-diagnostiche ed anestesiolgiche⁽¹⁾. Tali farmaci e materiali possono determinare reazioni anafilattiche o anafilattoidi che spesso possono non essere riconosciute come tali ed attribuite ad altre cause: le turbe del ritmo e l'ipotensione, a deficit cardiaco o a perdite ematiche, il broncospasmo ad un riflesso all'intubazione⁽²⁾. Per questo motivo risulta difficile quantizzarne in termini statistici l'esatta incidenza. Le reazioni allergiche sono molto rare ma hanno una significativa incidenza di mortalità. Più del 90% delle reazioni allergiche gravi intervengono entro 3 minuti ed i rilassanti neuromuscolari ne sono la causa più frequente⁽³⁾. Le reazioni al Lattice intervengono entro 20 - 60 minuti dall'induzione, quando l'assorbimento di una quantità sufficiente di antigene entra in circolo⁽⁴⁾.

In ogni caso bisogna pensare ad una reazione anafilattica quando interviene una combinazione di sintomi che colpiscono il sistema respiratorio, cardiovascolare e cutaneo⁽⁵⁾:

1. **apparato respiratorio**

- edema laringeo con stridor
- broncospasmo e aumento delle resistenze nelle vie aeree
- edema polmonare con ipossiemia, riduzione della compliance polmonare

1. **apparato cardiovascolare**

- tachicardia
- riduzione delle resistenze vascolari
- ipertensione polmonare
- ipotensione

1. **cute e mucose**

- orticaria e flushing
- angioedema della lingua e dell'orofaringe
- edema periorbitale e periorale

Quando tutti i segni cardine non sono presenti l'anafilassi può essere confusa con altri quadri clinici⁽⁶⁾:

- embolia polmonare
- infarto miocardico acuto
- aspirazione di materiale nelle vie aeree
- reazione vaso vagale

In questa relazione verranno presi in esame tre gruppi di sostanze che possono determinare reazioni anafilattiche o anafilattoidi :

- farmaci utilizzati nel corso dell'anestesia generale
- anestetici locali
- Lattice

Reazioni anafilattiche ed anafilattoidi in corso di anestesia generale

La patogenesi delle reazioni anafilattiche ed anafilattoidi causate da farmaci usati in anestesia, appare ancora controversa. E' significativamente attendibile il ruolo dei mediatori vasoattivi rilasciati dai basofili del sangue e dai mastociti tissutali⁽⁷⁾. Si e' dimostrato la presenza di mastociti nel tessuto perivascolare ed intimale nel cuore e nelle coronarie, questo a dimostrazione che il cuore e' non solo bersaglio ma anche sede di reazioni anafilattiche e anafilattoidi⁽⁸⁾.

Le reazioni anafilattiche sono caratterizzate dal rilascio di mediatori chimici attraverso il legame con le IgE presenti su basofili e mastociti

Le reazioni anafilattoidi si possono presentare alla prima somministrazione del farmaco, non sono IgE mediate, determinando o l'attivazione della cascata del complemento⁽¹⁰⁾ o un rilascio diretto di mediatori da mastociti e basofili⁽¹¹⁾.

I farmaci che piu' di frequente risultano essere coinvolti in una reazione anafilattica o anafilattoide durante una anestesia generale sono riportati nella tab (1)

Tab.1

| | Attivazione IgE- mediata | Attivazione C-mediata | Attivazione diretta |
|---|--------------------------------|--------------------------|------------------------|
| <i>Miorilassanti</i> d-tubocurarina, atracurium pancuronio, vecuronio | + | - | + |
| <i>Ipnocici barbiturici</i> | +/- | + | + |

| | | | |
|-------------------------------------|---|---|---|
| Tiopentale, metoexital | | | |
| <i>Ipnatici non barbiturici</i> | - | + | + |
| Propofol | | | |
| <i>Oppioidi</i> | + | - | + |
| Morfina, buprenorfina, fentanile | | | |
| <i>Sostituti del plasma</i> | - | + | + |
| <i>Protamina</i> | + | + | + |

Nei Paesi dove è particolarmente sentita la problematica relativa alle reazioni anafilattico - anafilattoidi durante anestesia generale si riporta una incidenza variabile tra 1:1000 e 1:6000 .

In letteratura viene rilevata una bassa incidenza di reazioni ai barbiturici rispetto all'elevato utilizzo, 1:30000. Il sesso femminile (3:1) ed una precedente induzione con il tiopentone sono fattori di rischio. Le reazioni sono spesso IgE mediate. La ketamina è molto raramente responsabile di anafilassi per cui risulta una valida alternativa per i soggetti a rischio oggettivamente elevato. Il propofol, uno degli ultimi inducenti presentati sul mercato può scatenare una anafilassi intraoperatoria. Il diazepam ed i neurolettici solo eccezionalmente determinano anafilassi e ciò spesso è da imputare al solvente in esso contenuto. Per quanto attiene i morfincici, una classe notoriamente capace di indurre una aspecifica liberazione di istamina, l'uso del fentanyl ha significativamente ridotto l'incidenza di reazioni⁽¹²⁾.

I miorilassanti sono i più implicati come causa di reazioni anafilattiche. La loro attività farmacologica è determinata dalla presenza di due gruppi ammonio ternario o quaternario che rappresentano anche il determinante antigenico causando reazioni IgE mediate. Circa il 30% dei pazienti che hanno presentato reazione anafilattica intraoperatoria da miorilassanti non ne era mai venuto precedentemente a contatto. Ciò è stato messo in relazione alla esistenza di specifiche IgE contro naturali costituenti contenenti ammonio quaternario quali l'acetilcolina e le membrane fosfolipidiche. Gli ioni ammonio sono presenti in significativa quantità anche nei cibi e nei cosmetici (sesso femminile maggiormente a rischio)⁽³⁾.

L'esistenza di test cutanei specifici e ad alta sensibilità, la persistenza delle IgE per lungo tempo dopo la reazione, possono giustificare uno screening preoperatorio con l'obiettivo di prevenire reazioni IgE mediate nei soggetti a rischio⁽¹³⁾; con questo si vuole intendere che le ricerche vanno indirizzate e mirate in modo finalistico, individuando i soggetti che in precedenti interventi chirurgici hanno presentato un quadro clinico che possa far pensare ad una reazione allergica.

Nei pazienti in cui è presente una particolare reattività ai miorilassanti, in caso di intervento chirurgico, è necessario procedere a pratiche anestesiolgiche alternative, locoregionali, spinali ed anche generali evitando l'uso di miorilassanti anche nei casi in cui è richiesta la ventilazione meccanica

Reazioni anafilattiche ed anafilattoidi in corso di anestesia loco-regionale

Le reazioni allergiche o pseudoallergiche agli anestetici locali sono di particolare interesse sia per la loro imprevedibilità che per le possibili sequele medico legali, tenendo conto anche dell'elevato utilizzo di anestetici locali nella pratica quotidiana.

La struttura chimica degli anestetici locali è caratterizzata da un gruppo aromatico (che ne caratterizza la lipofilia), un gruppo aminico (che ne caratterizza l'idrofilia) legati da una catena alchilica intermedia contenente un legame esterico (-CO-OCH₂-) o un legame amidico (-NH-COCH₂-)⁽¹⁴⁾.

La classificazione degli anestetici locali comprende due gruppi di sostanze⁽¹⁵⁾ :

- Esteri dell'acido benzoico (cocaina, piperocaina, ecc.) e dell'acido paraminobenzoico (procaina, benzocaina, tetracaina) che ormai sono stati praticamente abbandonati.
- Amidi dell'acido benzoico (lidocaina, mepivacaina, bupivacaina, ropivacaina) che sono attualmente usati per uso iniettivo.

Il loro metabolismo avviene essenzialmente a livello epatico, l'escrezione per via renale sia come tali che come metaboliti.

Nelle confezioni sono presenti conservanti, più frequentemente il sodio-metabisolfito.

In alcune formulazioni è presente adrenalina (1:50000, 1:100000, 1:200000); e' stato calcolato che l'adrenalina presente in una tubofiala 1.8 ml di mepivacaina con adrenalina 1:100000 determina un incremento delle catecolamine plasmatiche non superiore a quello determinato dallo stress chirurgico.

Le reazioni secondarie all'iniezione di anestetici locali sono classificabili in 4 tipi (tab.2) essendo quelle tossiche dose dipendenti le più frequenti.

Tab. 2

| | |
|---|---|
| 1) Reazioni di tipo tossico | <ul style="list-style-type: none">• Effetti sul Sistema Nervoso Centrale• Effetti sul Sistema Cardiovascolare• Effetti locali |
| 2) Reazioni NON correlate all'uso del farmaco | <ul style="list-style-type: none">• Risposte psicomotorie (iperventilazione, sindrome vaso vagale)• Da stimolazione simpatica (endogena, da somministrazione di adrenalina)• Da trauma operatorio |
| 3) Idiosincrasiche | <ul style="list-style-type: none">• Metaemoglobinemia da prilocaina |

| | |
|---------------------------------|---|
| 4)Allergiche e pseudoallergiche | <ul style="list-style-type: none"> • Orticaria-angioedema • ANAFILASSI • Dermatite da contatto |
|---------------------------------|---|

Le reazioni allergiche o pseudoallergiche secondo i dati della letteratura, costituiscono una minoranza (0.6-1%)⁽¹⁶⁾ di tutte le reazioni indesiderate. Reazioni allergiche erano possibili in passato soprattutto per l'uso di esteri dell'acido paraminobenzoico (procaina, tetracaina) per la presenza di un gruppo aminico in posizione para, assente negli anestetici locali di tipo amidico che sono attualmente in uso.

E' ancora difficile identificare la precisa incidenza delle reazioni derivanti dall'uso di anestetici locali di tipo amidico poiche' si puo' ritenere che la maggior parte di quelle classificate come allergiche debbano essere invece considerate pseudo-allergiche, dose dipendenti. Una dimostrazione scientifica di reazione IgE-mediata o di altra immunoreazione patogena legata all'uso di anestetici locali di tipo amidico non e' mai stata fornita⁽¹⁷⁾.

L'iter diagnostico in pazienti con pregresse reazioni agli anestetici locali deve portare alla identificazione di una sostanza da poter usare in caso di necessita'. Il protocollo consigliato e' riportato in tab.3⁽¹⁸⁾. Viene riportato anche uno schema di pretrattamento in pazienti "a rischio" per l'uso di anestetici locali, tab(4).

Tab.(3)

| Somministrazione | Metodica di somministrazione | ml | Diluizione |
|------------------|------------------------------|------|------------|
| 1 | Prick | - | Indiluita |
| 2 | Intradermo | 0.05 | 1/100 |
| 3 | Intradermo | 0.05 | 1/10 |
| 4 | Sottocute | 0.10 | 1/10 |
| 5 | Sottocute | 0.10 | indiluita |
| 6 | sottocute | 0.10 | indiluita |

L'intervallo fra una somministrazione e la successiva è di 15-20 minuti. In caso di anamnesi suggestiva per reazioni ritardate è opportuno attendere 24-48 ore per confermare la negatività e procedere alla somministrazione successiva

Tab. (4)

1. Ketotifene: 2 capsule da 2 mg nei 4 giorni che precedono l'intervento
2. Betametasone: 2 compresse da 0.5 mg 1 ora prima dell'anestesia locale
3. Desclorfeniramina maleato. 1 confetto da 2 mg 1 ora prima dell'anestesia locale

Deve essere messo in rilievo, comunque, che tale iter diagnostico è indicato per quei soggetti che hanno presentato precedentemente reazioni agli anestetici locali, e solo a quelli, perché i servizi di allergologia si vedono caricare di richieste a volte ingiustificate e dettate da una anamnesi che riporta delle reazioni non meglio definite ad altri farmaci, o per una storia familiare di malattie atopiche. In effetti il timore di reazioni "allergiche" agli anestetici locali appare sovradimensionato sia nell'opinione pubblica, sia nell'opinione medica in generale e tale sovrastima va individuata in una ricerca anamnestica approssimata, una scarsa conoscenza delle reazioni agli anestetici locali ed una maggior attenzione alle problematiche medico legali.

Reazioni anafilattiche ed anafilattoidi a seguito dell'uso di materiali in lattice

Le reazioni al lattice di gomma costituiscono una patologia epidemiologicamente crescente nei Paesi industrializzati compresa l'Italia⁽¹⁹⁾. I quadri clinici possono ricondursi a:

1. **dermatite da contatto irritativa di natura chimico - fisica**
2. **dermatite da contatto allergica con i caratteri:**
 - di un eczema cutaneo limitato alla zona di contatto
 - di un'orticaria da contatto legata ad una ipersensibilità di tipo immediato (IgE dipendente)
 - reazioni ANAFILATTICHE del tipo edema angioedema edema della glottide

Le reazioni anafilattiche al lattice che avvengono in corso di pratiche medico chirurgiche sono da attribuire all'immissione parenterale di allergeni a partenza dai guanti del chirurgo o da qualsiasi materiale in gomma utilizzato nel corso di un intervento.

I sintomi possono evolvere nella loro gravità rapidamente (2-3 minuti) o più di frequente lentamente (60 minuti), l'entità della reazione non è collegata al tempo di latenza.

Una reazione allergica al lattice presuppone un precedente contatto con questa sostanza.

I soggetti a rischio sono⁽²¹⁾:

1. pazienti sottoposti a ripetute cateterizzazioni vescicali
2. pazienti sottoposti a ripetuti interventi chirurgici ed in particolar modo quelli plurioperati in tenera età (si è concordi nel ritenere opportuno evitare l'esposizione al lattice sin dai primi momenti di vita, quando i soggetti debbano essere sottoposti a ripetuti interventi chirurgici,)
3. soggetti con patologia occupazionale ed in particolar modo gli addetti alle sale operatorie e lavoratori nell'industria della gomma
4. tutti i soggetti che oltre ad essere abitualmente in contatto con materiale in lattice hanno all'anamnesi una storia di atopia e allergie multiple
5. i soggetti allergici a cibi quali avocado, banana, castagne, kiwi, noci, arachici.

Sarebbe opportuno sospettare una allergia al lattice in ogni paziente che è andato incontro ad una inspiegabile manifestazione anafilattica intraoperatoriamente.

Molto importante è l'anamnesi preoperatoria .

I test preoperatori presentano dei limiti dettati per il RAST test dal fatto che la sensibilità è limitata al 60-80%, per gli skin test che presentano un rischio, anche se minimo, di anafilassi⁽²²⁾ .

Da sottolineare che negli USA non esistono skin test approvati dalla FDA.

Le precauzioni da seguire intraoperatoriamente nei soggetti a rischio sono:

- uso di siringhe di vetro
- cateteri endovenosi privi di lattice
- palloni reservoir in neoprene
- guanti in neoprene
- palloni di Ambu con valvola in silicone
- tubi di raccordo al ventilatore in neoprene
- evitare tutti i materiali chirurgici a contenuto in lattice

Una allergia al lattice non pregiudica alcuna tecnica anestesiológica né alcun farmaco è specificatamente controindicato.

L'onset ad una reazione anafilattica da lattice è generalmente di 20-60 minuti dall'esposizione e si manifesta con

1. Ipotensione (il sintomo più frequente)
2. Rash cutaneo (non sempre rilevato)
3. Broncospasmo

La "mast cell tryptasi" rimane elevata sino a 4 ore dopo l'episodio mentre il complemento C₃ e C₄ rilevato a 30' - 1 e 4 ore dopo l'episodio mostra un incremento seriale.

Il trattamento non differisce da quello che si effettua nelle gravi crisi allergiche:

- Interruzione all'esposizione al lattice
- Ventilazione al 100% di O₂
- Sospensione nella somministrazione di anestetici
- Infusione di fluidi
- Adrenalina 10microg o 0.1microg/kg. Nel caso in cui non sia stata incannulata una via venosa si può somministrare nel sottocutaneo in concentrazione maggiore (300-500 microg)
- Corticosteroidi (0.24-1g idrocortisone)
- Antistaminici (0.5-1g/kg difenidramina)
- Infusione di catecolamine (adrenalina 2-4 microg/min)
- Aminofillina
- Bicarbonato di sodio (0.5 - 1 mEq/kg per ipotensione con acidosi; controllare il BE)
- Valutazione delle vie respiratorie prima della eventuale estubazione.

Conclusioni

Le manifestazioni allergiche nella loro espressione di massima gravità sono tra gli effetti più drammatici che possono presentarsi nel corso di una anestesia, per questo motivo e' di cardinale importanza una anamnesi accurata durante la visita preoperatoria del paziente andando alla ricerca di quei fattori che possano far supporre un potenziale rischio di anafilassi.

Particolare attenzione va posta nell'anamnesi, in funzione di una anestesia generale, relativamente al possibile uso di miorilassanti .

Nei confronti di un anestetico locale si ribadisce la rarità delle reazioni IgE mediate e nei soggetti a potenziale rischio e' indicato il test di tolleranza utilizzando molecole alternative a quella sospettata di aver causato la precedente reazione.

Per quanto concerne il lattice e' necessaria una anamnesi accurata per individuare e diagnosticare i pazienti che rientrano nei gruppi ad alto rischio prima di un intervento che preveda il contatto con materiale in lattice. I pazienti con spina bifida devono evitare l'esposizione al lattice sin dalla tenera età.

Va messo in risalto che il problema delle reazioni allergiche, e qui mi riferisco a quelle che si esprimono nelle forme più drammatiche è molto sentito sia dall'opinione pubblica, per l'enfaticizzazione operata dai *media*, sia dai medici in generale, per le problematiche medico legali che ne possono derivare. Indubbiamente una manifestazione di tale drammaticità evoca timori giustificati e quindi come ultima conclusione mi preme puntualizzare che ogni volta che si effettuano pratiche medico chirurgiche con inoculazione di sostanze farmacologiche, sia in ambiente ospedaliero che in ambiente ambulatoriale, e' opportuno preparare i farmaci per l'emergenza, un pallone di Ambu con raccordo alla bombola di O₂ ed un set per tracheotomia d'urgenza.

Bibliografia

1. Beaven MA: Anaphylactic reactions to anesthesiology drugs. *Anesthesiology* 1981; 55:3-5
2. Binkley K., Cheena A., Sussman G. e alt.: Generalized allergic reactions during anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89: 764-768
3. Birnbaum J, Vervloet D.: Allergy to muscle relaxant. *Clin. Rev. Aergy. Nature* 1991; 9. 281-93
4. Ownby DR: Manifestations of the latex allergy. Fink JN eds. *Immunology on allergy clinics of North America* 1995 :31 - 43
5. Fisher M., Boldo B.A.: Anaphylactoid reactions during anesthesia. *Clin. Anesh.* 1984; 2: 677-692
6. Cleveland clinic found.: http://www.anes.ccf.org:8080/pilot/latex/diag_an.htm
7. Moss J., Rosow e alt.: Role of histamine in the hypotensive action of d-tubocurarine in humans. *Anesthesiology* 1981;55:19-25
8. Patella V, Marino I. e alt.: Human heart mast cells. Isolation, purification ultrastructure and immunologic characterization. *J. Immunol.* 1995; 154. 2855-2865
9. Vavloet D., Arnaud A. e alt.: leukocyte histamine release to suxametonium in patients with adverse reactions to muscle relaxants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1985;75:338-342
10. Schulman ES, Post J. E alt: Differential effects of the complement peptide, C5a and C3a on human basophils and lung mastcells. *J. Clin. Invest* 1988,81:918-926

11. Guldage H., Sondergaard I.: Histamine release from basophil leucocytes in asthma patients after in vitro provocation with various neuromuscular blocking drugs and intravenous anesthetic agents. *Acta Anesthesiol. Scand* 1987; 31:728-729
12. Hummes - Siegel M., Bois JP. E alt.: Anestetici generali, benzodiazepine, neurolettici, morfina in "Il rischio allergico in anestesia e rianimazione". Moneret - Vautrin DA. an Laxenaire MC eds, Masson 1992; 50-56
13. Moneret - Vautrin DA e alt.: Concept and limitations of predictive tests in anesthesiology: *Ann. Fr. Anesth. Reanima.* 1993;12: 212-218
14. Savarese J.J., Cavino BG.: Pharmacology of local anesthetics in : Miller RD. (Ed) *Anesthesia.* Churchill Livingstone , Edinburgh 1989
15. Negrini CA: l'allergia agli anestetici locali: mito o realta'. *Not. Allergol.* 1984; 13-87
16. Sindel IJ., de Shazo BD: Accident resulting from local anesthetics: True or false allergy?. *CLINrEV. Allergy* 1991;9:379
17. Errigo E.: Reazioni pseudoallergiche . Errigo E. *Malattie Allergiche. Etiopatogenesi, diagnosi e terapia.* Lombardo ed. Roma 1994: 315
18. Andri L., Senna GE e alt.: Reazioni allergiche agli anestetici locali. *Giorn. It. Allergol. Immunol. Clin* 1992;2:385
19. Andri L., Senna GE e alt.: Manifestazioni allergiche al lattice di gomma. *Giorn. It. Immunol. Clin.* 1992;2:15 - 24
20. Antonicelli L., Garritani MS.: Manifestazioni cliniche dell'allergia al lattice di gomma. *Giorn.It. Allergol. Immunol. Clin* 1993;3:55-61
21. Cleveland clinic foundation. Population at risk for development of latex allergy : <http://www.anes.ccf.org.8080/pilot/latex/risk.htm>
22. Cleveland clinic foundation. How to manage a latex - Allergic patient. <http://www.anes.ccf.org:8080/pilot/latex/manage.htm>