

ANAFILAXIE PERIOPERATORIE: RAȚIONAMENT CLINIC ȘI RECOMANDĂRI

Dan Longrois*, Natalia Hagău**

131

Medicația utilizată în timpul anesteziei este numeroasă, fiecare produs fiind susceptibil de a face o reacție de hipersensibilitate, diferită de la un pacient la altul. Intraanestezic reacțiile de hipersensibilitate pot fi alergice (2 cazuri din 3), IgE dependente sau non-IgE dependente și non-alergice (un caz din 3). Cele mai frecvente reacții imunoalergice sunt reacțiile de tip I mediate de imunoglobulinele IgE, urmate de reacțiile tip IV întârziate și mediate de limfocitul T (1). Lidocaina (2), produsele iodate de contrast (3), unele peniciline (4) pot da astfel de reacții de tip întârziat. Reacțiile mediate de imunoglobulinele G (IgG) tip II și III sunt foarte rare. Cele de tip II se manifestă prin citopenie periferică (ex. trombocitopenie la peste 5 zile de la introducerea heparinei) (5).

Manifestările clinice ale anafilaxiei acute sunt rezultatul degranulării celulelor efectoare, mastocite și bazofile polinucleare, care au receptori de înaltă afinitate pentru IgE - FcεR1. Mediatorii eliberați sunt histamina, derivați ai acidului arahidonic, TNF-α și triptaza ce produc vasodilatație, permeabilitate capilară și bronhoconstricție.

Reacțiile anafilactoide (nonalergice) au manifestări clinice asemănătoare reacției anafilactice antrenând de asemenea degranulare mastocitară și de bazofile. Această degranulare este rezultatul unor stimuli direcți fizico-chimici, non-imunologici, deci sensibilizarea anterioară nu este necesară (1).

Cum stabilim diagnosticul unei reacții alergice perioperatorii?

Pentru confirmarea diagnosticului de anafilaxie intraanestezică avem ne-

* *Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Department of Anaesthesia and Intensive Care, Bichat-Claude Bernard Hospital and University Paris 7, Paris, France*

** *Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Romania*

voie de elemente clinice, biologice (recoltare de mediatori) și bilanțul alergic făcut la distanță. Conform Societății Franceze de Anestezie și Reanimare (SFAR) semnele clinice ale reacțiilor perianestezice sunt:

- cutanate (apar în 70% din cazuri): eritem generalizat, urticarie, edeme, prurit;
- cardiovasculare (apar în 80% din cazuri): colaps, hipotensiune, bradicardie, tulburări de ritm, stop cardiac;
- bronhospasm (apare în 45% din cazuri).

Observație! Absența semnelor cutanate în prezența semnelor cardiovasculare grave este un factor de severitate.

Diagnosticul diferențial se face cu supradozajul de anestezic, cu embolia pulmonară sau cu tulburări de ritm de etiologie cardiacă ischemică.

Gradele de severitate ale reacțiilor anafilactice perianestezice conform SFAR sunt:

- gradul I – semne cutanate ± edem;
- gradul II – afectare multiviscerală (piele, cardiovascular, respirator) FĂRĂ afectare vitală;
- gradul III – afectare multiviscerală CU afectare vitală;
- gradul IV – stop cardiorespirator.

Conform GERAP, grup de studiu francez pentru reacțiile anafilactice perianestezice, agenții responsabili pentru reacțiile alergice perianestezice (după 8 anchete epidemiologice) sunt:

Agenți responsabili pentru reacțiile alergice perianestezice	În anul 1989	În anul 2004
Curare	81%	49,6%
Latex	0,5%	26,4%
Hipnotice	11%	1,4%
morfinice	3%	1,4%
coloide	0,5%	4,6%
antibiotice	2%	12,2%

Conform GERAP incidența cumulată în anul 2008 ar fi, în ordine: curarele 62,6 %, latex 13,8%, hipnotice 7,2%, antibiotice 6%, substituenți plasmatici 3,2%, morfinice 2,4%, anestezice locale foarte rar, în cazuri excepționale, și halogenate zero.

Ce mediatori dozăm la pacienții cu șoc anafilactic perioperator? Dozăm histamină, triptază și IgE (mai puțin performant). Se pot doza IgE specifice

pentru: amoniu cuaternar (curare), tiopental, latex, clorhexidină, antibiotice, pentru alte medicamente dozajul fiind neperformant. Recoltările se fac în primele 30 de minute, între 1-2 ore și la 24 de ore după șocul anafilactic. La fiecare prelevare se ia un tub fără aditivi și un tub cu EDTA. Pentru reacțiile de gradul I și II, creșterile de histamină și triptază sunt precoce. În reacțiile de gradul III și IV, metabolismul este saturat și timpul de înjumătățire plasmatic este crescut. Facem prelevare și la 24 de ore, în cazul în care o să avem nivel de triptazemie ridicat se consideră o patologie mastocitară. În concluzie este necesar de a se obține o cinetică a concentrației plasmatice de mediator.

Comportamentul mediatorilor după o reacție anafilactică

	< 30 min	1-2 h	24 h
histamină	+	++	±
triptază	±	+++	++
IgE	±	±	

Tratamentul adaptat pentru o reacție anafilactică perianestezică

Mijloacele terapeutice utilizate în șocul anafilactic produs în context pe-rioperator sunt (6):

1. Măsuri generale

- oprirea administrării de antigen, în cazul în care este identificat;
- oprirea administrării de agent anestezic general (dacă este posibil);
- oprirea sau accelerarea/simplificarea gesturilor chirurgicale.

2. Controlul căilor aeriene și a ventilației:

- pacient neintubat: controlul căilor aeriene;
- ventilație cu oxigen 100%;
- administrare de bronhodilatator.

3. Creșterea competenței cardiace prin:

- creșterea volemiei centrale;
- poziție Trendelenburg; ridicarea membrelor inferioare;
- vasoconstrictor: adrenalină, alte catecolamine, vasoconstrictorii non-catecolaminice;
- expansiune volemică.

4. Prevenția evoluției șocului anafilactic:

- antagoniști de receptori histaminici: H1 și H2;
- glucocorticoizi;
- urmărire prelungită;

- investigarea diagnostică imediată și la distanță; informarea pacientului.

Mijloace terapeutice adaptate la gravitatea manifestărilor clinice (reacții 1-4 grade), conform SFAR:

- gradul I – măsuri generale, fără necesar de adrenalină
- gradul II
 - măsuri generale;
 - umplere vasculară (cristaloide și coloide);
 - bronhodilatator;
 - adrenalină 10-20 μ g i.v. readministrată la 1-2 minute (\pm perfuzie continuă) până la obținerea stabilității hemodinamice.
- gradul III
 - măsuri generale;
 - umplere vasculară (cristaloide și coloide);
 - bronhodilatator;
 - adrenalină 100-200 μ g i.v. readministrată la 1-2 minute (\pm perfuzie continuă) până la obținerea stabilității hemodinamice.
- gradul IV – resuscitare cardiorespiratorie
 - adrenalină 10 μ g/kg corp i.v. și se repetă la 1-2 minute;
 - pentru pacienții tineri care nu au antecedente cardiovasculare se indică resuscitare prelungită.

Observație! Se ține cont de specificul femeii gravide (SFAR):

- extracție fetală cât mai rapidă;
- reumplerea vasculară: cristaloide 30 ml/kg, apoi coloide (HES 130);
- vasoconstrictor: adrenalină de elecție
 - titrarea de adrenalină este absolut necesară din cauza efectelor vasoconstrictorii de la nivel placentar;
 - adrenalină 10-20 μ g i.v. cu readministrare la 2-5 minute în funcție de eficiența terapeutică.

Cum se face un bilanț alergologic?

Conform SFAR testele cutanate se fac la 4-6 săptămâni de la accidentul anafilactic. În caz de necesitate, ele se pot realiza mai devreme însă riscul rezultatelor fals negative este în această situație mai mare. În acest caz doar rezultatele pozitive vor fi luate în considerare. Acest bilanț precoce nu va substitui un bilanț realizat la 6 săptămâni de la accident. Dacă avem pozitivitate la prick test sau la testul intradermic (IDT) pentru curare, se caută existența unei sensibilizări încrucișate cu alte curare prin testul IDT, fără a depăși concentrațiile maxime. La un pacient cu anafilaxie dovedită la curare prin teste cutanate, în cazul comercializării unui produs nou (cura-

ră) înainte de utilizarea acestuia se face testarea intradermică la pacientul respectiv pentru o eventuală sensibilizare încrucișată, iar concentrațiile maxime vor fi stabilite anterior.

Cum trimitem un pacient pentru consultație de alergoanestezie?

1. Scrisoare medicală scrisă de anestezist care să descrie evenimentul și să conțină lista tuturor produselor utilizate intraanestezic, precum și suspiciunea referitoare la un produs.

Ce stabilește alergologul?

El stabilește substanța incriminată precum și alergiile încrucișate (curare, antibiotice), cât și alternative pentru administrări ulterioare.

Care este atitudinea anestezistului după realizarea unui bilanț de reacție alergică perianestezică?

1. Face declarația de farmacovigilență pentru produsul incriminat.

2. La nevoie (în situație de necesitate chirurgicală), face injectarea unei alte curare cu test cutanat negativ, pacientului respectiv.

În cazul unui bilanț alergologic cutanat needicator, testele cutanate pot fi completate cu teste in vitro: determinare de IgE specifice și testul de activare a bazofilului în contact cu antigenul.

Cum diminuăm riscul unei reacții alergice perianestezice?

Conform SFAR și SFA (Societatea Franceză de Alergologie) diminuarea riscului se face prin:

- utilizarea unui chestionar specific la consultația de anestezie (care să conțină istoricul de alergie);
- etichetarea pacienților cu alergie la latex;
- utilizarea unei proceduri speciale la blocul operator – produși fără latex;
- kituri pentru prelevări sangvine (mediatori);
- fi a specială pentru pacienți cu alergie perianestezică.

Desigur prevenția primară, adică non-expunerea pacienților la medicație susceptibilă de a induce o reacție de hipersensibilitate imediată în perioada perioperatorie ar fi condiția ideală pentru reducerea riscului. Această soluție este iluzorie în ceea ce privește agenții anestezici și antibioticele, dar este posibilă vizavi de latex (7).

Prevenția secundară, adică a nu expune pacientul la un alergen la care el este sensibilizat, este obligatorie (2). După un șoc anafilactic se face un bilanț alergologic care permite identificarea medicamentului responsabil și ulterior evitarea lui (9).

Depistarea sistematică a unui pacient cu posibil risc de reacție alergică perioperatorie nu este realistă (10,11).

Aplicarea unui program instituțional pentru diminuarea expunerii la latex a personalului ce muncește în instituția respectivă își aduce aportul la reducerea riscului de anafilaxie perioperatorie (12).

În cadrul acestui program se face lista cu produsele din latex, se vor utiliza de asemenea mănuși fără pudră, pudra fiind un vector de particule de latex (13).

O altă condiție de reducere a riscului ar fi medicația haptenică, adică blocajul monovalent a imunoglobulinelor de pe mastocite și bazofile, evitând fixarea haptanelor și degranularea acestora (10). În cazul curarelor acest blocaj poate fi făcut cu tienonium, citidylcholine sau ethamsilate (14). Nu este indicată prevenția prin administrarea acestor haptene decât în cazul cunoscut al reacțiilor anafilactice la curară. Dar și în acest caz dacă s-a făcut consultația de alergoanestezie și s-a căutat posibilitatea alergiei încrucișate, se alege o curară sigură care poate fi utilizată pentru o anestezie ulterioară.

Premedicația cu antihistaminice nu previne mecanismul imunologic IgE mediat, explicând ineficiența acestui tip de premedicație în reacția anafilactică. Utilizarea unei premedicații cu antihistaminice (antiH₁ și antiH₂) ± corticosteroid, și-a dovedit eficiența numai la prevenirea efectelor sistemice după administrarea de produși de contrast iodați (15). În rest această premedicație poate diminua într-o oarecare măsură efectul periferic al eliberării de histamină (16).

O altă măsură pentru reducerea riscului de anafilaxie la cei cu reacții cunoscute de alergie perianestezică ar fi alegerea unei tehnici de anestezie regională acolo unde este posibil, cunoscut fiind faptul că anestezicele locale dau foarte rar reacții alergice.

Antibioprofilaxia se face întodeauna în condiții de sală înainte de inducția anestezică, evidențiind mai simplu agentul incriminat în cazul declanșării unei reacții de hipersensibilitate.

De reținut faptul că dintre opiacee, pentru remifentanil nu a fost citat în literatură nici un caz de reacție de hipersensibilitate imediată.

Bibliografie:

1. Magnan A, Pipet A, Berard F, Malinovsky J-M, Mertes PM. Mechanisms of allergic reactions occurring during anaesthesia. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 2011; 30:240-245.
2. Zanni MP, Mauri-Hellweg D, Brander C, Wendland T, Schnyder B, Frei E, et al. Characterization of lidocaine-specific T cells. *J Immunol* 1997; 158:1139-48.
3. Christiansen C. Late-onset allergy-like reactions to X-ray contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:333-339.
4. Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy* 2009; 64:534-542.
5. Aster RH. Drug-induced immune cytopenias. *Toxicology* 2005; 209:149-53.

6. Longrois D, Lejus C, Constant I, Bruyere M, Mertes P-M. Treatment of hypersensitivity reactions and anaphylactic shock occurring during anaesthesia. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 2011; 30:312-322.
7. Malinovsky J-M, Lavaud F, Demoly P, Mertes P-M, Plaud B. Prevention of hypersensitivity reactions occurring during anaesthesia: Choice of agents and anaesthetic techniques. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 2011; 30: 305-311.
8. Societe francaise d'anesthesie et de reanimation. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Abbreviated text. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21: (Suppl 1):75-235.
9. Malinovsky JM, Decagny S, Wessel F, Guilloux L, Mertes PM. Systematic follow-up decreases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:175-181.
10. Reduce anaphylactic reactions to anaesthetic drugs by identifying definite risk factors and preventing subsequent reactions. *Drugs Ther Perspect* 2005; 21:24-26.
11. Fisher MM, Doig GS. Prevention of anaphylactic reactions to anaesthetic drugs. *Drug Safety* 2004; 27:393-410.
12. Allmers H, Schmengler J, Skudlik C. Primary prevention of natural rubber latex allergy in the German health care system through education and intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:318-323.
13. Allmers H, Schmengler J, John SM, Schwanzitz HJ. Primarpravention der Typ-I Allergie gegen Latex aus Naturkautschuk im Deutschen Gesundheitswesen. *Allergo Journal* 2005; 14:329-336.
14. Moneret-Vautrin DA, Motin J, Mata E, Gue'ant JL, Kanny G, Widmer S, et al. Preventing muscle relaxant anaphylaxis with monovalent haptens. A preliminary study. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12:190-202.
15. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; 175:621-8.
16. Kurek M, Michalska-Krzanowska G. Anaphylaxis during surgical and diagnostic procedures. *Allergy Clin Immunol Intern* 2003; 15:168-74.