

Raccomandazioni per la valutazione anestesiologicala e la richiesta di esami preoperatori nei pazienti pediatrici

Gruppo di studio SARNePI

Astuto M¹, Baroncini S², Borrometi F³, Bortone L⁴, Ceschin C⁵, Gentili A², Ingelmo PM⁶, Lampugnani E⁷, Mangia G⁸, Meneghini L⁹, Montobbio G⁷, Pinzoni F¹⁰, Rosina B¹⁰, Rossi C⁵, Sahillioğlu E¹¹, Sammartino M¹², Sonzogni R¹³, Sonzogni V¹³, Tesoro S¹⁴, Tognon C⁹, Zadra N⁹
Coordinatore: Serafini G¹⁵

¹ AOU Policlinico "Vittorio Emanuele", Catania

² Policlinico Universitario "S.Orsola-Malpighi", Bologna

³ AORN Ospedale Santobono Pausilipon, Napoli

⁴ AOU, Parma

⁵ AO Ospedale di Dolo Mirano, Venezia

⁶ AO "S.Gerardo", Monza

⁷ IRCCS "G.Gaslini", Genova

⁸ AO "S. Camillo Forlanini", Roma

⁹ AO, Padova

¹⁰ AO Spedali Civili - Presidio Umberto I - Ospedale dei Bambini, Brescia

¹¹ Kocaeli University Hospital, Turkey, Kocaeli

¹² Policlinico Universitario "A.Gemelli", Roma

¹³ AO Ospedali Riuniti, Bergamo

¹⁴ Università degli Studi, Perugia

¹⁵ IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Introduzione

Le Raccomandazioni proposte sono state elaborate da un Gruppo di Studio composto da 21 esperti riconosciuti, appartenenti alla Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica Italiana (SARNePI).

Riguardano i pazienti pediatrici, classificabili nelle categorie di rischio ASA I e II (vedi Allegato 1), da sottoporre a intervento chirurgico o sedazione per procedure diagnostico-terapeutiche in elezione.

Le Raccomandazioni riportate possono, in casi particolari, essere adattate dall'anestesista in funzione di limitazioni dettate dalla clinica o dalle necessità legate a problematiche di tipo organizzativo.

Definizione

Per valutazione preoperatoria si intende il processo di valutazione delle condizioni cliniche del paziente che ha lo scopo di definirne lo stato fisico (classificazione ASA), l'eleggibilità all'anestesia e i rischi ad essa correlati, fornendo elementi utili a selezionare il trattamento anestesiologicalo individualizzato più idoneo.

Scopi

Gli scopi che ci si è proposti nell'elaborazione di queste Raccomandazioni sono:

1. Esaminare la letteratura disponibile riferita ai diversi aspetti della valutazione preanestesiologicala.

2. Offrire uno schema di riferimento per l'esecuzione della valutazione da parte degli anestesisti.
3. Diminuire il rischio di complicanze legate all'anestesia e diminuire i costi, mantenendo la qualità e l'efficienza dell'assistenza anestesiologicala.

Metodologia

Revisione della letteratura

E' stata analizzata la letteratura disponibile dal 1998 al 2010 su banche dati di Linee Guida, banche bibliografiche, agenzie governative, siti di Società Scientifiche Anestesiologiche Internazionali (AHA, ASA, America Academy of Pediatrics, Adarpef...) e su motori di ricerca.

Alla lettura degli articoli reperiti, sottoposti a verifica secondo i criteri della EBM al fine di raccogliere le evidenze in maniera sistematica, è seguito confronto interno al Gruppo sulla valutazione dei lavori disponibili in letteratura.

Criteri per la classificazione delle Raccomandazioni

Per graduare la forza delle Raccomandazioni cliniche è stato adottato lo schema italiano sviluppato dal Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria (CeVEAS) di Modena.

I livelli di prova e la forza delle Raccomandazioni sono riportati nell'allegato 2.

La valutazione preanestesiologica

La valutazione preanestesiologica, elemento fondamentale del più articolato processo di valutazione preoperatoria multidisciplinare, prevede l'accertamento delle condizioni generali del paziente.

La valutazione comprende la raccolta e l'analisi delle informazioni derivate dalle documentazioni medico-chirurgiche, la raccolta dell'anamnesi, l'esame fisico e l'esecuzione di appropriati esami strumentali e di laboratorio.

Il Gruppo di Studio della Società di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) nonché la Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica Italiana (SARNePI) hanno in passato elaborato un documento, relativo alla valutazione, nel quale viene sancito in maniera esplicita che essa "deve essere effettuata in tutti i soggetti candidati a ricevere l'anestesia. Solo in circostanze non comuni, quali la condizione di emergenza, questa regola può essere disattesa, nel qual caso, tuttavia, le ragioni che hanno indotto alla sua non applicazione devono essere definite con accuratezza e riportate in cartella".^{1,2}

Nello stesso documento delle due società è stabilito che la decisione dell'idoneità del paziente deve essere considerata in ogni caso una specifica responsabilità solo e unicamente dell'anestesista.

Una storia clinica dettagliata e un esame fisico accurato eseguito da qualsiasi altro professionista non possono "autorizzare il paziente all'anestesia". Possono soltanto fornire addizionali e importanti informazioni all'anestesista al fine assistere nella decisione di eleggibilità di un paziente all'anestesia.

La visita preoperatoria offre all'anestesista l'opportunità unica di poter interagire con il piccolo paziente e con la famiglia al fine di guadagnarne la fiducia e allo stesso tempo di indagare sulle eventuali malattie del bambino e/o limitazioni fisiche.

E' importante che la valutazione preanestesiologica preceda l'eventuale richiesta o l'esecuzione di specifici esami al fine di evitare test non necessari.³

Timing

Il timing dell'iniziale visita preanestesia è suggerito da elementi quali:

- caratteristiche demografiche
- tipo di organizzazione aziendale
- condizioni cliniche
- tipo e invasività della procedura chirurgica

Gli ultimi due elementi, in modo particolare, guidano il timing, in considerazione delle diverse combinazioni di invasività della procedura chirurgica e di severità delle condizioni cliniche del paziente.

Nella maggior parte delle procedure di piccola chirurgia in elezione, in bambini ASA I o II, le opzioni possibili sono:

- ricovero e visita il giorno precedente: è da considerarsi come ricovero improprio
- visita in regime di pre-ospedalizzazione (pre-ricovero): non consente una riduzione degli accessi e prevede una seconda breve valutazione il giorno dell'intervento
- visita contestuale alla visita chirurgica: consente una riduzione degli accessi e prevede comunque una seconda valutazione il giorno dell'intervento
- one-stop nelle sue varianti:
 - one-stop anesthesia:⁴ l'anestesista analizza i dati raccolti dal chirurgo al momento della visita che ha portato all'indicazione all'intervento e decide quali pazienti dovranno afferire alla pre-ospedalizzazione e quali essere sottoposti a visita nello stesso giorno dell'intervento. Questa modalità consente un singolo accesso e una singola visita anestesiologicala
 - one-stop surgery:^{5,6} Il pediatra di libera scelta o il chirurgo periferico invia al chirurgo e all'anestesista il bambino il giorno stesso dell'intervento, dopo aver compilato una scheda contenente i criteri per la selezione dei pazienti, al fine di assicurare l'idoneità anestesiologicala (classificazione ASA) e chirurgica.

Storia clinica

Anamnesi patologica remota e prossima

Una patologia preesistente in un bambino che presenta un problema chirurgico per il quale è stata posta indicazione all'intervento è in grado di condizionare la programmazione e la strategia anestesiologicala in occasione dell'intervento (ad es.: un asma non controllato in un bambino con indicazione ad intervento per ernia inguinale).

E' sempre importante indagare con cura se il tipo, la durata e la gravità della patologia chirurgica presente, e per la quale è stata posta indicazione all'intervento, possano aver condizionato un'eventuale compromissione dell'equilibrio emodinamico, cardio-respiratorio, metabolico e dello stato di idratazione del bambino.

Assunzione di farmaci

Deve essere annotata ogni informazione riguardante eventuali recenti assunzioni di farmaci (ad es.: aspirina, FANS).

Allergie

Devono essere annotate eventuali intolleranze alimentari (frutta tropicale), allergie a farmaci e ad altre sostanze (lattice).

Precedenti anestesie

Occorre ricercare eventuali difficoltà incontrate in occasione di precedenti anestesie, soprattutto correlate all'intubazione tracheale, o eventuali complicanze a livello respiratorio o cardiovascolare.

Storia familiare

Da ricercare l'eventuale presenza, nella storia familiare, di casi di ipertermia maligna, di morti improvvise inspiegate, di alterazione della coagulazione o di patologia neuro-muscolare.

Esame fisico

E' raccomandata una valutazione accurata delle vie aeree, dell'apparato cardiovascolare, respiratorio e del sistema nervoso, nonché dello stato di idratazione e degli altri organi e sistemi correlati alla patologia presente o a significative malattie passate.

Richiesta di esami preoperatori

Assumendo che la raccolta dell'anamnesi e l'esame fisico del paziente siano stati effettuati, le possibili ragioni mediche per richiedere esami preoperatori sono:

- evidenziare condizioni sospettate e non modificabili che possono cambiare la valutazione del rischio operatorio (eventuale presenza di cardiopatia congenita)
- evidenziare condizioni sospettate nelle quali un preventivo trattamento può portare a un rischio operatorio minore (presenza di asma grave)
- ottenere una valutazione di base che può essere di aiuto per prendere decisioni durante e dopo l'intervento chirurgico (dosaggio di Hb per un intervento potenzialmente emorragico)

L'abitudine, ben radicata, di richiedere routinariamente una serie di esami preoperatori (esami emato-chimici, ECG, radiografia del torace) prima di una anestesia generale per intervento chirurgico o di una sedazione-analgesia per l'esecuzione di una indagine diagnostica (TC, RM, esofago-gastro-duodeno-scopia...), è stata messa in discussione da qualche anno sia nel paziente pediatrico che nell'adulto.

Nell'ottobre 2003 la Task Force dell'ASA concordava con i consulenti e i membri dell'ASA nel ritenere che "le indagini pre-operatorie non dovrebbero essere richieste in maniera routinaria. Esse possono essere ordinate, richieste ed eseguite su base selettiva con lo scopo di guidare o ottimizzare la condotta perioperatoria. Le indicazioni per queste indagini dovrebbero essere documentate e dovrebbero basarsi sulle informazioni ricavate dalla visione di precedenti cartelle cliniche, dall'anamnesi, dall'esame fisico, ovvero potrebbero derivare dal tipo e invasività della procedura chirurgica proposta".³

L'American Academy of Pediatrics ha stabilito che "gli esami preoperatori debbono essere richiesti solo quando possono fornire un valore aggiunto, vale a dire quando esiste una ragionevole certezza che essi consentano di svelare, o meglio definire, condizioni cliniche che risultano rilevanti ai fini della pianificazione della condotta anestesiológica e/o possono incidere sull'esito dell'atto anestesiológico e chirurgico. In questi casi la richiesta diventa indispensabile per la corretta definizione del rischio, a sua volta necessaria per ottenere un consenso realmente informato".⁷

Nel 2000, la Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica Italiana (SARNePI) si è così espressa: "Al di fuori di casi particolari riferibili a singole specialità (Cardiochirurgia, Neurochirurgia e Chirurgia maggiore in generale), il bilancio pre-anestesiológico abituale, nei pazienti di età superiore a 12 mesi, in interventi di elezione, può non richiedere necessariamente l'esecuzione di esami ematochimici e strumentali".²

Analisi dei singoli esami

Emoglobina-Ematocrito

L'abitudine di richiedere il dosaggio di Emoglobina-Ematocrito, secondo molti autori bilancio minimo da praticare prima di qualsiasi intervento, anche minore, è stata fortemente messa in discussione negli ultimi anni. In effetti, i casi di anemia ritrovati in due studi su gruppi di 2000 e 2500 bambini prima di un intervento di chirurgia ambulatoriale furono minimi (0,5%) e l'anemia stessa fu rilevata essenzialmente nei lattanti di meno di 1 anno. L'esistenza poi di tale moderata anemia non modificò la decisione operatoria.^{8,9}

In uno studio retrospettivo su 9500 bambini ASA I-II operati per interventi di elezione, valori di Hb < 9 g/dl furono evidenziati in 75 pazienti (0,8%). In nessun caso fu necessario un trattamento

preoperatorio dell'anemia. Una trasfusione di emazie concentrate si rese necessaria solo in due casi, ambedue con valori di Hb > 9 g/dl. In tutti i casi, la decisione si basò su elementi clinici e non sul valore di Hb preoperatorio.¹⁰

Da tutti gli studi emerge che:

- l'incidenza di anemia nel bambino è rara e più facilmente si presenta nel lattante di meno di 1 anno
- la presenza di una anemia di media entità non modifica la decisione di procedere con l'intervento chirurgico.

In pratica la determinazione dell'emoglobina non è giustificata e può essere eliminata come esame complementare di routine nel bambino prima di chirurgia minore.¹¹ **(C)**

Essa è indicata solo per interventi potenzialmente emorragici. **(B)**

Glicemia, Creatininemia, Transaminasemia, Elettrolitemia

La determinazione della concentrazione plasmatica di glucosio, creatinina, transaminasi ed elettroliti è, secondo Fisher, da escludere come test di routine.¹²

La determinazione della glicemia non è in grado di prevedere la glicemia al momento dell'induzione. Numerosi studi hanno dimostrato che il rischio d'ipoglicemia è in realtà minimo nel bambino anche dopo digiuno prolungato.¹³

Il dosaggio degli elettroliti plasmatici non è certamente giustificato nel bambino asintomatico. Deve essere richiesto solamente in presenza di turbe digestive, di alterazioni dell'equilibrio acido-base o di assunzione di diuretici.¹³

Test di coagulazione

L'utilità o meno di richiedere routinariamente i test della coagulazione, in particolare prima di un intervento chirurgico di ORL o di un blocco centrale per ALR, rimane uno degli argomenti più controversi della valutazione preoperatoria.

Nell'ultimo decennio tutte le Linee Guida delle Società Scientifiche internazionali si sono espresse chiaramente sull'inutilità di eseguire uno screening coagulativo in maniera non selettiva.

L'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery dal 1999 non prevede più lo screening coagulativo prima di un intervento se non emergono motivazioni dai dati clinici o dall'anamnesi.¹⁴

Anche le Linee Guida del Regno Unito, pubblicate nel 2008 dal British Committee for Standards in Haematology,¹⁵ affermano che non sono raccomandati i test routinari della coagulazione in pazienti non selezionati al fine di prevedere il rischio di sanguinamento in occasione di interventi chirurgici e di procedure invasive.

Al contrario, in Germania le Linee Guida della Società di ORL, attualmente in via di revisione, prevedono uno screening coagulativo pre-intervento (aPTT, PT e dosaggio delle piastrine) al fine di identificare i pazienti con aumentato rischio di sanguinamento,¹⁶ anche se una dichiarazione comune della German Society for Ear-Nose-Throat-Medicine, Head and Neck Surgery (DGHNO), del Working Group Paediatric Anaesthesiology of the German Society of Anaesthesiology and Intensive care (DGAI), della German Society of Paediatric Medicine (DGKJ) e del Paediatric Committee of the German Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GHT), pubblicata nel Deutsches Arzteblatt nel 2006, sottolinea che lo screening coagulativo non è utile in fase preoperatoria e suggerisce di porre più attenzione alla storia dei pazienti e dei suoi parenti.¹⁷

Limiti dei test di coagulazione

I test di laboratorio più comunemente richiesti al fine di valutare, come primo step, la componente plasmatica della coagulazione, sono il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT), il tempo di protrombina (PT) e, più raramente, il tempo di trombina (TT).

Numerosi reports si sono espressi sulla bassa sensibilità e specificità, nonché sullo scarso valore predittivo, sia di PT che di PTT.^{18,19}

L'aPTT è ritenuto test utile per rispondere alla domanda: "Perché sanguina questo paziente che sta sanguinando?" ma non è stato pensato per essere utilizzato come un oracolo, in una popolazione non selezionata e con scarsissime probabilità di essere affetta da un disordine della coagulazione, per rispondere alla domanda: "Sanguinerà questo paziente?"²⁰

E' raro che un prolungamento dell'aPTT metta in evidenza una coagulopatia precedentemente sconosciuta, mentre spesso evidenzia disordini irrilevanti, quali un deficit di Fattore XII, di precallieina o chininogeno ad elevato PM, con un allungamento di aPTT quale si riscontra in una emofilia grave, a dispetto di un rischio di sanguinamento normale. Inoltre, alcuni test aPTT sono estremamente sensibili ad anticorpi aspecifici (anticorpi antifosfolipidi) molto comuni nei bambini con infezioni ORL o dopo vaccinazioni, ma che non provocano sanguinamento pur condizionando un marcato prolungamento di aPTT.^{21,22}

Al contrario, un aPTT normale non è sufficientemente affidabile per escludere una coagulopatia. Nella malattia di von Willebrand (vWD), il più comune disordine coagulativo, solo il 40% dei pazienti presenta un allungamento di aPTT. Inoltre, la determinazione di aPTT non diagnostica forme medie, ma clinicamente rilevanti, di emofilia poiché alcuni test di aPTT rilevano deficit di Fattore VIII solo se il suo livello è nettamente al di sotto del 30-50%. Non rileva nemmeno i deficit di Fattore XIII e le forme congenite e acquisite di trombocitopenia.^{21,22}

E' stato poi rilevato che non esiste cut-off per un allungamento certo di Aptt poiché Aptt non correla assolutamente con la severità della coagulopatia.^{21,22}

Le particolarità fisiologiche del neonato e del lattante aumentano le difficoltà d'interpretazione dell'aPTT. I fattori II, VII e X raggiungono i valori ottimali in dieci giorni. I fattori I e V si normalizzano in terza giornata di vita. I valori di fibrinogeno, fattore VIII e fattore di von Willebrand sono identici a quelli dell'adulto. L'immatunità epatica è spesso responsabile di un difetto di sintesi del fattore IX, legato a una espressione più lenta del gene. Nonostante la sostituzione sistematica di vitamina K alla nascita, un deficit moderato, soprattutto in caso di allattamento materno, contribuisce alla genesi del deficit. I valori dell'adulto sono raggiunti fra i sei e i dodici mesi.

Non esiste parallelismo stretto fra i risultati biologici e la qualità dell'emostasi clinica nel neonato e nel lattante. L'analisi di aPTT di 141 prematuri di meno di 45 settimane postconcezionali, da sottoporre a rachianestesia per intervento di ernia inguinale, mostra il 60,4% di risultati anormali, senza che sia mai stata osservata alcuna complicazione.²³

L'incapacità di aPTT a evidenziare difetti dell'emostasi primaria ha suggerito di utilizzare altri test, quali il Tempo di Sanguinamento (BT) e il dosaggio delle piastrine. Sfortunatamente, nel bambino, la mancanza di standardizzazione e la scadente riproducibilità di BT ne condizionano l'insufficiente sensibilità e specificità più volte dimostrate in letteratura.^{19,22}

Storia ed esame fisico

Poiché il sanguinamento postoperatorio è di origine multifattoriale, né i test di laboratorio né la raccolta della storia e l'esame fisico sono in grado di evidenziare in maniera infallibile la possibilità di un sanguinamento.

E' stato però dimostrato che l'esame fisico accurato e la raccolta della storia clinica del bambino e dei suoi parenti (genitori, fratelli) sono i mezzi più importanti per evidenziare un disordine coagulativo, soprattutto se vengono utilizzati questionari standardizzati. Alcuni sono validati a scopo di ricerca, ma sono stati utilizzati anche in maniera prospettica per uso clinico in adulti e in bambini.^{24,25} (Tabella 1)

Tabella 1. Questionario di Watson-Williams,²⁵ modificato

Domande di tipo A

- Il paziente ha sanguinato più di 24 ore o ha avuto necessità di trasfusione di sangue dopo intervento chirurgico (circoncisione, adenoidectomia?...)
- Dopo caduta del cordone ombelicale, dopo caduta dei denti decidui o dopo estrazione dentaria si è avuta una emorragia prolungata o una recidiva emorragica dopo 24 ore?
- Esistono antecedenti di ematuria non spiegati?
- Il paziente ha assunto nelle due settimane precedenti farmaci quali salicilati o anti infiammatori non steroidei?
- L'esame clinico ha evidenziato ecchimosi anomale, petecchie, segni di malnutrizione o di malassorbimento o segni di epatopatia o malattia ematologica?

Domande di tipo B:

- Gli episodi precedenti si sono verificati anche in parenti o maschi del lato materno?
- Si verificano facilmente ecchimosi senza causa apparente?
- Si è verificata un'epistassi che ha richiesto tamponamento chirurgico per assicurare l'emostasi?
- Il sito di venipuntura sanguina più di 15 minuti dopo la medicazione?
- Qualcuno ha già segnalato al paziente un'anomala tendenza al sanguinamento?

Una risposta positiva alle domande di tipo A o due risposte positive alle domande di tipo B indicano una storia clinica positiva per un disturbo dell'emostasi

I questionari hanno comunque dei limiti.

Nei lattanti o nei prematuri i segni emorragici sono rari prima che il bambino inizi a camminare, persino in presenza di una alterazione coagulativa congenita^{23,26} ed è stato perciò raccomandato di utilizzare i questionari solo dopo l'età di due anni e/o dopo che il bambino ha iniziato a camminare.

Problemi di linguaggio, così come l'impossibilità di ottenere una storia familiare da uno o entrambi i genitori, risposte mal interpretate e la pressione del poco tempo a disposizione possono compromettere l'affidabilità del questionario.

Nonostante questi problemi, i questionari standardizzati, utilizzati accuratamente, hanno evidenziato un valore e un potenziale di screening superiori ad aPTT²² ed Eberl ne ha dimostrato una migliore sensibilità²⁴. Bidlingmaier ha infine dimostrato che una anamnesi negativa per coagulopatia possiede un valore predittivo negativo del 90% contro il 75% di un valore aPTT normale.²⁷

Un certo numero di pubblicazioni si discosta però da questa linea di pensiero e sostiene l'importanza di richiedere routinariamente uno screening coagulativo preintervento per evidenziare disordini coagulativi occulti.^{28,29,30} In particolare, la recente pubblicazione delle Linee Guida della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET) ha portato elementi di giudizio diametralmente opposti per la valutazione del rischio di sanguinamento nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o procedure invasive. Il documento, ampia e accurata review della letteratura sull'argomento, lamenta come tutti gli studi rintracciabili siano di bassa qualità metodologica con elevato potenziale di bias, adottino criteri differenti per giudicare la gravità degli episodi di sanguinamento e utilizzino differenti valori di riferimento per i test di coagulazione. Il Gruppo di lavoro della SISSET raccomanda che la raccolta di una dettagliata storia personale e familiare su eventuali episodi di sanguinamento avvenga utilizzando

questionari strutturati ed elaborati localmente e sottolinea come l'esame fisico debba essere considerato buona pratica prima di ogni intervento chirurgico. Raccomanda infine che PT, aPTT e conta delle piastrine debbano essere richiesti, nell'adulto come nel bambino, routinariamente prima di ogni intervento chirurgico o procedura invasiva, anche nel caso di storia negativa per sanguinamento.³¹

Conclusioni

La valutazione del profilo coagulativo è argomento controverso, alla luce dell'evidenza pubblicata e delle Linee Guida internazionali.

Il Gruppo di Studio della SARNePI ritiene che i test di laboratorio non siano sufficienti a identificare i pazienti a rischio e abbiano seri limiti nel prevedere un sanguinamento intra e postoperatorio.

Ritiene anche che l'acquisizione della capacità a camminare, con l'esposizione a eventuali traumi, rappresenti un momento sufficiente per obiettivare un disturbo congenito dell'emostasi. Altri considerano questa tappa clinica non sufficiente e sono orientati a prescrivere ancora un bilancio coagulativo sistematico ben al di là di questa acquisizione. E' tuttavia dimostrato che un bilancio biologico non orientato non rimpiazza questa tappa e fornisce uno scarso contributo al di fuori del contesto clinico.

Il Gruppo di Studio auspica che Linee Guida interdisciplinari, basate sull'evidenza e non sulla sola pratica acritica legata alla tradizione, contribuiscano a limitare lo screening di laboratorio dopo l'acquisizione della capacità a camminare ai casi in cui la storia e l'esame clinico suggeriscono la necessità di un approfondimento. L'adozione di un comportamento condiviso e l'elaborazione di una procedura scritta in ogni istituzione sembrano la miglior garanzia di una pratica clinica di qualità e la migliore "protezione giuridica".

Il Gruppo di Studio raccomanda che la raccolta dell'anamnesi del paziente e dei suoi parenti, attraverso l'utilizzo di questionari strutturati, nonché l'accurato esame fisico al fine di depistare eventuali disordini della coagulazione, diventino elementi fondamentali prima di ogni intervento chirurgico o procedura invasiva. **(B)**

Raccomanda altresì di richiedere test di coagulazione in tutti gli interventi potenzialmente emorragici e in caso di sospetto anamnestico di coagulopatia. **(C)**

Test di gravidanza

L'esecuzione preoperatoria routinaria del test di gravidanza è argomento controverso. L'ASA, nonostante siano state sollevate recentemente obiezioni etiche sulla esecuzione routinaria di tale test nonché sul livello di evidenza riguardo gli effetti avversi degli anestetici durante i primi mesi di gravidanza, si è così espressa: "La task force ammette che pazienti possono presentarsi per una valutazione d'anestesia con una gravidanza in corso non ancora diagnosticata. Ammette anche che la letteratura non è in grado di fornire a pazienti e medici informazioni sufficienti ad affermare che l'anestesia provoca effetti dannosi su una gravidanza appena iniziata. L'esecuzione del test di gravidanza può essere suggerito alle pazienti in età fertile per le quali il risultato del test cambierebbe il management anestesilogico".³ Negli USA il test viene richiesto di routine nel 45% dei casi.³²

Anche se la percentuale di gravidanze nelle pazienti pre-chirurgiche è bassa, gli aspetti etici e medico-legali (potenziale teratogenicità, aborto) sono considerevoli. Anche un'accurata anamnesi spesso non ottiene risposta poiché un'adolescente spesso non pensa di poter essere gravida ed è riluttante a parlare della propria vita sessuale.

La percentuale di test positivi varia da 0,3 al 2,5% dei casi e nel 100% dei casi condiziona la modificazione del management anestesilogico o il rinvio dell'intervento chirurgico.

Il Gruppo di Studio raccomanda l'esecuzione del test di gravidanza in tutte le pazienti femmine in età fertile, dopo adeguata informazione della paziente e dei genitori. **(C)**

Durata del valore degli esami ematochimici

Nel caso in cui, nei 6 mesi successivi ad un intervento chirurgico, si renda necessario un nuovo intervento in un paziente già in possesso di esami di laboratorio, esiste accordo unanime a

ritenere validi, e quindi a non ripetere, tali esami, se non si sono presentate nel frattempo affezioni in grado di modificarne il risultato.

ECG

L'efficacia dell'ECG nell'ambito della valutazione pre-operatoria dovrebbe essere valutata, in quanto esame diagnostico, in termini di sensibilità, specificità, valori predittivi. Più precisamente dovrebbe consentire di riconoscere situazioni a rischio condizionanti specifiche strategie di condotta pre-intra e postoperatoria e permettere la redazione di un appropriato consenso informato.

Studi critici nei confronti del valore da assegnare all'esecuzione di ECG routinario nei pazienti adulti cominciarono a comparire in letteratura alla fine degli anni '70 ma fu nel 1986 che una review fondamentale evidenziò che esistevano indicazioni molto limitate per l'esecuzione di un ECG preoperatorio.³³

Tutti gli studi che in seguito hanno voluto verificare nell'adulto l'esistenza di una evidenza diretta dell'utilità di eseguire un ECG preoperatorio, si sono posti quattro tipi di outcome:

- rilevare la frequenza di ECG anormali
- definire l'impatto di tali anomalie sul trattamento anestesiológico
- definire il valore dell'ECG nel prevedere eventi avversi postoperatori
- definire il valore dell'ECG quale elemento "di base" per una successiva valutazione postoperatoria.

In sintesi, i diversi studi hanno evidenziato una grande variabilità di ECG anormali che hanno comunque portato a una trascurabile percentuale di modificazioni della strategia anestesiológica (0 - 0,9%). Il numero dei tracciati anormali aumenta con l'età e con la condizione ASA. La capacità dell'ECG preoperatorio di predire complicazioni postoperatorie è molto bassa e non esiste evidenza che supporti il valore della richiesta di un ECG "di base".

Negli anni successivi furono numerosi gli studi che, anche in età pediatrica, si espressero a favore di una richiesta non routinaria dell'ECG preoperatorio.^{7,34,35,36} Anche le diverse Associazioni e Società Scientifiche internazionali si sono espresse per una richiesta selettiva, orientata e non routinaria dell'ECG.^{1,2,3,7,37}

In considerazione di questi elementi, il Gruppo di Studio non considera giustificata, nel bambino, una richiesta routinaria preoperatoria di ECG. **(C)**

Raccomanda l'esecuzione di una valutazione elettrocardiografica e/o ecografia e di una consulenza cardiologia specialistica in presenza di soffio cardiaco di dubbia interpretazione, sospetto di cardiopatia congenita, episodi di Apnea Ostruttiva nel Sonno (OSA), scoliosi grave, Displasia Bronco Polmonare (BPD) e malattia neuromuscolare.^{13,38} **(B)**

ECG nel neonato e lattante

L'eventuale richiesta di ECG preoperatorio nel neonato e nel lattante impone alcune considerazioni relative alla possibilità di evidenziare anomalie della conduzione, quali la sindrome del QT lungo (LQTS) e la sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW).

La **LQTS** (prevalenza 1/3000 - 1/5000) consiste in un malfunzionamento dei canali ionici provocato da mutazioni che coinvolgono i geni che codificano le correnti ioniche (potassio e sodio) coinvolte nel controllo della ripolarizzazione ventricolare (congenital LQTS) o causato da alterazioni metaboliche e dall'utilizzo di farmaci (acquired LQTS).

LQTS è caratterizzata dall'insorgenza di episodi sincopali dovuti a tachicardia ventricolare tipo torsione di punta (TdP) e da un elevato rischio di morte cardiaca improvvisa nei pazienti non trattati.³⁹ Eventi sintomatici possono essere innescati da attività fisica e stress emotivi. Numerosi farmaci (inclusi gli agenti anestetici) possono interferire con la ripolarizzazione cardiaca, allungare il tratto QT e, talvolta, provocare una TdP farmaco-indotta e morte improvvisa.

In circa il 12% dei pazienti con LQTS la morte improvvisa è la prima manifestazione della malattia e nel 4% avviene nel primo anno di vita.³⁹ Nella LQTS esiste una bassa penetranza e ciò significa che i portatori dei geni mutati possono non mostrare il fenotipo clinico e possono avere un intervallo QT normale.⁴⁰ Inoltre, circa il 30% dei casi sono dovuti a mutazioni *de novo*, il che implica genitori non affetti e nessuna storia familiare.⁴¹

Particolarmente importante si è rivelato il rapporto fra LQTS e sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS). Uno studio prospettico su 34.000 lattanti ha dimostrato che un prolungamento dell'intervallo QT nella prima settimana di vita costituisce il fattore di rischio più importante per SIDS.⁴²

Studi molecolari, inizialmente su casi aneddotici^{43,44} e recentemente in due serie di 93 e 201 vittime di SIDS,^{45,46} hanno dimostrato che il 10% dei casi di SIDS sono in realtà dovuti a LQTS.

Questi elementi e la bassissima mortalità (<2%) nei pazienti con LQTS trattati in maniera appropriata,^{47,48,49} hanno sollevato la controversa proposta dello screening con ECG neonatale come mezzo per una precoce identificazione e trattamento dei pazienti con LQTS.^{50,51} Poiché, indipendentemente dall'età, la morte improvvisa è spesso la prima manifestazione della LQTS e poiché esiste una vera ed efficace terapia, una diagnosi precoce è di importanza fondamentale. Alcuni paesi europei stanno considerando la possibilità di introdurre uno screening neonatale (dal 15° al 25° giorno di vita) come parte dei loro Servizi Sanitari Nazionali.

In un recente studio prospettico su 30.000 lattanti⁵² è stato valutato il rapporto costo-beneficio di tale screening. Lo studio conclude che l'esecuzione di un ECG neonatale nel primo mese di vita si è rivelato estremamente vantaggioso dal punto di vista economico, ha permesso la precoce identificazione dei lattanti con LQTS ancora asintomatici e ha anche consentito di scoprire inaspettatamente quattro casi di cardiopatie congenite, pericolose per la vita, ancora asintomatiche (tre casi di coartazione dell'aorta e una anomala origine di arteria coronaria sinistra dall'arteria polmonare) che erano sfuggite ad una iniziale visita specialistica.

Una seconda anomalia della conduzione che può essere evidenziata dall'esecuzione di un ECG neonatale è la sindrome di **Wolff-Parkinson-White (WPW)**.

La WPW è una sindrome di preeccitazione ventricolare il cui substrato anatomico consiste in una connessione muscolare diretta fra gli atri e i ventricoli. Poiché le vie accessorie mostrano raramente conduzione decrementale, l'impulso elettrico viene condotto prematuramente ai ventricoli e ciò determina un intervallo PR corto. La conduzione attraverso il nodo AV e la via accessoria porta alla collisione di due fronti di onde elettriche a livello del ventricolo, causando onde delta (δ) e di fusione del complesso QRS che appare di durata prolungata.

La preeccitazione intermittente non è rara nei neonati e nei lattanti. La prevalenza è stata stimata essere dello 0.15-0.3%.⁵³ L'incidenza di morte improvvisa nella WPW durante l'infanzia è stata stimata essere dello 0.5% e l'arresto cardiaco può essere la presentazione iniziale nei bambini con preeccitazione.⁵⁴ Uno studio eseguito su una serie di 90 neonati e lattanti con sindrome di WPW e tachicardia sopraventricolare (TSV) ha riportato morte improvvisa in 2 pazienti con cuore normale durante il follow-up.⁵⁵ Una cardiopatia congenita è più frequente in lattanti e bambini con preeccitazione, con una prevalenza fino al 45% per quei lattanti con un quadro ECG caratterizzato da una via accessoria destra. Di conseguenza, in ogni piccolo paziente con un quadro di preeccitazione all'ECG di superficie, si raccomanda di eseguire un ecocardiogramma completo per escludere anomalie intracardiache.^{41,55}

Le **cardiopatie congenite** con intervallo presintomatico breve fra la nascita e la presentazione si evidenziano con sintomi severi nella prima settimana di vita. Altre invece, che possono presentarsi con segni e sintomi dopo la prima settimana di vita ma entro il primo anno (intervallo presintomatico moderato), possono essere evidenziate prima dell'eventuale deterioramento clinico.⁵⁶

Una valutazione di routine alla ricerca di una malattia cardiaca congenita fra la sesta e l'ottava settimana di vita è raccomandata dalle Linee Guida nazionali di Gran Bretagna e si propone il miglioramento dell'outcome per i bambini con cardiopatie congenite grazie ad una diagnosi precoce in uno stadio ancora presintomatico.⁵⁷

Un recente studio di Wren rivela come oltre il 30% dei neonati e dei lattanti con cardiopatie congenite potenzialmente letali siano dimessi dall'ospedale dopo la nascita senza una

diagnosi.⁵⁸ Occorre sottolineare che nel nostro Sistema Sanitario nazionale i punti nascita sono tenuti ad elaborare una cartella di dimissione dei neonati e che la Pediatria di Libera Scelta prevede sistematici bilanci di salute (2-4 settimane, 2°-3° mese, 5°-6° mese...).

In considerazione dell'evidenza del rapporto esistente fra LQTS e SIDS, il Gruppo di Studio raccomanda di ricercare, durante la raccolta della storia clinica, quei fattori materno-antenatali (fumo, alcool, stato socio-economico, ipossia intrauterina...) e fetali (età, razza, sonno prono, fumo passivo...) ritenuti di rischio per la morte improvvisa del lattante. Sottolinea l'importanza di esaminare il foglio di dimissione alla nascita nonché l'estratto dei bilanci di salute del PLS.

Raccomanda inoltre, stante la possibilità di evidenziare la presenza di un disturbo della conduzione (tipo LQTS o WPW), la richiesta di un ECG nel neonato e nel lattante fino a 6 mesi di età. **(B)**

Radiografia del torace

Tutti gli studi realizzati in età pediatrica indicano chiaramente che la radiografia del torace non rivela che ben poche alterazioni che non siano suggerite dalla raccolta dell'anamnesi e dall'esame clinico e concludono che la sua richiesta sistematica non è giustificata nel bambino e può essere abbandonata,^{3,59,60,61} anche e soprattutto in considerazione del danno biologico da radiazioni ionizzanti.

- Il Gruppo di Studio ritiene che la richiesta routinaria preoperatoria di radiografia del torace non sia giustificata e debba essere abbandonata. **(B)**
- Una radiografia del torace è indicata in caso di pazienti con anamnesi positiva per displasia bronco polmonare (BPD), gravemente asmatici, affetti da malattia neuromuscolare e ogniqualvolta l'esame obiettivo e la storia clinica suggeriscano la necessità di un approfondimento. **(B)**

Conclusioni

- Nel bambino la prescrizione sistematica di esami complementari deve essere abbandonata e sostituita da una prescrizione selettiva e ragionata, basata sulla raccolta dei dati anamnestici e sull'esame clinico effettuato in occasione della visita.
- Come per ogni procedura clinica, l'utilità del ricorso a esami di laboratorio preoperatori dovrebbe essere documentata con studi clinici controllati e ben organizzati in cui gruppi sufficientemente numerosi e prognosticamente omogenei di pazienti siano stati randomizzati e i cui dati, raccolti con completezza e accuratezza e sottoposti ad appropriata elaborazione statistica, forniscano indicazioni conclusive in quanto rilevanti e significative. Utilizzando tale impostazione, è stato applicato alle Raccomandazioni prodotte il grading riportato in Allegato 2.
- La bibliografia disponibile consente di formulare unicamente raccomandazioni di livello B e C, basate su studi con livelli di prova III, IV, V e VI.

RACCOMANDAZIONI

- Prima di qualsiasi atto diagnostico o terapeutico per cui sia necessario ricorrere ad anestesia (Generale, Loco-regionale) o sedazione eseguita dall'anestesista, è indispensabile la valutazione anestesiologicala (**B**).
- La valutazione anestesiologicala è intesa a classificare lo stato fisico del paziente (ASA), identificare i fattori di rischio generici o specifici, indicare il tipo di premedicazione da effettuare e la tecnica di anestesia più appropriata da seguire, prevedere presidi, provvedimenti, trattamenti farmacologici appropriati al singolo caso, richiedere gli esami di laboratorio e strumentali che la storia clinica e/o l'esame obiettivo suggeriscono, esprimere il giudizio di operabilità.
- Tale valutazione si basa sulla raccolta dell'anamnesi familiare, fisiologica e patologica remota e recente e sull'esecuzione di un accurato esame obiettivo eseguiti seguendo una procedura quanto più possibile standardizzata, così da garantire la completezza dell'indagine, suggerire la necessità di eventuali approfondimenti e consentire uniformità di giudizio clinico.

RACCOMANDAZIONI

- Azotemia, glicemia, creatininemia, transaminasi, test della coagulazione, elettroliti, emocromo, ematocrito, ECG, radiografia del torace sono da richiedere in maniera selettiva, in base ad una accurata valutazione anamnestica e clinica. **(C)**
- In particolare:
 - Si raccomanda di eseguire emogruppo ed emocromo in caso di intervento potenzialmente emorragico. **(B)**
 - Si raccomanda la raccolta dell'anamnesi del paziente e dei suoi parenti attraverso l'utilizzo di questionari strutturati, nonché l'accurato esame fisico al fine di depistare eventuali disordini della coagulazione prima di ogni intervento chirurgico o procedura invasiva. **(B)**
 - Si raccomanda di richiedere test di coagulazione in tutti gli interventi potenzialmente emorragici e in caso di sospetto anamnestico di coagulopatia. **(C)**
 - Si raccomanda l'esecuzione del test di gravidanza in tutte le pazienti in età fertile. **(C)**
 - Si raccomanda l'esecuzione di ECG e visita cardiologica in presenza di soffio cardiaco di dubbia interpretazione, sospetto di cardiopatia congenita, episodi di Apnea Ostruttiva nel Sonno (OSA), scoliosi grave, Displasia Bronco Polmonare (BPD) e malattia neuromuscolare. **(B)**
 - Si raccomanda l'esecuzione di ECG nei neonati e lattanti fino a 6 mesi di età al fine di depistare alterazioni congenite della conduzione. **(B)**
 - La radiografia del torace è indicata in caso di pazienti con anamnesi positiva per displasia bronco polmonare (BPD), gravemente asmatici, affetti da malattia neuromuscolare e quando l'esame obiettivo e la storia clinica suggeriscano la necessità di un approfondimento. **(B)**

Ringraziamenti

Si ringraziano per il contributo:

Arturo MAPELLI ¹

Dario Salvo ²

Andrea Sarti ³

Pietro Tuo ⁴

¹ già Responsabile UC Anestesia e Rianimazione 2 e Presidente Comitato di Bioetica, Fondazione IRCCS Policlinico S.Matteo, Pavia

² Responsabile Terapia Intensiva Istituto Clinico Humanitas, Centro Catanese di Oncologia, Catania

³ Direttore UC Anestesia e Rianimazione, Ospedale Santa Maria Nuova, Firenze

⁴ Direttore UOC Anestesia e Rianimazione, Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica, IRCCS "G.Gaslini", Genova

Bibliografia

- 1 Gruppo di Studio per la sicurezza in Anestesia e Terapia Intensiva. Raccomandazioni per la valutazione anestesiológica in previsione di procedure diagnostico-terapeutiche in elezione, 2000 www.siaarti.it
- 2 Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica Italiana (SARNePI). Linee guida "La valutazione pre-operatoria del bambino", 2000 www.sarnepi.it
- 3 Practice Advisory for preanesthesia evaluation: a report by the American Society of Anesthesiologists. Task Force on Preanesthesia Evaluation. Approved by the House of Delegates on October 17,2001; Anesthesiology 2002;96:485-96. Last amended on October 15,2003
- 4 Mangia G, Presutti P, Antonucci A et al. Diagnostic accuracy of anesthesiology evaluation timing: the "One-Stop Anesthesia" in pediatric day surgery. Paediatr Anaesth 2009;19:764-9.
- 5 Tagge EP, Hebra A, Overdyk F et al. "One-Stop surgery": evolving approach to pediatric outpatient surgery. J Pediatr Surg 1999;34:129-32
- 6 Astuto M, Disma N, Sentina P et al. One-stop surgery in pediatric surgery. Aspects of anesthesia. Minerva Anesthesiol 2003;69:137-44
- 7 American Academy of Pediatrics. Evaluation and Preparation of Pediatrics Patients Undergoing Anesthesia: Section on Anesthesiology Bridges Committee. Pediatrics 1996; 98:502-8 www.aap.org/policy
- 8 Hackmann T, Steward DJ, Sheps SB. Anemia in pediatric day-surgery patients: prevalence and detection. Anesthesiology 1991;75:27-31
- 9 Roy WL, Lerman J, McIntyre BG. Is preoperative haemoglobin testing justified in children undergoing minor elective surgery? Can J Anaesth 1991;38:700-3
- 10 Hackmann T, Steward DJ. What is the value of preoperative hemoglobin determination in pediatric outpatients? Anesthesiology 1989;71:A1168
- 11 Olson RP, Stone A, Lubarsky D. The prevalence and significance of low preoperative hemoglobin in ASA I or II outpatient surgery candidates. Anesth Analg 2005;101(5):1337-40
- 12 Fisher QA. "Clear for surgery": current attitudes and practices in pediatricians. Clin Pediatr (Phila) 1991;Jan,30(1):35-41
- 13 Maxwell LG, Deshpande JK, Wetzel RC. Preoperative evaluation of children. Pediatr Clin North Am 1994 Feb;41(1):93-110
- 14 American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Clinical Indicators Compendium: Tonsillectomy, 1999 <http://www.entnet.org>
- 15 Chee YL, Crawford JC, Watson HG et al. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2008;140:496-504

- 16 Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf und Halschirurgie. Adenoide Vegetationen und Chronische Tonsillitis. AWMF-Leitlinien-Register 2001;Nr.017/024
- 17 Strauss J, Becke K, Schmidt J et al. Auf die Anamnese kommt es an. Deutsches Ärzteblatt 2006;103 B1670
- 18 Chee YL, Greaves M. Role of coagulation testing in predicting bleeding risk. Hematol J 2003;4:373-78
- 19 Scheckenbach K, Bier H, Hoffmann TK et al. Risk of hemorrhage after adenoidectomy and tonsillectomy. Value of preoperative determination of partial thromboplastin time, prothrombin time and platelet count. HNO 2008;56:312-20
- 20 Kitchens CS. To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? J Thromb Haemost 2005;3:2607-11
- 21 Lillicrap D, Nair SC, Srivastava A et al. Laboratory issues in bleeding disorders. Haemophilia 2006;12:S68-S75
- 22 Watson HG, Greaves M. Can we predict bleeding? Semin Thromb Hemost 2008;34:97-103
- 23 De Saint Blanquat L, Simon L, Laplace C et al. Preoperative coagulation test in former preterm infants undergoing spinal anaesthesia. Paediatr Anaesth 2002;12:304-7
- 24 Eberl W, Wendt I, Schroeder HG. Präoperatives Screening auf Gerinnungsstörungen vor Adenotomie und Tonsillectomie. Klin Padiatr 2005;217:20-4
- 25 Watson-Williams EJ. Hematologic and hemostatic considerations before surgery. Med Clin North Am 1979;63:1165-89
- 26 Baujard C, Gouyet L, Murat I. Diagnosis and anaesthesia management of haemophilia during the neonatal period. Paediatr Anaesth 1998;8:245-7
- 27 Bidlingmaier C, Sax F, Treutwein J et al. The PTT is not enough – preoperative coagulation screening in children. Thromb Haemost 2007;5:P-S-221
- 28 Kang J, Brodsky L, Danziger et al. Coagulation profile as a predictor for post-tonsillectomy and adenoidectomy (T+A) hemorrhage. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1994;28:157-65
- 29 Nowlin JH. Coagulation studies prior to tonsillectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:684-6
- 30 Sandoval C, Garcia C, Visintainer P et al. The usefulness of preoperative screening for bleeding disorders. Clin Pediatr 2003;42:247-50
- 31 Cosmi B, Alatri A, Cattaneo M et al. Assessment of the risk of bleeding in patients undergoing surgery or invasive procedures: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). Thromb Res 2009;e6-e12
- 32 Maxwell LG. Age associated issues in preoperative evaluation, testing, and planning: pediatrics. Anesthesiology Clin N Am 2004;22:27-43
- 33 Goldberg AL, O'Konski M. Utility of routine electrocardiogram before surgery and on general hospital admission. Critical review and new guidelines. Am Intern Med 1986; 105:552-7
- 34 Callaghan LC, Edwards ND, Reilly CS. Utilisation of the pre-operative ECG. Anaesthesia 1995;50:488-90
- 35 Persson S, Bake B. Routine preoperative ECG of younger patients is not justified. Lakartidningen 1992;89:1991-2
- 36 von Walter J, Kroiss K, Hopner P et al. Preoperative ECG in routine preoperative assessment of children. Anaesthesist 1998;47(5):373-8
- 37 National Institute for Clinical Excellence. Preoperative Tests: The use of routine preoperative tests for elective surgery. 2003;CG003.
www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Preop_Fullguide-line.pdf
- 38 Fisher QA, Feldman MA, Wilson MD. Pediatric responsibilities for preoperative evaluation. J Pediatr 1994 Nov;125(5 Pt 1):675-85
- 39 Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The long QT syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. 3rd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000:597-615
- 40 Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long QT syndrome. Clinical impact. Circulation 1999;99:529-33

- 41 Schwartz PJ, Garson AJ, Paul T et al. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002;1329-44
- 42 Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1709-14
- 43 Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R et al. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet* 2001;368:1342-3
- 44 Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long QT syndrome. *N Engl J Med* 2000;343:262-7
- 45 Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res* 2005;67:388–96
- 46 Crotti L, Arnestad M, Insolia R et al. The role of long QT syndrome in sudden infant death syndrome. *Eur Heart J* 2005;26(Abtract Suppl.):127
- 47 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Effectiveness and limitations of β -blocker therapy in congenital long QT syndrome. *Circulation* 2000;101:616–23
- 48 Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with betablockers. *JAMA* 2004;292:1341-4
- 49 Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long QT syndrome. *Circulation* 2004;109:1826-33
- 50 Lucey JF. Comments on a sudden infant death article in another journal. *Pediatrics* 1999;103:812
- 51 Schwartz PJ, Stramba-Badiale M. Prolonged repolarization and sudden infant death syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside*. IV ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004;711–19
- 52 Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C et al. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *Eur Heart J* 2006;27,1824-32
- 53 Sorbo MD, Buja GF, Morelli M et al. The prevalence of the Wolff-Parkinson-White syndrome in a population of 116542 young males. *G Ital Cardiol* 1995;25:681-7
- 54 Paul T, Guccione P, Garson A. Relation of syncope in young patients with Wolff-Parkinson-White syndrome to rapid ventricular response during atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1990;65:318-21
- 55 Deal BJ, Keane JF, Gillette PC et al. Wolff-Parkinson-White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: management and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:130-5
- 56 Knowles R, Griesch I, Dexateux C et al. Newborn screening for congenital heart defects: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment* 2005; Vol 9,N 44
- 57 Hall DMB, ed. *Health for all children. Report of the joint working party on child health surveillance*. Oxford: Oxford University Press, 1996
- 58 Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Arch Dis Child* 2008;93:F33-F35
- 59 Wood Ra, Hockelman RA. Value of the chest X-ray as a screening test for elective surgery in children. *Pediatrics* 1981;67:477-82
- 60 Farnsworth PB, Steiner E, Klein RM et al. The value of routine preoperative chest roentgenograms in infants and children. *JAMA* 1980;244:582-3
- 61 Hwan Joo, Wong J, Viren Naik et al. The value of screening preoperative chest x-rays: a systematic review. *Can J Anesth* 2006; 52:568-74

Allegato 1

Classificazione ASA

ASA I	Paziente senza alterazioni organiche, fisiologiche, biochimiche o psichiatriche
ASA II	Malattia sistemica modesta
ASA III	Grave malattia o disturbo sistemico
ASA IV	Grave alterazione sistemica con pericolo di vita
ASA V	Paziente moribondo che ha scarse possibilità di sopravvivere
E	Intervento chirurgico non dilazionabile e che non consente una completa valutazione del paziente: la lettera E viene aggiunta alla corrispettiva classe ASA

ALLEGATO 2

GRADING DELLE RACCOMANDAZIONI Schema CeVEAS

LIVELLI DI PROVA

I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppi controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

CONDIZIONI CLINICHE DI INTERESSE ANESTESIOLOGICO

Allergia

Nella maggior parte dei paesi industrializzati, le reazioni di ipersensibilità immediata ad anestetici, farmaci e sostanze utilizzati nel periodo perioperatorio vengono riportate con sempre maggior frequenza. I miorilassanti e il lattice costituiscono le due principali cause responsabili degli eventi allergici intraoperatori.^{1,2} Nella maggior parte dei casi le reazioni sono di origine immunologica (reazioni mediate dalle IgE, reazioni di anafilassi) oppure correlate alla stimolazione diretta del rilascio di istamina (reazioni di tipo anafilattoide).^{3,4}

Storia allergica, rischio di anafilassi e pianificazione preoperatoria

L'anamnesi può rivelare una storia di atopia, di allergia a farmaci, al lattice e ai frutti tropicali.

Atopia

L'atopia è una predisposizione ereditaria nella quale il paziente sintetizza anticorpi IgE a svariati allergeni: pollini, polvere, peli di animali e alimenti. Clinicamente si presenta con asma, rinite allergica, congiuntivite, febbre ed eczema.⁵

In passato l'atopia è stata considerata fattore di rischio per una sensibilizzazione ai miorilassanti poiché, in un primo studio su soggetti che avevano presentato un quadro di shock anafilattico durante anestesia, era stato evidenziato un elevato numero di pazienti atopici. Anche se questi dati furono in seguito smentiti, è comunque dimostrato che i basofili dei pazienti atopici rilasciano più facilmente istamina.⁶ L'atopia potrebbe essere perciò un fattore di rischio quando agenti anestetici o farmaci che inducono rilascio di istamina, quali atracurio, mivacurio o gelatine, vengono iniettate rapidamente.

Allergia a farmaci

Un episodio grave, caratterizzato da collasso cardio-circolatorio, broncospasmo, edema, verificatosi in occasione di una precedente anestesia e rimasto inspiegato, potrebbe essere interpretato come una reazione allergica. Per questo motivo, ancora una volta, si raccomanda che la raccolta della storia del paziente sia la più accurata e dettagliata possibile e che, ove si fosse verificata la reazione precedentemente descritta, vengano avviate indagini allergologiche. L'allergia agli anestetici locali è abbastanza eccezionale. In una serie di 208 pazienti che avevano avuto una sospetta reazione agli anestetici locali, il meccanismo IgE mediato fu dimostrato solo in quattro casi. Negli altri pazienti le cause erano state fenomeni vaso-vagali, possibili reazioni agli additivi, episodi di panico, iniezione intravascolare di adrenalina.⁷

Un'allergia conosciuta ai miorilassanti è fattore di rischio per un nuovo episodio di shock nel caso sia somministrato qualsiasi curaro, anche diverso da quello responsabile del primo episodio. Data l'elevata incidenza di reazioni crociate, si raccomanda quindi di non somministrare, a ogni paziente allergico a questa classe di farmaci, alcun miorilassante che non sia stato prima testato. **(B)**

Allergia al lattice

Per i pazienti accertati o potenziali portatori di allergia al lattice, si raccomanda la costruzione di un percorso che includa l'identificazione dei pazienti a rischio, la conferma diagnostica attraverso test allergologici, l'informazione riguardo ai pericoli legati a questo tipo di allergia e la scelta di un protocollo perioperatorio il più possibile scevro da rischi.^{8,9} **(B)**

Per un paziente allergico al lattice il rischio legato a un evento operatorio è dovuto alla presenza di tale sostanza in numerosi presidi e strumenti utilizzati soprattutto in sala operatoria, i guanti innanzitutto.

L'obiettivo principale consiste nell'evitare che il paziente a rischio o allergico al lattice, venga a contatto con la sostanza.

La prevenzione di tale contatto costituisce l'elemento cardine su cui ruota la preparazione perioperatoria, al fine di evitare che i pazienti affetti da questa allergia sviluppino una anafilassi in occasione di interventi chirurgici e di impedire che la ripetuta esposizione al lattice possa sensibilizzare a tale sostanza i pazienti a rischio o possa favorire lo sviluppo di un'allergia sintomatica in un soggetto già sensibilizzato. Pertanto, l'identificazione preoperatoria dei pazienti a

rischio costituisce il primo elemento fondamentale della prevenzione nei confronti di tale allergia.^{10,11,12,13,14}

Strategia anestesiológica per il paziente allergico

E' importante che siano identificati i pazienti che rientrano nei gruppi a rischio

L'allergia al latte, la cui diffusione è relativamente ridotta nella totalità della popolazione pediatrica (0.8% - 6.7%), è molto frequente nei gruppi a rischio descritti nella tabella 1. I presupposti comuni ai gruppi a rischio sono la condizione di atopia, la fascia di età precoce al momento del contatto con il latte (pericoloso soprattutto entro il primo anno di vita) e la frequente e prolungata esposizione a tale sostanza.^{8,15} **(C)**

Tabella 1. Gruppi di pazienti a rischio di sviluppare allergia al latte e relativa incidenza

Gruppi	Incidenza %
Portatori di spina bifida ^{16,17}	18-72
Portatori di malformazioni del tratto uro-genitale ¹⁸	17-71
Soggetti sottoposti a numerosi interventi al tratto gastroenterico ^{19,20}	17-20
Soggetti sottoposti a numerosi interventi neurochirurgici, soprattutto alle meningi o ventricolo-peritoneali ²¹	36
Pazienti sottoposti a un numero di interventi chirurgici superiore a 5, soprattutto se effettuati in età neonatale o comunque prima dell'anno di vita ²²	55
Soggetti atopici ¹⁰	9-36
Pazienti tetraplegici	*
Soggetti con pregresse reazioni anafilattiche di eziologia non accertata	*
Pazienti con allergia a frutta e verdura soprattutto tropicale ²³	35-55
Operatori sanitari ²⁴	6.3-15.8
Lavoratori dell'industria della gomma ²⁵	10-11

* Numerosi case reports senza definizione oggettiva di una percentuale rispetto alla popolazione generale

Test diagnostici

Una preventiva valutazione allergologica preanestesiológica (con test cutanei + IgE specifiche), allo scopo di evidenziare nel paziente l'eventuale presenza di anticorpi diretti contro i farmaci d'anestesia o il latte, deve essere eseguita nelle seguenti categorie di pazienti:²⁶ **(C)**

- Pazienti con documentata allergia ad un farmaco anestetico o al latte
- Pazienti con storia di reazione non spiegata durante una precedente anestesia generale (ipotensione grave, broncospasmo, edema)
- Pazienti che dichiarano una allergia agli anestetici locali
- Pazienti che appartengono a un gruppo ad alto rischio per allergia al latte

Questi soggetti, ritenuti anamnesticamente a rischio, devono essere sottoposti alle seguenti indagini allergologiche mirate, da eseguirsi in ambiente ambulatoriale o di ricovero protetti.^{27,28}

- Skin prick test (SPT)
La sensibilità per il latte è del 70-100%, la specificità del 74%-100%. Per i miorilassanti la sensibilità è superiore al 95%, mentre la specificità è ancora motivo di discussione. I test cutanei rimangono il gold standard per la dimostrazione delle reazioni IgE mediate e va sottolineato che devono essere eseguiti preferibilmente dopo 6 settimane da un evento allergico acuto per evitare che la eventuale deplezione dei mastociti, avvenuta in occasione di un precedente episodio anafilattico, condizioni falsi negativi.
- Test in vitro (radioallergosorbent test – RAST)

I test in vitro dosano la presenza di IgE specifiche e la loro indicazione è attualmente ristretta alla diagnosi di anafilassi ai curari, al tiopentone e al lattice. I RAST test per i miiorilassanti sono utilizzati per confermare la diagnosi di allergia nei pazienti che hanno avuto una reazione allergica a tale classe di farmaci o per identificare il farmaco sospetto nei pazienti che non possono eseguire SPT. Per il lattice, il test in vitro ha una sensibilità e una specificità inferiore rispetto a SPT, rispettivamente del 53-97% e del 33-87%. IgE specifiche negative pertanto non escludono in assoluto una sensibilizzazione al lattice. Nonostante ciò, tale esame, per l'assenza del rischio di anafilassi e per la semplicità di esecuzione rappresenta uno dei test più utilizzati per lo screening dei pazienti a rischio. Alcuni studi riportano che i livelli sierici di IgE sono ben correlati con il numero degli interventi chirurgici. Il paziente è considerato sensibilizzato se le concentrazioni anticorpali di IgE sono > 0.35 kU/L.^{8,29}

La diagnosi più corretta di conferma per allergia al lattice deve basarsi su entrambi i test piuttosto che su uno solo. **(C)**

Nel caso di anamnesi fortemente indicativa per allergia al lattice, ma in presenza di risultati dubbi forniti dai test, è possibile utilizzare il:

- **Glove test.**

Viene eseguito facendo indossare per un tempo di 30 minuti, sulla cute bagnata delle mani del paziente, da un lato un guanto di lattice e dall'altro un secondo guanto privo di lattice come controllo; trascorso il tempo prefissato si valuta la eventuale comparsa di reazione immediata come orticaria e/o edema.³⁰

Profilassi preoperatoria

L'utilizzo di una premedicazione farmacologica è tuttora controverso. In letteratura sono presenti da tempo studi che consigliano una profilassi preoperatoria con difenidramina, cimetidina e metilprednisolone.^{8,31} Successivamente si è osservato che la profilassi farmacologica può soltanto attenuare una precoce risposta immunologica, lasciando l'evento anafilattico come prima evidenza clinica di un problema allergico.²⁹ Più di recente è stato segnalato che tale profilassi non sempre previene l'anafilassi.³² Secondo l'opinione attualmente più condivisa il percorso latex-safe offre la maggiore garanzia di evitare un evento allergico, mentre la profilassi farmacologica può essere utilizzata se associata al percorso latex-safe, anche se non esiste nessun dato, scientificamente provato, che dimostri che la premedicazione farmacologica possa prevenire eventuali reazioni anafilattiche.³³

Percorso latex-safe

Il percorso latex-safe è un obiettivo obbligato da dedicare ai pazienti allergici sintomatici, allergici sensibilizzati, o ai soggetti a rischio per questa allergia e rappresenta la garanzia maggiore per evitare che un individuo venga a contatto con tale sostanza. Si parla di prevenzione primaria quando questo percorso è applicato ai soggetti non ancora allergici ma soltanto a rischio per tale allergia, mentre si definisce secondaria la prevenzione effettuata ai pazienti nei quali tale allergia è già documentata.^{8,10,34} Inoltre, è bene sottolineare che il termine latex-safe è più appropriato da utilizzare per definire il percorso perioperatorio a cui deve essere sottoposto il paziente con allergia al lattice, percorso nel quale la presenza di lattice può essere anche possibile ma in misura talmente limitata da non avere ripercussioni di possibili allergizzazioni; il termine latex-free, al contrario, definisce un presidio nel quale la casa produttrice certifica l'assoluta assenza di lattice.³³

Intervento d'urgenza in un paziente con precedente reazione anafilattica durante anestesia

In caso di chirurgia d'urgenza in un paziente allergico la tecnica anestesiológica dipende dalla storia allergica del paziente e può essere così sintetizzata:^{5,35} **(B)**

- In un paziente che ha avuto una reazione grave, non spiegata e caratterizzata da ipotensione-collasso cardiocircolatorio, broncospasmo ed edema durante una precedente anestesia generale, si raccomanda l'esecuzione dell'intervento in ambiente latex-safe, utilizzando una tecnica di anestesia loco regionale o una anestesia generale senza uso di farmaci miiorilassanti

- In un paziente con sospetta allergia a un anestetico locale è raccomandata l'esecuzione dell'intervento in anestesia generale
- In un paziente con allergia nota a un miorelaxante va evitato qualsiasi farmaco appartenente a questa classe
- Nei pazienti allergici al lattice l'intervento va eseguito in ambiente latex-safe

Bibliografia

1. Murat I. Anaphylactic reactions during paediatric anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 1993;3:339-43
2. Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F et al. Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center. *Allergy* 2005;60(6):828-34
3. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6
4. Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Widmer S et al. Prospective study of risk factors in natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:668-77
5. Bouaziz H, Laxenaire MC. Anaesthesia for the allergic patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 1998;11:339-44
6. Guldagen H, Sondergaard I. Histamine release from basophil leukocytes in asthma patients after provocation with various neuromuscular blocking drugs and intravenous anesthetic agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:728-9
7. Fisher MM, Bowey CJ. Alleged allergy to local anesthetics. *Anaesth Intens Care* 1997;25:611-4
8. De Queiroz M, Combet S, Bérard J et al. Latex allergy in children: modalities and prevention. *Paediatr Anaesth* 2009;19(4):313-9
9. Holzman RS, Brown RH, Hamid RM et al. Task Force on Latex Sensitivity. Natural Rubber Latex Allergy: Considerations for Anesthesiologists. American Society of Anesthesiologists 2005
10. Murat I. Latex allergy: where are we? *Paediatr Anaesth* 2000;10(6):577-9
11. Gentili A, Ricci G, Di Lorenzo F et al. Latex allergy in pediatric age: an interdisciplinary perioperative management and case reports. *Minerva Anesthesiol* 2001;67(1-2):29-40
12. Konrad C, Fieber T, Gerber H et al. The prevalence of latex sensitivity among anesthesiology staff. *Anesth Analg* 1997;84:629-33
13. Mazon A, Nieto A, Estornell F et al. Factors that influence the presence of symptoms caused by latex allergy in children with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:600-4
14. Brehler R, Theissen U, Mohr C et al. "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy* 1997;52:404-10
15. Degenhardt P, Golla S, Wahn F et al. Latex allergy in pediatric surgery is dependent on repeated operations in the first year of life. *J Pediatr Surg* 2001;36:1535-9
16. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E et al. Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida and latex sensitization. *Clin Exp Allergy* 1999;29:681-6
17. Cremer R, Kleine-Diepenbruck U, Hoppe A et al. Latex allergy in spina bifida patients-prevention by primary prophylaxis. *Allergy* 1998;53:709-11
18. Ricci G, Gentili A, Di Lorenzo F et al. Latex allergy in subjects who had undergone multiple surgical procedures for bladder exstrophy: relationship with clinical intervention and atopic diseases. *BJU International* 1999;83:1058-62
19. Gentili A, Ricci G, Di Lorenzo FP et al. Latex allergy in children with oesophageal atresia. *Paediatr Anaesth* 2003;13(8):668-75
20. Cremer R, Lorbacher M, Hering F et al. Natural rubber latex sensitisation and allergy in patients with spina bifida, urogenital disorders and oesophageal atresia compared with a normal paediatric population. *Eur J Pediatr Surg* 2007;17(3):194-8
21. Nieto A, Estornell F, Mazon A et al. Allergy to latex in spina bifida: a multivariate study of associated factors in 100 consecutive patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(2):501-7

22. Porri F, Pradal M, Lemiere C et al. Association between latex sensitization and repeated latex exposure in children. *Anesthesiology* 1997;86:599-602
23. Makinen-Kiljunen S. Banana allergy in patients with immediate-type hypersensitivity to natural rubber latex characterization of cross-reacting antibodies and allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:990-6.
24. Lieberman P. Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2):S64-S69.
25. Alenius H, Turjanmaa K, Palosuo T. Natural rubber latex allergy. *Occup Environ Med* 2002;59:419-24.
26. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A et al. Working Group for the SFAR; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(2):91-101.
27. Hamburger RN. Diagnosis of latex allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:296-9
28. Mazon A, Nieto A, Estornell F et al. Factors that influence the presence of symptoms caused by latex allergy in children with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:600-4
29. Hepner DL, Castells MC. Latex allergy: an update. *Anesth Analg* 2003;96(4):1219-29
30. Ewan PW, Dugué P, Mirakian R et al. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2010;40(1):15-31
31. Black AE. Medical assessment of the paediatric patient. *Br J Anaesth* 1999;83:3-15
32. Setlock MA, Cotter TP, Rosner D. Latex allergy: failure of prophylaxis to prevent severe reaction. *Anesth Analg* 1993;76(3):650-2
33. Holzman RS. Clinical management of latex-allergic children. *Anesth Analg* 1997;85(3):529-33
34. Taylor JS, Erkek E. Latex allergy: diagnosis and management. *Dermatol Ther* 2004;17(4):289-301
35. Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:655-70

Asma e iperreattività bronchiale

Un processo infiammatorio delle vie aeree è elemento distintivo dell'asma. Le vie aeree infiammate diventano iperreattive agli stimoli irritanti. Nei pazienti asmatici, numerose procedure utilizzate routinariamente durante l'anestesia, quali la laringoscopia e l'intubazione tracheale, diventano stimoli intensi in grado di indurre broncospasmo. Un episodio intraoperatorio di broncospasmo costituisce un evento avverso grave, in grado di rendere difficile, se non impossibile, la ventilazione e che può condizionare ipercapnia, acidosi, ipossia e, raramente, collasso cardiovascolare e morte.

Una ottimizzazione preoperatoria accurata del trattamento medico del paziente è in grado di prevenire o limitare ogni complicazione dell'asma.

Qualunque tipo di chirurgia elettiva dovrebbe essere rinviata in bambini che presentano sibili evidenti o che hanno avuto un recente attacco acuto di asma.^{1,2} **(C)** Dopo un attacco di asma, in adulti e bambini, si evidenzia infatti una diminuzione del picco di flusso espiratorio e del Volume Espiratorio Massimo in 1 sec (FEV₁) fino a 6 settimane dopo, mentre le vie aeree sono più predisposte al broncospasmo.¹ Quindi, una riacutizzazione recente di asma che abbia richiesto un ricovero ospedaliero o una terapia di emergenza entro 6 settimane dall'intervento chirurgico, preclude la chirurgia elettiva.²

Valutazione preoperatoria

Diagnosi

L'asma nel bambino è notoriamente difficile da diagnosticare con sicurezza ("...non esiste alcun test ematico diagnostico, né indagine radiografica o istopatologia di conferma").³

Caratterizzato da episodi di variabile e intermittente ostruzione delle vie aeree, si manifesta nei bambini con tachipnea, uso dei muscoli respiratori accessori, presenza di sibili e tosse. I bambini più grandi possono lamentare respiro corto, affanno o discomfort. La diagnosi differenziale va posta più spesso con le ostruzioni fisse, con le malattie a carattere suppurativo polmonare (fibrosi cistica, discinesia ciliare, fenomeni postinfettivi...), con le bronchiti postvirali, con la tracheo- e bronco-malacia. E' evidente che in queste circostanze l'asma può essere sovra diagnosticato.^{4,5}

Valutazione

Nei bambini asmatici è importante stabilire quanto grave sia la malattia e in che misura essa sia al momento ben controllata. I due aspetti sono strettamente legati. Un asma di media gravità ma scarsamente controllato può apparire severo in termini di sintomi frequenti e persistenti. Al contrario, un asma severo può sembrare ben controllato ma richiedere alte dosi di corticosteroidi per inalazione per mantenerne il controllo. Un asma mal controllato si definisce per vari aspetti, quali la frequenza dei sintomi, l'utilizzo di farmaci sintomatici, i frequenti ricoveri in emergenza, l'uso di corticosteroidi per via orale. Sia la British Thoracic Society³ che il National Heart, Lung and Blood Institute⁶ definiscono la gravità dell'asma con una scala a cinque livelli in funzione dell'entità del trattamento richiesto per controllarne i sintomi (Tabella 1).

Un asma difficile è definito come un asma mal controllato nonostante una apparente assunzione di elevate dosi di steroidi per via inalatoria ($\geq 800 \mu\text{g}/\text{die}$ di beclometasone dipropionato-BDP-, o appartenente ai livelli 4 e 5). Anche se alcuni bambini hanno un asma poco responsivo agli steroidi, le ragioni più frequenti di un "asma difficile" sono la bassa disponibilità al trattamento, una inadeguata capacità tecnica con l'inalatore o una non corretta diagnosi di asma.⁷

Infine, un piccolo gruppo di bambini ha un asma grave che mette a rischio la loro vita. Questi bimbi possono avere un asma mal controllato o un asma "fragile" con esordio improvviso di attacchi asmatici asfissianti o che simulano una reazione di tipo anafilattico. Una storia di gravi e minacciose esacerbazioni recenti, soprattutto se hanno richiesto ricovero in Terapia Intensiva, è indicativa di un bambino con asma particolarmente vulnerabile nel quale un improvviso attacco asmatico asfissiante può essere precipitato da farmaci quali gli analgesici non steroidei o i vapori anestetici.⁸

Tabella 1. Farmaci per il trattamento dell'asma cronico nei bambini da 5 a 12 anni³

Livelli	Steroidi	Terapia aggiuntiva
1	Nessuno	β 2 agonisti (es.: salbutamolo 100-200 μ g al bisogno)
2	Fino a 400 μ g/die BDP	LABA (es.: salmeterolo 50 μ g 2 volte/die (\geq 4 anni), formoterolo 12 μ g 2 volte/die (\geq 6 anni))
3	Fino a 400 μ g/die BDP	LTRA (es.: montelukast 4 mg/die (2-5 anni), 5 mg (6-14 anni))
4	Fino a 800 μ g/die BDP	LABA/LTRA/aminofillina
5	Alte dosi BPD (\geq 800 μ g/die) più steroidi per via orale	Terapia addizionale al fine di abbassare la dose di steroidi. La dose di steroidi orali più bassa per controllare i sintomi

BPD: beclometasone dipropionato; LABA: long-acting β 2-agonist; LTRA: leukotriene-receptor antagonist

Imaging

Le indagini con imaging non sono diagnostiche ma possono solo supportare la diagnosi clinica.⁶ La maggior parte delle indagini possiede un valore predittivo positivo ragionevole ma uno scarso valore predittivo negativo.

Una radiografia del torace è raramente utile in un asma di media gravità ma può esserlo nei casi più severi per escludere una infezione acuta, la presenza di bolle, un quadro di iperinflazione o quando, in corso di un aggravamento acuto, si sospetti la presenza di un pneumotorace.² In maniera simile, una tomografia computerizzata (CT scan) può dimostrare broncomalacia o, nell'asma cronico, una dilatazione delle pareti bronchiali.^{9,10} **(C)**

Test di funzionalità polmonare

Nei bambini in grado di cooperare, generalmente con più di 7 anni di età, i test di funzionalità respiratoria sono in grado di determinare il grado di reversibilità delle resistenze respiratorie e di misurare l'entità del miglioramento dopo trattamento.² In particolare, la misurazione del FEV₁ è in grado di evidenziare una ostruzione delle vie aeree o una iperreattività. Variazioni diurne del FEV₁ possono indicare uno scarso controllo della malattia. In generale, i test sono comunque di limitato utilizzo nella valutazione preoperatoria dell'asma nel bambino.¹¹

Trattamento preoperatorio

I bambini che assumono farmaci per l'asma solo al bisogno devono iniziare ad assumere routinariamente i β ₂-agonisti per via inalatoria o i farmaci per via orale a partire da 3-5 giorni prima dell'intervento, così come vengono prescritti durante un episodio di riacutizzazione.¹² **(B)**

Si raccomanda di iniziare il trattamento preoperatorio prima dell'intervento **(B)** poiché gli effetti benefici sulla reattività delle vie aeree si verificano solo dopo un periodo relativamente lungo (onset dopo 6-8 ore, effetto massimo dopo 12-36 ore).

Ai bambini asmatici in trattamento si raccomanda di somministrare la terapia abituale. Scalfaro et al¹³ hanno inoltre dimostrato (così come avviene nei bambini con URI recente¹⁴) che la somministrazione di una dose di β ₂-agonisti (ad esempio, salbutamolo) prima dell'induzione dell'anestesia è in grado di abolire l'aumento delle resistenze respiratorie osservato con l'uso di vapori alogenati. **(C)** Può essere richiesta anche una copertura addizionale con steroidi (tabella 2) per quei bambini che assumono farmaci steroidei regolarmente e per quelli che hanno assunto steroidi nei precedenti 2 mesi e che potrebbero potenzialmente avere un certo grado di

soppressione adrenergica. Gli steroidi per via inalatoria da soli non provocano soppressione surrenalica e una dose supplementare non è richiesta.¹⁵ (C)

In un bambino che assume farmaci anti-asma cronicamente (per via inalatoria o per os) dovrebbero essere inseriti in terapia corticosteroidi in dosi come per un episodio di riacutizzazione (ad es. prednisone 1 mg kg⁻¹ die⁻¹).¹² (C)

Infine, il bimbo asmatico “difficile” che assume broncodilatatori e corticosteroidi regolarmente può richiedere una intensificazione della frequenza delle nebulizzazioni, una aggiunta di broncodilatatori, un aumento del dosaggio dei corticosteroidi o, occasionalmente, tutti questi provvedimenti.⁷ (C).

Tabella 2. Steroidi di copertura per intervento chirurgico¹⁵

In terapia con steroidi	Idrocortisone 1 mg Kg ⁻¹ ev	<ul style="list-style-type: none">• All'induzione• Ogni 6 h dopo l'intervento fino all'assunzione per os• Ridurre alla dose di mantenimento dal 4° giorno, se tollerato
Senza terapia steroidea nei precedenti 2 mesi	Idrocortisone 1 mg Kg ⁻¹ ev	<ul style="list-style-type: none">• Con la premedicazione• Ogni 6 ore dopo l'intervento per 24-48 h• Rivalutare la necessità di steroidi
Senza terapia steroidea da più di 2 mesi		<ul style="list-style-type: none">• Nessuna copertura ma idrocortisone a disposizione

Bibliografia

1. Maxwell LG. Age-associated issues in preoperative evaluation, testing, and planning: pediatrics. *Anesthesiology Clin N Am* 2004;22:27-43
2. Black AE. Medical assessment of the paediatric patient. *Br J Anaesth* 1999;83:3-15
3. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guidelines on the management of asthma. (Revised edition, April 2004) <http://www.sign.ac.uk>
4. de Jonste JC, Shields MD. Cough 2: chronic cough in children. *Thorax* 2003;58:998-1003.
5. Thomson F, Maters IB, Chang AB. Persistent cough in children and the overuse of medications. *J Paediatr Child Health* 2002;38:578-81
6. National Asthma Education and Prevention Program: Guidelines for the diagnosis and Management of Asthma (update on selected topics 2002), 02-5074, 1-6-2003. Bethesda, MD, National Institute of Health
7. Balfour-Lynn I. Difficult asthma: beyond the guidelines. *Arch Dis Child* 1999;80:201-6
8. Plaza V, Serrano J, Picado C et al. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. *Eur Resp J* 2002;19:846-52

9. James A, King G. The computed tomographic scan: a new tool to monitor asthma treatment. *Am J Med* 2004;116:775-7
10. Takemura M, Niimi A, Minakuchi M et al. Bronchial dilatation in asthma: relation to clinical and sputum indices. *Chest* 2004;59:1352-8
11. Doherty GM, Chisakuta A, Crean P et al. Anesthesia and the child with asthma. *Pediatr Anesth* 2005;15:446-54
12. Pien LC, Grammer LC, Pattersson R. Minimal complications in a surgical population with severe asthma receiving prophylactic corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:696-700
13. Scalfaro P, Sly PD, Sims C et al. Salbutamol prevents the increase of respiratory resistance caused by tracheal intubation during sevoflurane anesthesia in asthmatic children. *Anesth Analg* 2001;93:898-902
14. von Ungern-Sternberg BS, Habre W, Erb TO et al. Salbutamol premedication in children with a recent respiratory tract infection. *Pediatr Anesth* 2009;19:1064-9
15. Department of Anaesthesia Great Hormond Street Hospital for Children NHS Trust. Drug administration Guidelines, 7th Edn. London: Department of Anaesthesia Great Hormond Street Hospital for Children NHS Trust, 1998

Broncodisplasia polmonare

La broncodisplasia polmonare (Bronchopulmonary Dysplasia - BPD) può essere definita come una ossigeno-dipendenza (trattamento con $O_2 > 21\%$) a 36 settimane di EG (con una durata totale di ossigenoterapia ≥ 28 giorni) in lattanti con peso alla nascita da 500 a 1500 g.¹

Aspetti clinici

La broncodisplasia costituisce la causa più frequente di malattia polmonare cronica nel lattante.² Dal punto di vista clinico, l'ostruzione delle vie aeree, l'iperreattività bronchiale e l'iperinflazione polmonare determinano la disomogenea distribuzione della ventilazione, la riduzione della compliance, l'aumento del lavoro respiratorio e l'alterazione degli scambi gassosi.³ Le manifestazioni cliniche della BPD sono tachipnea, presenza di sibili, tosse, frequenti episodi febbrili, episodi di desaturazione e bradicardia.^{3,4}

Patogenesi

La BPD è stata descritta per la prima volta da Northway nel 1967 in un gruppo di lattanti che, dopo ventilazione meccanica prolungata e somministrazione di ossigeno, avevano sviluppato insufficienza respiratoria cronica con caratteristiche alterazioni radiografiche, quali aree diffuse di iperinflazione e disomogeneità del tessuto polmonare.² Proprio la ventilazione meccanica aggressiva e l'utilizzo di alte concentrazioni di ossigeno erano stati individuati come i fattori responsabili di un danno polmonare che si evidenziava con enfisema, atelettasia, fibrosi, marcata metaplasia squamosa epiteliale, ipertrofia della muscolatura liscia nelle vie aeree e nei vasi polmonari. Queste forme erano associate a insufficienza respiratoria severa con ostruzione delle vie aeree, ipertensione polmonare e cuore polmonare.²

Più recentemente, l'introduzione della somministrazione di steroidi in età antenatale, l'utilizzo di ventilazioni meno aggressive e la terapia postnatale con surfattante hanno significativamente diminuito la gravità della sindrome da distress respiratorio e, di conseguenza, la gravità della BPD. Le forme classiche descritte inizialmente sono diventate sempre meno frequenti e sono state sostituite da forme meno gravi, in lattanti che inizialmente presentano solo un lieve o addirittura assente distress respiratorio. Queste forme, attualmente più frequenti, sono caratterizzate soprattutto da un aumento dell'acqua polmonare, da un quadro di infiammazione, da una diminuzione del processo di settazione degli alveoli e da una alterazione dello sviluppo vascolare,^{5,6,7} con un quadro radiografico caratterizzato da diffusa opacità. Queste alterazioni sono più compatibili con un arresto nel processo di sviluppo polmonare che con un danno da ventilazione.⁸

Anestesia e BPD

I pazienti con BPD hanno elevate resistenze respiratorie, diminuzione della conduttanza delle vie aeree, diminuzione dei volumi polmonari, bassa CFR, ostruzione delle vie aeree, diminuzione del FEV_1 e iperinflazione polmonare.

A causa dell'iperreattività bronchiale, i pazienti con BPD presentano un aumentato rischio di laringospasmo, broncospasmo e desaturazione perioperatoria, particolarmente nel primo anno di vita.

Il letto vascolare polmonare dei pazienti BPD è particolarmente sensibile a stimoli che possono presentarsi intraoperatoriamente (ipotermia, dolore, acidosi) e che provocano vasocostrizione polmonare. Questa vasocostrizione polmonare può provocare una alterazione del rapporto ventilazione/perfusione con conseguente ipossiemia, nonostante la vasodilatazione polmonare indotta dai vapori alogenati. Anche la contrattilità cardiaca può essere peggiorata dall'utilizzo degli anestetici, con riduzione della portata, ipoperfusione polmonare e ipossiemia.

Un aumento delle secrezioni orali e bronchiali può compromettere la pervietà delle vie aeree e portare a una occlusione del tubo endotracheale.⁹

Le alterazioni respiratorie osservate nei lattanti ex-prematuri sono per lo più evidenti nei primi 3 anni di vita. Dopo i 5-8 anni si osserva un evidente miglioramento della funzione respiratoria e i

lattanti con forme di media gravità di BPD possono diventare asintomatici, mentre l'iperreattività delle vie aeree può persistere.

Trattamento perioperatorio

I pazienti con BPD possono presentarsi all'anestesista in terapia supplementare con O₂, broncodilatatori e/o diuretici.

Le condizioni broncopolmonari dei pazienti con BPD devono essere valutate con cura e ottimizzate prima dell'anestesia. Un supporto nutrizionale e una terapia con broncodilatatori, antibiotici, diuretici e corticosteroidi possono essere vantaggiosi.⁹ **(C)**

E' raccomandata l'esecuzione di un ECG e di una ecocardiografia preoperatoria, in modo da valutare la contrattilità cardiaca e l'eventuale presenza di una disfunzione ventricolare destra associata.^{8,9} **(C)**

Nei pazienti BPD che assumono diuretici, si raccomanda di valutare preoperatoriamente la concentrazione degli elettroliti.⁹ **(C)**

I pazienti con BPD possono richiedere monitoraggio e ventilazione fino a 24-48 ore dopo l'intervento.

I rischi dell'anestesia generale con intubazione, nei lattanti con BPD, possono eventualmente essere diminuiti o evitati con l'utilizzo di tecniche di anestesia loco regionale e/o con l'utilizzo di maschera laringea (LMA).^{10,11} **(C)**

Bibliografia

1. Northway WH, Rosen RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967;276:357-68
2. Northway WH. An introduction to bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 1992;19:489-95
3. Vasallo SA, Goudsouzian NG. Bronchopulmonary dysplasia. Curr Pract Anesthesiol 1990;2:222-6
4. Bhutani VK, Abbasi S. Long-term pulmonary consequences in survivors with bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol 1992;19:649-69
5. Bancalari E, Claire N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin Neonatol 2003;8(1):131-71
6. Bancalari E, Claire N. Definition and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. Seminars in perinatology 2006;30:164-70
7. Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. Pediatr Res 1999;46:641-3
8. Coalson JJ, Winter V, de Lemos RA et al. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:640-6
9. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1723-9
10. Maxwell LG. Age-associated issues in preoperative evaluation, testing, and planning: pediatrics. Anesthesiology Clin N Am 2004;22:27-43
11. Ferrari LR, Goudsouzian NG. The use of the Laryngeal Mask Airway in children with bronchopulmonary dysplasia 1995;81:310-3

Infezioni delle vie aeree superiori (Upper Respiratory Infections - URI)

Gli eventi avversi respiratori nei bambini sottoposti ad anestesia generale sono una delle cause più frequenti di morbidità e mortalità perioperatoria.^{1,2} Numerosi studi hanno evidenziato che i bambini affetti da infezioni delle vie aeree superiori (Upper Respiratory Infections - URI) acute o recenti, sottoposti ad anestesia generale, presentano un rischio aumentato di complicazioni polmonari e alle vie aeree quali laringospasmo, broncospasmo, ipossia intra- e postoperatoria, atelettasie e croup postestubazione.^{3,4}

Valutazione preoperatoria

Olsson fu tra i primi a dimostrare che, nei bambini con URI in atto, la possibilità di episodi intra- e postoperatori di laringospasmo e di broncospasmo era più elevata rispettivamente di cinque e undici volte.⁵

Recentemente, un importante studio prospettico ha, in maniera sostanziale, modificato e chiarito numerosi aspetti del rapporto fra anestesia e URI e, per questo motivo, ne verranno analizzati i dettagli.⁶

Storia clinica

Dallo studio emerge che fattori facilmente evidenziabili in occasione della valutazione preoperatoria, quali la presenza di sintomi respiratori, di eczema, o una storia familiare di asma, rinite ed esposizione a fumo passivo, sono associati a un elevato rischio di eventi respiratori avversi.

Gli Autori evidenziano che una storia di episodi acuti alle vie aeree è in grado di prevedere il manifestarsi di complicazioni perioperatorie meglio dello stato ASA. Inoltre, l'età condiziona il rischio di complicazioni respiratorie, in particolare di laringospasmo,⁷ con un rischio relativo che diminuisce dell'11% per ogni anno di aumento dell'età.

Il rischio di broncospasmo, soprattutto nei bambini più grandi, è dieci volte superiore nei pazienti con tosse secca notturna e con storia di eczema, malattia frequentemente associata ad atopia, sibili respiratori e asma.⁸

Sintomi di infezione delle vie aeree quali tosse catarrale, secrezioni nasali purulente e febbre sono associati ad un aumento della frequenza di eventi respiratori avversi e il rischio aumenta quando i sintomi sono presenti o si erano presentati entro le due settimane che precedevano l'intervento.⁶

Se nella storia è riferita la comparsa di sibili polmonari in occasione di esercizio fisico o più di tre episodi di bronchite asmatiche negli ultimi 12 mesi il rischio di broncospasmo perioperatorio è più elevato se confrontato con la sola presenza di una infezione recente delle vie respiratorie. Questi dati possono essere in relazione alla presenza di una sensibilità aumentata delle vie aeree dovuta, verosimilmente, alla sottostante infiammazione cronica.

In maniera simile, la presenza di asma, rinite ed eczema in almeno due membri della famiglia aumenta il rischio di complicazioni potenzialmente gravi, quali broncospasmo e laringospasmo, di circa tre volte.

Dai dati dello studio emerge che il rischio di complicazioni respiratorie è più elevato quando i bambini sono esposti al fumo dei genitori.

Anestesia e infezioni delle vie aeree alte

Per quanto riguarda il tipo di anestesia, lo studio evidenzia che l'anestesia endovenosa è associata a una incidenza significativamente più bassa di complicazioni respiratorie perioperatorie, in modo particolare di laringospasmo, di quanto si verifica con l'anestesia inalatoria.

Fra gli agenti inalatori, l'isoflurano è quello con il minore numero di complicazioni, seguito dal sevoflurano. Con l'utilizzo del desflurano si verificano invece il più alto numero di eventi avversi.

Lo studio dimostra poi che la strumentazione delle vie aeree rappresenta un fattore indipendente di rischio per il verificarsi di eventi respiratori avversi che, in modo particolare il laringospasmo, aumentano con la stimolazione diretta delle vie aeree superiori da parte del tubo endotracheale o dalla LMA.⁶ In particolare, mentre non viene segnalata alcuna differenza significativa fra LMA e maschera facciale relativamente al verificarsi di broncospasmo perioperatorio, l'utilizzo della LMA è associato, in maniera significativa, ad un più elevato rischio di laringospasmo se confrontato con la maschera facciale, ma ad un rischio minore quando confrontato con l'utilizzo di tubo

endotracheale. Questi risultati confermano precedenti studi^{9,10} e sono da attribuire al fatto che sia la LMA che la maschera facciale non stimolano direttamente la trachea.¹¹

Un recente studio prospettico su 600 bambini (0-16 anni)¹² ha dimostrato, così come era già avvenuto in altri studi sulle resistenze delle vie aeree e sull'incidenza di broncospasmo nei pazienti asmatici,^{13,14} che la somministrazione preoperatoria di salbutamolo (2,5 mg nei bambini di peso < 20 Kg, 5 mg in quelli > 20 Kg) in bambini con URI recente era in grado di ridurre di almeno il 35% la frequenza di eventi avversi respiratori perioperatori, quali laringospasmo, broncospasmo, desaturazione (< 95%), tosse severa. Gli autori suggerivano perciò l'utilizzo della premedicazione con salbutamolo in tutti i bambini con URI recente.

Conclusioni

In accordo con la letteratura, il Gruppo di Studio raccomanda la raccolta di un'accurata anamnesi al fine di identificare i fattori associati a un aumentato rischio di eventi respiratori perioperatori avversi: **(B)**

- storia di recente infezione delle vie aeree
- comparsa di sibili in occasione di attività fisica
- più di tre episodi di sibili negli ultimi 12 mesi
- tosse secca notturna
- storia di eczema
- asma o storia familiare di asma
- rinite
- esposizione a fumo passivo

I bambini con i fattori di rischio sopra elencati ma con sintomi moderati (secrezioni nasali chiare, tosse secca) da sottoporre a chirurgia minore possono beneficiare di un approccio anestesilogico che includa:

- Premedicazione preoperatoria con salbutamolo **(C)**
- Induzione e mantenimento con anestesia endovenosa (propofol) **(B)**
- Strumentazione delle vie aeree con LMA, evitando (se possibile) l'utilizzo di tubo endotracheale **(B)**

Il Gruppo di Studio raccomanda invece di sospendere dalle procedure chirurgiche di elezione i bambini con rinite purulenta, tosse produttiva, coinvolgimento delle basse vie respiratorie e sintomi generali (febbre > 38,5 °C, cefalea, malessere, scarsa alimentazione, irritabilità). **(B)**

Ovviamente, la decisione di sospendere un intervento di elezione in un bambino con URI dovrebbe basarsi in primo luogo sulla sicurezza del paziente. Tuttavia, altri fattori possono giocare un ruolo in questa decisione, quali il numero di volte in cui l'intervento è stato sospeso precedentemente, la distanza che i genitori devono percorrere da casa all'ospedale, la presenza di patologie associate.¹⁵ Anche se la decisione di quanto tempo posporre l'intervento chirurgico è ancora materia di discussione,^{3,16,17} lo studio di von Ungern-Sternberg⁶ fornisce evidenza che un elevato rischio per eventi respiratori avversi è limitato alle prime due settimane dopo una infezione acuta delle vie aeree. Il Gruppo di Studio raccomanda quindi, dopo una URI acuta, di posporre di 2-3 settimane l'intervento. **(B)**

Bibliografia

1. Bhananker SM, Ramamoorthy C, Geiduschek JM et al. Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from Pediatric Perioperative Cardiac Arrest Registry. *Anesth Analg* 2007;105:344-50
2. Mamie C, Habre W, Delhumeau C et al. Incidence and risk factors of perioperative respiratory adverse events in children undergoing elective surgery. *Paediatr Anaesth* 2004; 14:218-24

3. Tait AR, Malviya S, Voepel-Lewis T et al. Risk factors for perioperative adverse respiratory events in children with upper respiratory tract infections. *Anesthesiology* 2001;95:299-306.
4. Murat I, Constant I, Maud'huy H. Perioperative anaesthetic morbidity in children: a database of 24165 anaesthetic over a 30-month period. *Paediatr Anaesth* 2004;14:158-66
5. Olsson GL, Hallen B. Laryngospasm during anaesthesia. A computer-aided incidence study in 13.829 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984;28:567-75
6. von Ungern-Sternberg BS, Boda K, Chambers NA et al. Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: a prospective cohort study. *Lancet* 2010;376:773-83
7. von Ungern-Sternberg BS, Boda K, Schwab C et al. Laryngeal mask airway is associated with an increased incidence of adverse respiratory events in children with recent upper respiratory tract infections. *Anesthesiology* 2007;107:714-19
8. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M et al. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005;127:502-8
9. Tait AR, Pandit UA, Voepel-Lewis T et al. Use of the laryngeal mask airway in children with upper respiratory tract infections: a comparison with endotracheal intubation. *Anesth Analg* 1998;86:706-11
10. Harnett M, Kinirons B, Heffernan A et al. Airway complications in infants: comparison of laryngeal mask airway and the face mask-oral airway. *Can J Anaesth* 2000;47:315-8
11. Rachel Homer J, Elwood T, Peterson D et al. Risk factors for adverse events in children with cold emerging from anesthesia: a logistic regression. *Paediatr. Anaesth* 2007;17:154-61
12. von Ungern-Sternberg BS, Habre W, Erb TO et al. Salbutamol premedication in children with a recent respiratory tract infection. *Pediatr Anesth* 2009;19:1064-9
13. Scalfaro P, Sly PD, Sims C et al. Salbutamol prevents the increase of respiratory resistance caused by tracheal intubation during sevoflurano anesthesia in asthmatic children. *Anesth Analg* 2001;93:898-902
14. Zachary CY, Evans Rr. Perioperative management for childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:468-72
15. Tait AR, Reynolds PI, Getstein HB. Factors that influence an anesthesiologist's decision to cancel elective surgery for the child with an upper respiratory tract infection. *J Clin Anesth* 1995;7:491-9
16. Tait AR, Malviya S. Anesthesia for the child with an upper respiratory tract infection: still a dilemma? *Anesth Analg* 2005;100:59-65
17. Parnis SJ, Barker DS, Van Der Walt GH. Clinical predictors of anaesthetic complications in children with respiratory tract infections. *Paediatr Anaesth* 2001;11:29-40

Malattie neuro-muscolari

Distrofie muscolari

Le distrofie muscolari costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie, geneticamente determinate, del sistema muscolare scheletrico e cardiaco.

Le due più comuni, la distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e la distrofia muscolare di Beker (BMD), sono associate ad un difetto nel gene situato nel cromosoma X che controlla la codifica di una proteina del citoscheletro del sarcolemma, la distrofina. Nella distrofia muscolare di Duchenne la distrofina è praticamente assente, mentre nella distrofia muscolare di Beker la distrofina è presente ma qualitativamente e quantitativamente anormale.^{1,2}

Distrofia muscolare di Duchenne

È la più grave e la più frequente delle distrofie muscolari, con un'incidenza di 1:3000 neonati maschi. La progressiva debolezza muscolare compare verso i 2-3 anni e porta all'incapacità a camminare verso i 10-12 anni. La progressione è rapida, ineluttabile, interessa progressivamente tutti i muscoli della vita di relazione ma anche i muscoli respiratori, con diminuzione della capacità vitale e della capacità polmonare totale.² Alterazioni degenerative avvengono anche a livello cardiaco, con sviluppo di aree di fibrosi nelle pareti e a livello del sistema di conduzione. Il decesso avviene per insufficienza respiratoria e/o cardiaca.

Studi recenti³ dimostrano che nei pazienti con DMD o BMD, quando confrontati con la popolazione generale, non esiste un rischio di suscettibilità all'ipertermia maligna. Tuttavia, i pazienti affetti da distrofia, esposti agli anestetici inalatori, possono presentare complicazioni cardiache e, raramente, una sindrome simile all'ipertermia maligna caratterizzata da rabdomiolisi. Quest'ultima complicazione può presentarsi anche nel postoperatorio. La somministrazione di succinilcolina si associa a iperpotassiemia potenzialmente letale e il suo utilizzo va perciò evitato nei pazienti con DMD e BMD.^{4,5} **(B)**

Valutazione preoperatoria

I pazienti con DMD possono presentare vie aeree difficili per la presenza di obesità, ipertrofia della lingua e limitazioni alla mobilità del collo.

La compromissione respiratoria è sia restrittiva (per le alterazioni muscolari e le deformazioni ossee da cifoscoliosi) che ostruttiva (ingombro bronchiale e frequenti infezioni polmonari).⁶

La valutazione respiratoria preoperatoria prevede la valutazione degli scambi gassosi, l'esecuzione di una radiografia del torace e, quando possibile, delle prove di funzionalità respiratoria.⁷

L'emogasanalisi è alterata solo tardivamente. Una SpO₂ inferiore a 95% in aria ambiente suggerisce una valutazione emogasanalitica per escludere l'eventuale presenza di ipercapnia **(C)**.

Fra le prove di funzionalità respiratoria la misura della Capacità Vitale Forzata (FVC) segnala un aumentato rischio di complicazioni se la FVC è inferiore al 50% del valore predetto e un alto rischio se inferiore al 30%.⁷

La valutazione dell'efficacia della tosse prevede la misura della Pressione Massima Espiratoria (MEP) e del Flusso del Picco di Tosse (PCF). Nei pazienti con PCF < 270 L/min o MEP < 60 cm H₂O viene suggerito un training preoperatorio e l'utilizzo postoperatorio delle apparecchiature manuali o meccaniche di tosse assistita.⁷ **(C)**

La comparsa di una cardiomiopatia dilatativa ipocinetica e potenzialmente grave è da valutare con ECG, Holter, Ecocardiogramma o MRI. Dati che aggravano il rischio sono una frazione di accorciamento < 27% e una frazione di eiezione < 45%.⁷ **(C)**

Altri elementi del bilancio preoperatorio riguardano la valutazione della forza muscolare, del peso corporeo (consulenza del nutrizionista), delle condizioni della cute e del patrimonio venoso e l'esistenza di disturbi della deglutizione.

Implicazioni cliniche

L'innervazione dei muscoli è relativamente normale nei pazienti con DMD, ma la coesistenza di recettori postsinaptici all'acetilcolina (nSChRs) espressi in maniera mista (maturi e fetali) è assimilabile ad un quadro di denervazione cronica con conseguente rigenerazione muscolare.⁸

Questo elemento spiega i numerosi reports di episodi di iperpotassiemia con arresto cardiaco indotto dall'utilizzo della succinilcolina in pazienti con DMD non diagnosticata.^{4,5}

Sulla base della ridotta sensibilità dei recettori fetali ci si aspetterebbe una resistenza nei confronti dei bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, ma clinicamente ciò non avviene. I pazienti con DMD sono sensibili ai curari competitivi: essi possono essere utilizzati, ma solo a dosaggi ridotti. Per i pazienti con DMD è stata segnalata da tempo una maggior suscettibilità all'ipertermia maligna, alla rhabdomiolisi dopo somministrazione di succinilcolina o alla somministrazione di anestetici per via inalatoria.⁹ L'associazione all'ipertermia maligna appare tuttavia debole anche se in ogni fase dell'anestesia va mantenuta una continua vigilanza.¹⁰

Distrofia miotonica

La distrofia miotonica (o malattia di Steinert) è una malattia genetica neuromuscolare degenerativa, a carattere autosomico dominante, con una incidenza di 1 su 8.000 nati.¹¹ È caratterizzata da un quadro clinico ampiamente variabile e da un decorso lentamente progressivo, il cui esordio può avvenire a qualunque età. Rappresenta la seconda forma di distrofia muscolare più diffusa dopo la distrofia muscolare di Duchenne.

Il quadro clinico è caratterizzato dal fenomeno miotonico: i muscoli, oltre ad essere più deboli, si rilasciano con difficoltà dopo la contrazione e il paziente fatica a lasciare la presa dopo avere stretto in mano un oggetto. Tale difficoltà è più evidente "a freddo" e si riduce col ripetersi delle contrazioni. I fenomeni miotonici possono essere precipitati da freddo, brivido, stimolazioni meccaniche o elettriche e dalla succinilcolina che, in particolare, può indurre contratture muscolari generalizzate.¹² Costanti sono la presenza di debolezza con atrofia muscolare generalizzata e la compromissione dei muscoli della masticazione, del faringe, dei muscoli distali degli arti. Possono associarsi cardiomiopatia, alterazioni nel sistema di conduzione cardiaco e deficit cognitivi nei casi congeniti. È presente un fenomeno, detto di anticipazione, per cui l'esordio tende a presentarsi ad un'età sempre più giovane di generazione in generazione nella stessa famiglia. Anche i pazienti con forme di media gravità possono presentare problemi postoperatori drammatici, in particolare complicazioni cardiache e respiratorie.¹³

L'associazione fra miotonia e Ipertermia Maligna è incerta^{2,14} e, anche se i test di contrattura con caffeina e alotano si sono rivelati positivi in alcuni pazienti con distrofia miotonica, la loro interpretazione risulta difficoltosa.^{14,15}

Valutazione preoperatoria

La malattia può presentarsi alla nascita con una ipotonia neonatale che rende necessario un periodo di ventilazione meccanica per debolezza dei muscoli respiratori. Più avanti si possono verificare episodi di insufficienza respiratoria per infezioni da probabile inalazione polmonare. Difficoltà all'alimentazione e alla deglutizione possono portare a un quadro di malnutrizione.

Il deterioramento muscolare all'inizio può essere obiettivamente quasi nullo, oppure possono esistere minimi segni di debolezza dei muscoli del volto e della mandibola. Progressivamente compare debolezza agli arti, da moderata a severa, inizialmente solo distale, successivamente anche prossimale. La valutazione obiettiva del grado di deterioramento muscolare è estremamente utile al fine di prevedere la probabilità di complicazioni postoperatorie.

Obiettivamente possono essere rilevate difficoltà all'intubazione e una condizione di disidratazione. A livello cardiaco il 50% dei pazienti presenta difetti di conduzione e un rigurgito mitralico. Raccomandata quindi l'esecuzione di ECG ed Ecocardiografia al fine di valutare la funzionalità miocardica e della mitrale. Non è inusuale trovare una significativa compromissione della funzione ventricolare sinistra.^{13,16,17,18} **(C)**

L'esecuzione di una radiografia del torace potrà evidenziare l'eventuale presenza di addensamenti o di loro esiti.

Implicazioni cliniche

La succinilcolina, nei pazienti con distrofia miotonica, può provocare la comparsa di grave rigidità muscolari e arresto cardiaco da probabile iperpotassiemia.¹⁹ Il suo utilizzo va quindi evitato.^{9,13,18}

(C) I bloccanti neuromuscolari non-depolarizzanti non sono associati ad una anomala risposta muscolare, anche se il loro utilizzo deve essere previsto in dosi ridotte a causa della progressiva distruzione del tessuto muscolare e della ridotta forza muscolare. Tuttavia, l'utilizzo di anticolinesterasici alla fine del blocco muscolare non-depolarizzante è stato per molto tempo sconsigliato poiché potenzialmente responsabile della comparsa di una crisi miotonica per

aumentata sensibilità dei recettori agli effetti stimolanti dell'acetilcolina.¹⁵ In realtà, questo suggerimento si basa su un limitato numero di casi ed è stato per di più dimostrato che la pratica di evitare il reversal del blocco rappresenta un rischio aggiunto di complicazioni postoperatorie.¹² Può essere suggerito di evitare l'utilizzo dei bloccanti neuromuscolari per l'intubazione e di utilizzare intraoperatoriamente bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti a breve durata d'azione associando un monitoraggio accurato del blocco.^{12,21} **(C)**

Malattie dei canali

Costituiscono un gruppo di malattie muscolari caratterizzato da alterazioni nel trasporto degli ioni (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-) attraverso i canali del sarcolemma.

Paralisi periodica iperpotassiemica

E' una malattia autosomica dominante, caratterizzata da debolezza muscolare e iperpotassiemia, nella quale sono state individuate mutazioni nel gene che codifica le subunità α dei canali al Na^+ dei muscoli scheletrici.

I muscoli respiratori sono raramente coinvolti e la malattia può essere considerata benigna.

Dal punto di vista anestesilogico va previsto, nei pazienti affetti, il monitoraggio della concentrazione plasmatica di potassio, evitandone la somministrazione esogena, e il mantenimento della normotermia. La succinilcolina deve essere evitata. Non c'è evidenza di una anormale sensibilità ai curari non-depolarizzanti. L'associazione fra ipertermia maligna e paralisi iperpotassiemica periodica è ben stabilita.²²

Paralisi periodica ipopotassiemica

E' una malattia autosomica dominante causata da una mutazione del canale al Ca^{++} , caratterizzata da episodi di debolezza muscolare e ipopotassiemia durante gli attacchi. Gli episodi sono severi, con compromissione della funzione respiratoria. Le basse concentrazioni di K^+ possono provocare alterazioni gravi del ritmo cardiaco. Gli esercizi fisici pesanti, l'ipotermia e l'ingestione di elevate quantità di carboidrati possono scatenare un attacco.²³

Intraoperatoriamente si suggerisce il controllo della temperatura, della glicemia, dell'equilibrio acido-base nonché il mantenimento di una normale concentrazione di potassio.^{23,24,25} **(C)**

La risposta alla succinilcolina è normale ma, come in molte miopatie, alcuni reports riportano l'associazione con l'ipertermia maligna.²⁴ Anche se viene raccomandato di evitare i bloccanti neuromuscolari non-depolarizzanti, un cauto utilizzo di bloccanti a breve o intermedia durata d'azione, con adeguato monitoraggio del blocco, si è dimostrato senza conseguenze.²³

Ipertermia Maligna (IM)

E' una miopatia occulta, a trasmissione autosomica dominante, che viene smascherata dall'esposizione ai curari depolarizzanti e agli anestetici inalatori e che predispone gli individui suscettibili ad una reazione potenzialmente fatale durante o dopo l'anestesia generale. L'IM è legata a più di 60 diverse mutazioni nel recettore rianodina di tipo 1 (RyR1), gene che codifica il canale che media il rilascio di Ca^{++} dal reticolo sarcoplasmatico avviando così il fenomeno della contrazione muscolare nei muscoli scheletrici.^{26,27} Si ritiene che le mutazioni del gene RyR1 legate all'IM, quando esposte ai farmaci "trigger", provochino una anomalia nella chiusura dei canali al Ca^{++} (il canale rimane "beante") con abnorme rilascio di calcio, contrazione muscolare sostenuta e raddomiolisi. Le mutazioni di RyR1 sono ritenute responsabili di suscettibilità all'IM in più del 50% dei casi, anche se sono ritenute coinvolte mutazioni di altri geni su cromosomi diversi dal 19q.

La crisi di IM si evidenzia con la comparsa clinica di rigidità muscolare, tachicardia, aumento della CO_2 espirata, acidosi, ipertermia e mioglobinuria. Il trattamento richiede una diagnosi precoce e la somministrazione di dantrolene. Il suo utilizzo precoce ne ha ridotto la mortalità dal 60% a meno del 10%.

Valutazione preoperatoria

Non esistono segni clinici obiettivi correlati in maniera statisticamente significativa con la suscettibilità all'IM. Segni e sintomi indicativi di una malattia neuromuscolare, conclamata o all'esordio, debbono essere attentamente valutati perché in alcune miopatie (distrofie muscolari,

miotonie, miopatie metaboliche) sono descritte reazioni avverse all'anestesia riferibili ad IM. I soggetti affetti da Central Core Disease devono essere considerati suscettibili alla IM.

Esami di Laboratorio

Nessun esame ematochimico di routine fornisce informazioni sulla suscettibilità alla IM e il dosaggio del CPK non è raccomandato a questo scopo.²⁸

Solo in caso di dati anamnestici e clinici suggestivi la sua determinazione può essere raccomandata prima di un'anestesia generale in quanto alterazioni significative di tale enzima possono costituire un segnale di allarme di alterazioni muscolari misconosciute di vario tipo, fra cui anche quelle correlate alla IM.²⁸ **(C)**

Test di contrattura in vitro (IVCT)

L'identificazione del paziente a rischio si basa solo sui test di contrattura in vitro (IVCT) con esposizione di tessuto muscolare ad alotano e caffeina.

Tale test viene eseguito su soggetti precedentemente selezionati dai Centri diagnostici e non è utile come screening di massa. L'IVCT va eseguito su soggetti che abbiano manifestato²⁹:

- episodi certi o sospetti di IM e/o morti perianestetiche inspiegabili nei consanguinei
- precedente reazione avversa all'anestesia, sospetta per IM
- precedenti complicanze del postoperatorio (febbre, aumento di CPK, mioglobinuria)
- rabdomiolisi dopo sforzi anche modesti
- crampi intensi frequenti e facile affaticabilità
- affezioni neuromuscolari note e sospette
- precedente episodio di sindrome maligna da neurolettici (SNM).

L'esecuzione preoperatoria dei test di contrattura alla caffeina-alotano del tessuto muscolare definisce i pazienti suscettibili (MHS), non suscettibili (MHN), dubbi (MHEc-MHEh) se positivi solo ad uno dei due test.

La sensibilità del test è del 99%, la specificità del 93,6%.

Attraverso metodiche di biologia molecolare si possono inoltre ricercare nel sangue le mutazioni genetiche note ed effettuare i cosiddetti studi di "linkage" (studi di associazione fra la malattia ed il locus MHS identificato sul cromosoma 19).²⁹

Il trattamento anestesilogico del paziente suscettibile all'IM si basa sull'esecuzione dei test di contrattura in vitro (IVCT) ed eventualmente dei test di indagine genetica, la preparazione della macchina d'anestesia, l'utilizzo di farmaci non trigger, un adeguato monitoraggio, la disponibilità di adeguate quantità di dantrolene e un appropriato controllo postoperatorio.²⁹ **(B)**

Central Core Disease (CCD)

Deve il suo nome alla presenza di "cores" (nuclei di miofibrille non strutturate con assenza di mitocondri) ben demarcati all'interno delle fibre muscolari di tipo I. E' legata geneticamente a mutazioni del gene RyR1 del cromosoma 19, a livello del quale avvengono le mutazioni presenti nei pazienti suscettibili all'ipertermia maligna.³⁰ Tale gene codifica il canale che innesca il rilascio di ioni Ca⁺⁺ dalla membrana del reticolo sarcoplasmatico per avviare la contrazione del muscolo e si ipotizza che il meccanismo patogenetico consista in una mancata chiusura dei canali al calcio del reticolo sarcoplasmatico.

Caratteristica della CCD è la comparsa precoce di una ipotonia ereditaria generalizzata, di masse muscolari piccole e di aspetti dismorfici (cifoscoliosi, deformità dei piedi, lussazione congenita dell'anca). I pazienti presentano debolezza muscolare e ritardo delle tappe di sviluppo motorio. Istologicamente, non esistono segni di necrosi o degenerazione e la patologia non è progressiva. Le CPK sono normali o lievemente aumentate.³⁰

La suscettibilità all'ipertermia maligna nei pazienti con CCD arriva ad evidenziarsi nel 50% dei casi. Viene pertanto suggerito di sottoporre tutti i pazienti con CCD ai test di suscettibilità all'ipertermia maligna.³⁰ **(C)**

Conclusioni

Nonostante il vasto numero di miopatie e le numerose patologie associate alle malattie muscolari, alcuni principi di trattamento anestesilogico possono essere applicati a tutte le varianti di alterazione della funzione neuromuscolare.

Il GdS raccomanda un'attenta verifica preoperatoria della forza muscolare e della funzionalità respiratoria **(B)**, considerando che spesso i pazienti sviluppano una malattia polmonare restrittiva a causa delle deformazioni cifo-scoliotiche. Può essere utile, nel bambino più grande, l'esecuzione preoperatoria di test di funzionalità respiratoria.**(C)**

Si raccomanda di indagare la funzionalità cardiaca, l'eventuale presenza di una precoce compromissione miocardica e la presenza di alterazioni della conduzione. **(B)**

Per i pazienti candidati a biopsia muscolare diagnostica, il GdS raccomanda di standardizzare un trattamento che eviti i farmaci "trigger" per l'IM e i miorilassanti a lunga durata, ricorrendo, ove possibile, all'utilizzo dell'anestesia loco-regionale.^{6,7}

Si raccomanda l'esecuzione di un ECG e di una radiografia del torace preoperatori in tutti i pazienti miopatici, compresi quelli per i quali non è ancora stata definita una diagnosi precisa. **(B)** In funzione dell'età, dei test già eseguiti, della gravità dei sintomi e dei rischi associati alla malattia dei base, si raccomanda una valutazione cardiologica con Ecocardiogramma.⁹ **(B)**

Molte miopatie sono associate a suscettibilità all'Ipertermia Maligna.

Bibliografia

1. Blake DJ, Kroger S. The neurobiology of Duchenne muscular dystrophy; learning lessons from muscles? *Trend Neurosci* 2000;23:92-9
2. Naguib M, Food P, McArdle J et al. Advanced in Neurobiology of the neuromuscular junction. *Anesthesiology* 2002;96:202-31
3. Gurnaney H, Brown A, Litman RS et al. Malignant hyperthermia and muscular dystrophies. *Anesth Analg* 2009;109:(4)1043-8
4. Gronert GA. Disuse atrophy with resistance to pancuronium. *Anesthesiology* 1981;55:547-9
5. Henderson WA. Succinylcholine-induced cardiac arrest in unsuspected Duchenne muscular dystrophy. *Can Anaesth Soc J* 1984;31:444-6
6. Gozal D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol* 2006;29:141-50
7. Birnkrant DJ. The American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Pediatrics* 2009;123:S242-4
8. Koltgen D, Franke C. The coexistence of embryonic and adult acetylcholine receptors in sarcolemma of mdx dystrophic mouse muscle: an effect of regeneration or muscular dystrophy? *Neurosci Lett* 1994;173:79-82
9. Baraka AS, Jalbout MI. Anesthesia and myopathy. *Curr Opin Anesthesiol* 2002;15:371-6
10. Ohkoshi N, Yoshizawa T, Mizusawa H et al. Malignant hyperthermia in a patient with Becker muscular dystrophy: dystrophin analysis and caffeine contracture study. *Neuromuscul Disord* 1995;5:53-8
11. Steinberg H, Wagner A, Hans Steinert: 100 years of myotonic dystrophy. *Cardiol Pract* 2008;79:961-70
12. Sinclair JL, Reed PW. Risk factors for perioperative adverse events in children with myotonic dystrophy. *Pediatr Anesth* 2009;740-7
13. Adams DC, Heyer EJ. Problems of anesthesia in patients with neuromuscular disease. *Anesthesiol Clin North Am* 1997;15:673-89
14. Lehmann-Horn F, Iazzo PA. Are myotonias and periodic paralyses associated with susceptibility to malignant hyperthermia? *Br J Anaesth* 1990;85(5)692-7
15. Heiman-Patterson T, Martino C, Rosenberg H et al. Malignant Hyperthermia in myotonia congenita. *Neurology* 1988;38:810-12
16. Florek RC, Triffon DW, Mann DE et al. ECG abnormalities in patients with myotonic dystrophy. *West J Med* 1990;53:24-7
17. Badano L, Autore C, Fragola PV et al. Left ventricular myocardial function in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol* 1993;71:987-91

18. Paterson IS. Generalized myotonia following suxamethonium. *Br J Anaesth* 1962;172:753-6
19. Kaufman L. Dystrophya myotonica and succinilcolyne (letter). *Anaesthesia* 2000;55:929
20. Buzello W, Krieg N, Schlickewei et al. Hazards of neostigmine in patients with neuromuscular disorders. Report of two cases. *Br J Anaesth* 1982;54:529-34
21. White RJ, Bass SP. Myotonic dystrophy and paediatric anaesthesia. *Paed Anaesth* 2003;13:94-102
22. Ashwood EM, Russell WJ, Burrow DD et al. Hyperkalaemic periodic paralysis and anaesthesia. 1992;47:579-84
23. Siler JN, Discavage WJ. Anesthetic management of hypokalemic periodic paralysis. *Anesthesiology* 1975;43:489-90
24. Lambert C, Blanloeil Y, Krivosic R et al. Malignant hyperthermia in a patient with hypokalemic periodic paralysis. *Anesth Analg* 1994;79:1012-4
25. Bacsik J. Pro-Con: anesthesia and the patient with neuromuscular disease. SPA 18th Annual Meeting, October 2004
26. Brown RL, Pollock AN, Couchman KG et al. A novel ryanodine receptor mutation and genotype-phenotype correlation in a large malignant hyperthermia New Zeland Maori pedigree. *Hum Mol Genet* 2000;9:1515-24
27. Sambuughin N, Sei Y, Gallagher K et al. North American malignant hyperthermia population screening of the ryanodine receptor gene; an identification of novel mutation. *Anesthesiology* 2001;95:594-9
28. Gruppo di Studio SIAARTI per la sicurezza in anestesia. Sezione "Ipertermia Maligna". Raccomandazioni in tema di Ipertermia Maligna. www.siaarti.it
29. Wappler F. Anesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:(3)417-422
30. Curran JL, Hall WJ, Halsall PJ et al. Segregation of malignant hyperthermia, central core disease and chromosome 19. *Br J Anaesth* 1999; 83:(2)217-22

Soffi cardiaci

I soffi cardiaci sono di riscontro comune in età pediatrica e la loro incidenza varia in funzione dell'esperienza dell'esaminatore, delle condizioni della visita e della cura con la quale vengono ricercati. Il 50-72% di questi soffi sono definiti innocenti.^{1,2}

Valutazione clinica

Ogni bambino con soffio cardiaco richiede un approfondito esame clinico con raccolta dell'anamnesi, valutazione dei polsi periferici, valutazione della pressione arteriosa e dell'eventuale cianosi con misurazione della SaO₂, esecuzione di ECG e, in casi selezionati, di una ecocardiografia.^{3,4,5} **(B)**

Anamnesi

La raccolta dell'anamnesi è in grado di evidenziare la presenza di eventuali elementi di sospetto, quali una storia di prematurità, la presenza di malformazioni congenite, di difficoltà della crescita, di sintomi respiratori con ripetute infezioni, di cianosi, dolore toracico, sincope o storia familiare di morti improvvise.

In tabella 1 sono suggerite alcune domande utili, in occasione della visita preoperatoria, a valutare gli effetti clinici di un soffio.⁶

Tabella 1. Valutazione degli effetti clinici di un soffio⁶

Bambino

- Corre? Come i suoi coetanei?
- E' più calmo o più lento dei coetanei?

Cianosi

- Diventa cianotico durante il pasto o quando piange?
- Perde coscienza?
- Si interrompe mentre gioca e si accovaccia?

Lattante

- Si alimenta lentamente?
 - Suda durante l'accudimento?
 - Ha gli occhi gonfi la mattina?
 -
-

Esame obiettivo

L'esame clinico prevede l'ascoltazione del cuore, sia in posizione supina che seduta, in quanto l'intensità di un soffio innocente aumenta in posizione supina per l'aumento del volume telediastolico e della gittata sistolica.

La palpazione è in grado di rivelare un eventuale aumento dell'attività precordiale o la presenza di fremiti.

L'ascoltazione evidenzia l'intensità (da 1/6 a 6/6), le caratteristiche dei soffi e il loro rapporto con il primo e il secondo tono cardiaco.

La maggior parte dei soffi patologici non cambia di intensità durante le variazioni di posizione. Unica eccezione il soffio della rara, ma grave, cardiomiopatia ipertrofica (CMI), che aumenta di intensità passando dalla posizione supina a quella seduta.⁷ Nella tabella 2 vengono riportati i caratteri dei soffi innocenti e di quelli patologici.^{2,3}

Tabella 2

Caratteristiche del soffio innocente

- Protosistolico o continuo (ronzio venoso)
- Crescendo-decrescendo (a diamante)
- Intensità lieve o moderatamente lieve (2/6 o meno)
- Aumenta di intensità passando dalla posizione seduta a quella supina

Caratteristiche del soffio patologico

- Diastolico, olosistolico, telesistolico o continuo (diverso dal ronzio venoso)
- Solitamente intenso (3/6 o più)
- Associato a fremito
- Associato a segni o sintomi di cardiopatia
- Non varia significativamente passando dalla posizione supina a quella seduta (ad eccezione della CMI in cui il soffio aumenta di intensità dalla posizione supina a quella seduta)

Esempi:

1. Soffio sistolico apicale: “musicale” o vibratorio, cigolante, senza fremito, all’apice o parasternale basso, diminuisce di intensità o scompare da seduto, ricompare in posizione supina.
2. Soffio da eiezione polmonare: sistolico, al secondo interspazio sinistro, irradiato all’apice, al bordo sternale sinistro o all’area aortica.
3. Soffio continuo (ronzio venoso): sistolico e diastolico, più intenso da seduto in ispirazione, scompare o diminuisce in posizione supina o con la pressione sull’area sopraclaveare per riduzione del flusso giugulare.

Esempi:

Tutti i soffi provocati da lesioni cardiache.

Alcuni autori classificano i soffi da DIA, piccoli DIV, stenosi polmonari di media gravità e PDA come innocenti e, dal punto di vista emodinamico, intraoperatoriamente insignificanti, altri suggeriscono di eseguire anche in questi casi profilassi dell’endocardite batterica.⁵

Polsi periferici

Ambedue i polsi brachiali (nel lattante) o radiali (nel bambino) e femorali devono essere esaminati e confrontati. Polsi femorali piccoli, specialmente se discrepanti rispetto alla qualità dei brachiali o radiali o associati a ritardo radio-femorale, sono suggestivi di coartazione aortica o ostruzione dell’arco aortico e richiedono, quindi, una ulteriore indagine.⁴ **(C)**

Cianosi e SaO₂

Anche se l’identificazione clinica della cianosi viene considerata un mezzo standard, non esiste evidenza riguardo alla sensibilità e specificità dell’esame clinico per la valutazione dei diversi gradi di cianosi. E’ importante sottolineare che un bambino cianotico non è necessariamente “blu” ma può invece presentarsi con un lieve grado di pallore, soprattutto in un contesto di anemia, come si verifica nell’anemia fisiologica del lattante. Anche se lo screening di routine con pulsossimetro di tutti i neonati al fine di identificare le malformazioni cardiache è discutibile,⁸ tale tecnica può rivelarsi utile nella valutazione di lattanti in cui si sospetta l’esistenza di una cardiopatia congenita.⁴ La sensibilità della SaO₂ può essere migliorata confrontando le saturazioni del braccio destro con quella gli arti inferiori.⁹

Pressione arteriosa

La misurazione della pressione arteriosa è indicata di routine in tutti i neonati e lattanti, anche se nel neonato possono essere riscontrate variazioni ai quattro arti fino a 20 mmHg, anche in assenza di coartazione dell'aorta.⁴

Se la misurazione dei polsi femorali suggerisce una possibile coartazione nel neonato, è indicato il ricorso all'esame ecocardiografico.

ECG e radiografia del torace

Il valore dell'ECG e della radiografia del torace nella diagnosi di cardiopatie congenite è limitato. Ambedue gli esami hanno una sensibilità e specificità estremamente basse.

La radiografia del torace inoltre espone il bambino a radiazioni ionizzanti e la sua richiesta routinaria può essere definita inappropriata nel bambino asintomatico.^{10,11,12}

L'ECG, pur avendo una bassa sensibilità nell'identificare lesioni cardiache congenite nei bambini asintomatici con soffio cardiaco, non è invasivo, può essere considerato un utile indicatore per ulteriori indagini ecografiche e deve essere considerato parte della valutazione iniziale di routine nel bambino con riscontro di soffio. **(B)**

Ecocardiografia

L'ecocardiografia rimane il gold standard per la diagnosi di cardiopatie congenite e il suo ruolo nella diagnosi dei soffi asintomatici è radicalmente cambiato negli ultimi dieci anni.

In presenza di un soffio, si raccomanda **(B)** l'esecuzione di un ecocardiogramma se:^{3,4,5}

- il bambino ha meno di un anno
- il soffio presenta le caratteristiche del soffio patologico
- sono presenti segni o sintomi di cardiopatia
- c'è evidenza all'ECG di ipertrofia ventricolare destra o sinistra

McEwan² ha elaborato un algoritmo di riferimento per una sequenza logica di approccio ad un soffio cardiaco. Una successiva modifica restrittiva dell'algoritmo,⁶ riportato anche nel documento del Great Ormond Street Hospital for Children,¹³ prevede di richiedere la consulenza cardiologia per tutti i lattanti con soffio di età inferiore a 1 anno (fig. 1).

Si raccomanda, in caso di scoperta di soffio cardiaco, di rinviare l'intervento e di avviare subito alla consulenza cardiologia tutti i bambini di età inferiore a 6 mesi - 1 anno, quelli con soffio che evidenzia i caratteri del soffio patologico, in presenza di segni e sintomi di cardiopatia e con evidenza all'ECG di ipertrofia del ventricolo destro e/o sinistro. **(C)**

Ogni soffio deve comunque essere valutato clinicamente e, se esiste incertezza sulla sua natura innocente, in accordo con l'algoritmo riportato, l'intervento chirurgico deve essere rinviato.⁶ **(C)**

Profilassi dell'endocardite batterica

L'opportunità di iniziare la profilassi dovrebbe tener conto dei seguenti aspetti:

- il tipo di anomalia strutturale cardiaca
- il rischio e il tipo di batteriemia associato a un determinato intervento
- le potenziali reazioni avverse degli antibiotici utilizzati

Il mancato rispetto di questi punti può portare a un uso eccessivo di antibiotici o a una scelta non corretta del tipo di antibiotico, con il rischio di provocare resistenza farmacologica ed effetti collaterali.

La tabella 3 sintetizza l'aggiornamento del 2007 delle Linee Guida dell'American Heart Association.¹⁴ Si raccomanda di sottoporre a profilassi antibiotica solo i soggetti a rischio più elevato di subire esiti avversi da una endocardite. Le procedure che richiedono antibiotico profilassi sono quelle dentali specificate, quelle invasive sulle vie respiratorie con incisione della mucosa e gli interventi sul tratto gastrointestinale (GIT) e genitourinario (GUT), quando esiste una infezione, escluse le procedure (esofago-gastro-duodenoscopia, colonscopia). **(B)** Per ogni ulteriore dettaglio si rinvia al testo consultabile on line: <http://www.americanheart.org>

Tabella 3. Lesioni cardiache a rischio di endocardite batterica (EB) e procedure chirurgiche che richiedono profilassi. In accordo con American Heart Association⁵

Categorie a rischio (profilassi altamente raccomandata)	Procedure che richiedono profilassi	Profilassi batterica suggerita nel bambino
<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di protesi valvolari • Precedente EB • Cardiopatie congenite: <ul style="list-style-type: none"> - Cardiopatie cianogene non corrette inclusi shunt pallativi e fistole - Difetti cardiaci corretti con materiale protesico entro 6 mesi dall'intervento (non ancora epitelizzati) - Cardiopatie cianogene corrette con difetti residui - Trapianti cardiaci che hanno sviluppato malattie valvolari 	<p><i>Profilassi per procedure dentali che prevedono:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Manipolazione dei tessuti gengivali • Manipolazione delle regioni periapicali del dente • Perforazione della mucosa orale 	<p>Dose singola 30-60 minuti prima della procedura (OS): Amoxicillina 50 mg Kg⁻¹ Impossibilità di assumere per OS: Ampicillina 50 mg Kg⁻¹ o Cefazolina o Ceftriaxone EV o IM</p>
Categorie a rischio minimo (profilassi non necessaria)	<p><i>Nessuna profilassi per:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniezione di anestetico locale in tessuti non infetti • Radiografia dentale • Posizionamento o aggiustamento di apparecchio ortodontico rimovibile • Caduta di dente deciduo • Sanguinamento per trauma alle labbra o alla mucosa orale 	<p>Allergia alla Penicillina o Ampicillina (OS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefalexina 50 mg Kg⁻¹ o • Clindamicina 20 mg Kg⁻¹ o • Azitromicina o Claritromicina 15 mg Kg⁻¹
<ul style="list-style-type: none"> • Difetto del setto interatriale tipo ostium secundum isolato • Pazienti operati di chiusura di difetto interatriale tipo ostium secundum, di chiusura di difetto interventricolare e di chiusura di dotto arterioso (da più di 6 mesi e senza shunt residuo). • Prolasso valvolare mitralico senza insufficienza valvolare • Storia di malattia di Kawasaki senza rigurgito valvolare. • Storia di febbre reumatica senza disfunzioni valvolari. • Pacemaker cardiaci o defibrillatori impiantabili. 	<p><i>Procedure invasive sulle vie respiratorie con incisione della mucosa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tonsillectomia • Adenoidectomia • Biopsia broncoscopica (ma non per broncoscopia senza lesione della mucosa) • Drenaggio di ascessi o empiema 	<p>Allergia alla Penicillina o Ampicillina, impossibilità di assumere per OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefazolina o Ceftriaxone 50 mg Kg⁻¹ IM o EV • Clindamicina 20 mg Kg⁻¹ IM o EV
	<p><i>Procedure invasive sulle vie respiratorie con incisione della mucosa</i></p>	<p>Come sopra Scegliere farmaci attivi contro lo streptococco gruppo viridans. Considerare la Vancomicina per i pazienti betalattamici sensibili o meticillina resistenti</p>
	<p><i>Tratto gastrointestinale e genitourinario (GIT&GUT)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nessuna profilassi per le procedure • Profilassi solo quando esiste infezione accertata di GIT o GUT 	<p>Come sopra</p>
	<p><i>Infezioni di cute, strutture cutanee o tessuto muscoloscheletrico</i></p>	<p>Come sopra</p>

Bibliografia

1. Hurrell DG, Bachman JW, Feldt RH. How to evaluate murmurs in children. *Postgrad Med* 1989;86:239-41
2. McEwan AI, Birch M, Bingham R. The preoperative management of the child with a heart murmur. *Paediatr Anaesth* 1995;5:151-6
3. Coleman EN, Doig WB. Diagnostic problems with innocent murmurs in children. *Lancet* 1970; ii:228-32
4. Johnson R, Holzer R. Evaluation of asymptomatic heart murmurs. *Curr Paediatr* 2005;15: 532-8
5. Von Ungern-Sternberg BS, Habre W. Pediatric Anesthesia - potential risks and their assessment: part I. *Paediatr Anaesth* 2007;17:206-15
6. Diedericks J. Should I do this case? The paediatric murmur. *CME* 2008;26:141-4
7. McConnell ME, Adkins SB, Hannon DW. Heart murmurs in paediatric patients: when do you refer? *Am Fam Physician* 1999;60:558-65
8. Richmond S, Reay G, Habu Arb M. Routine pulse oximetry in the asymptomatic newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F83-8
9. Hoke TR, Donohue PK, Bawa PK et al. Oxygen saturation as a screening test for critical congenital heart disease: a preliminary study. *Pediatr Cardiol* 2002;23:403-9
10. Swenson JM, Fisher DR, Miller SA et al. Are chest radiographs and electrocardiograms still valuable in evaluating new pediatric patients with heart murmurs or chest pain? *Pediatrics* 1997;99:1-3
11. Danford DA, Gumbiner CH, Martin AB et al. Effects of electrocardiography and chest radiography on the accuracy of preliminary diagnosis of common congenital cardiac defects. *Pediatr Cardiol* 2000;21:334-40
12. Birkebaek NH, Hansen LK, Oxhoy H. Chest roentgenogram in the evaluation of heart defects in asymptomatic infants and children with a cardiac murmur: reproducibility and accuracy. *Pediatrics* 1999;103:E15
13. Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust. Heart murmurs (incidental), suggested management prior to elective surgery. 2008,5(3)151-6
14. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association, rheumatic fever, endocarditis, Kawasaki disease in the young, and the Council on clinical cardiology, Council on cardiovascular surgery and anaesthesia, and the Quality of care and outcomes research interdisciplinary working group. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M et al. *Circulation* 2007;115:&NA; downloaded from circ.ahajournals.org ISSN:1524-4539

Vaccinazioni

Data la frequenza delle vaccinazioni, soprattutto dall'età neonatale al 13° mese di vita, gli anestesisti pediatri devono spesso confrontarsi con il problema dei bimbi recentemente sottoposti a vaccinazione, o programmati per esserlo, che si presentano per valutazione anestesiologicala in vista di intervento chirurgico.

Il problema presenta due aspetti.

Il *primo* riguarda la possibilità che l'immunosoppressione provocata dai farmaci di un'anestesia generale, eseguita appena prima di una vaccinazione, possa condizionare una diminuita efficacia della vaccinazione stessa con aumentato rischio di complicazioni infettive.

L'anestesia è effettivamente in grado di interferire in molte fasi della risposta immune, fra cui la riduzione del numero dei linfociti e dell'attività fagocitaria, la mobilitazione fagocitica, la produzione di anticorpi, la fissazione del complemento, i meccanismi di killing intracellulare dei neutrofili e la trasformazione linfocitaria.^{1,2}

L'effetto immunomodulatore dell'anestesia generale e dell'intervento chirurgico è comunque minore e transitorio e, di conseguenza, non è in grado di provocare un'alterazione dell'efficacia del vaccino o un aumento della frequenza di complicazioni.^{3,4,5,6,7}

Inoltre, la diminuzione assoluta delle cellule B- e T- non si evidenzia nel neonato^{8,9} e la popolazione linfocitaria ritorna comunque nella norma entro 24-48 ore.^{9,10}

Il *secondo* riguarda la possibilità che le complicanze più comuni di una vaccinazione (febbre, malessere, pianto, dolore) eseguita prima di un'anestesia generale, possano essere mal interpretate come complicazioni postoperatorie, in particolare infettive. Tale rischio può essere evitato solo osservando un intervallo fra la vaccinazione routinaria e l'intervento chirurgico.

Gli eventi avversi ai vaccini inattivati (anti difterite, tetano, pertosse) diventano evidenti dopo circa 2 giorni e si esauriscono entro 5 giorni, mentre quelli dopo vaccini vivi attenuati si evidenziano da 7 a 21 giorni dopo la vaccinazione.^{11,12}

Poiché i programmi di vaccinazione sono elaborati al fine di provvedere a una protezione il più precoce possibile, riducendo così il rischio di contrarre una malattia infettiva, van der Walt e Robertson raccomandano: "...se possibile, quando necessario, dovrebbe essere la procedura che richiede anestesia a dover essere rinviata piuttosto che la vaccinazione di un bambino".¹³

Le domande cui è necessario rispondere quindi sono due:

1. Quanto tempo dopo un intervento chirurgico è necessario aspettare prima di somministrare un vaccino?
2. Quanto tempo dopo una vaccinazione è necessario aspettare prima di un intervento chirurgico in anestesia?

Non esistono risposte univoche a queste domande a livello delle istituzioni internazionali e nella comunità degli anestesisti.¹⁴

Nel documento del Ministero della Salute Italiano del 2005 non si fa menzione alcuna dell'anestesia e dell'intervento chirurgico come controindicazioni alle vaccinazioni.¹⁵

L'handbook sulle vaccinazioni della Gran Bretagna stabilisce che "la chirurgia non è una controindicazione alla vaccinazione e una recente vaccinazione non è controindicazione all'anestesia e alla chirurgia".¹⁶

L'handbook Australiano sulle vaccinazioni considera "un recente o imminente intervento chirurgico come *falsa controindicazione* alle vaccinazioni"¹⁷ mentre il Ministero della Salute della Nuova Zelanda, che nel 2002 stabiliva che "la vaccinazione deve essere evitata prima che siano trascorsi 3 giorni da una anestesia -12 giorni in caso di MMR (anti morbillo, parotite, rosolia) - al fine di evitare che un evento avverso dopo la vaccinazione condizioni un rinvio dell'anestesia", nel più recente documento del 2008 non fa più menzione di questa raccomandazione.¹⁸

Negli USA Centers for Disease Control Information non viene fatta menzione dell'anestesia o della chirurgia quali controindicazioni alle vaccinazioni.

(http://www.cdc.gov/nip/recs/controindicatios_vacc.htm).

In Olanda viene invece raccomandato di ritardare l'anestesia di 48 ore dopo una vaccinazione con vaccino inattivo e 2 settimane dopo vaccino vivo attenuato in accordo con le Linee Guida Nazionali della Sezione di Anestesia Pediatrica della Società Olandese di Anestesia (<http://www.sk-nva.org/richvaccinatie.htm>) .

Conclusioni

In conclusione, sembra ragionevole accettare che esista un rischio, anche se sfumato e teorico, associato all'anestesia nei bambini recentemente vaccinati. Questo rischio è indubbiamente piccolo ma può essere ridotto a zero assicurando che chirurgia, anestesia e vaccinazioni non coincidano.

Da una revisione dell'evidenza disponibile e dalla prospettiva di risk management sembra prudente adottare un approccio cauto quando il timing dell'intervento chirurgico d'elezione è programmabile. Il GdS raccomanda, al fine di ridurre il rischio di fallimento dell'immunizzazione, di incertezza diagnostica in caso di febbre postoperatoria e di discomfort del paziente nel caso in cui anestesia e chirurgia coincidano con un periodo di malessere dopo la vaccinazione, di seguire il seguente schema.¹⁴ **(C)**

1. Rinviare la procedura d'elezione che richiede l'anestesia piuttosto che la vaccinazione, specialmente nel neonato e nel lattante.
2. Rinviare le vaccinazioni di una settimana dopo una anestesia generale.
3. Posporre l'anestesia di una settimana dopo vaccinazione con vaccino inattivo (anti difterite, tetano, pertosse (DTPa), anti polio inattivo (IPV), anti Haemophilus influenzae b (Hib), anti Meningite C.
4. Posporre l'anestesia di tre settimane dopo vaccinazione con vaccino vivo attenuato: anti morbillo, parotite, rosolia (MPR), polio orale (non più utilizzato in Italia) e anti BCG (anti TBC).

Bibliografia

1. Lecky JH. Anesthesia and the immune system. Surg Clin North Am 1975;55:795-9
2. Hunter JD. Effects of anaesthesia on the human immune system. Hosp Med 1999;60:658-63
3. Puri P, Brazil J, Reen DJ. Immunosuppressive effects of anesthesia and surgery in the newborn: short term effect. J Pediatr Surg 1984;19:823-8
4. Hauser GJ, Chan MM, Casey WF et al. Immune dysfunction in children after corrective surgery for congenital heart diseases. Crit Care Med 1991;19:874-81
5. Mattila-Vuori A, Sal M, Lisalo E et al. Local and systemic immune response to surgery under balanced anaesthesia in children. Paediatr Anaesth 2000;10:381-8
6. Correa-Sales C, Tosta CE, Rizzo LV. The effects of anesthesia with thiopental on T-lymphocyte responses to antigen and mitogens in vivo and in vitro. Int Immunopharmacol 1997;19:117-28
7. Siebert JN, Posfay-Barbe, Habre W et al. Influence of anesthesia on immune responses and its effects on vaccination in children: review of evidence. Pediatr Anesth 2007;17:410-20
8. Puri P, Reen DJ, Browne O et al. Lymphocyte response after surgery in the neonate. Arch Dis Child 1979;54:599-603
9. Kurz R, Pfeiffer KP, Sauer H. Immunologic status in infants and children following surgery. Infection 1983;11:104-13
10. Platt MP, Lovat PE, Watson JG et al. The effects of anesthesia and surgery on lymphocyte population and function in infants and children. J Pediatr Surg 1989;24:884-7
11. DtaP vaccine. American Academy of Pediatrics. 2006;
<http://www.cispimmunize.org/fam/dtp/dtpimm.html>

12. MMR vaccine. American Academy of Pediatrics. 2006; <http://www.cispimmunize.org/fam/mmr/mmrimm.html>
13. van der Walt JH, Robertson D. Anaesthesia and recently vaccinated children. Paediatr Anaesth 1996;6:135-41
14. Short JA, van der Walt JH, Zoanetti DC. Immunization and anesthesia – an international survey. Paediatr Anaesth 2006;16:514-22
15. Calendario delle vaccinazioni dell'età evolutiva. Ministero della Salute. Decreto 7 aprile 1999, modificato dal Piano Sanitario 2003-2005. www.ministero della salute.it
16. Salisbury DM, Begg NT eds. Department of Health, 1996. Immunization against Infectious Disease "Green Book". HMSO Publications Centre, London 1996
17. National Health and Medical Research Council. The Australian Immunization Handbook, 8th edn, Canberra, ACT 2601, 2003
18. New Zealand Minister of Health. 2008, <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/indexmh/2008-national-immunisation-schedule-health-provider-booklet>