

ARTICOLO ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLE

Il test di tolleranza ad anestetici locali: nostra esperienza su 434 pazienti

The incremental challenge test to local anaesthetics: experience with 434 patients

R. SCOLOZZI, A. BOCCAFOGLI, L. VICENTINI
Centro Allergologico, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

Parole chiave

Anestetici locali • Allergia • Reazioni avverse a farmaci • Test di tolleranza

Key words

Local anaesthetics • Allergy • Adverse drug reactions • Incremental challenge test

Riassunto

Premessa

L'allergia agli anestetici locali (AL) di tipo amidico è estremamente rara. Ciononostante il problema d'identificare i pazienti a rischio di reazioni allergiche agli AL esiste considerato il numero elevato di anestesie locali eseguite e la prevalenza non trascurabile delle relative reazioni avverse.

Obiettivi

Valutare l'utilità del test abbreviato di tolleranza ad AL eseguito nel nostro Centro Allergologico in pazienti con reazioni avverse ad altri farmaci (Gruppo 1) o ad AL (Gruppo 2), o senza reazioni avverse nell'anamnesi (Gruppo 3).

Metodi

Il test di tolleranza è stato eseguito su 434 pazienti consecutivi (321 di sesso femminile), con mepivacaina 3%, lidocaina 2%, prilocaina 5% o bupivacaina 0,25%, senza vasocostrittori e conservanti. Il nostro protocollo consisteva di un "prick test" (alla diluizione 1:1), seguito da un'intradermoreazione (1:100) e poi da due iniezioni sottocutanee (1:10 e 1:1). L'analisi statistica è stata eseguita con il test del chi-quadrato.

Risultati

Cinquanta pazienti presentavano test cutanei positivi: all'intradermoreazione 45 (10,3%), nei quali il test è stato portato a termine senza reazioni avverse; al "prick test" 3 (0,6%) e all'iniezione sottocutanea 2 (0,4%) (1 con dispnea ed edema dell'ugola, ed 1 con orticaria), che sono stati avviati ad un ulteriore test di tolleranza con AL alternativo giunto alla fine senza eventi avversi. Il chi-quadrato non ha messo in evidenza differenze fra i gruppi.

Conclusioni

Tutti i test di tolleranza hanno identificato l'AL che non ha dato reazioni avverse nell'uso clinico (entro le due settimane successive). Il nostro protocollo pertanto ha dimostrato di essere sicuro ed efficace. Poiché numerosi test intradermici sono risultati falsamente positivi, suggeriamo di abbreviare ulteriormente questo protocollo omettendo il test intradermico.

Summary

Background

Adverse reactions to local anaesthetics (LAs) are a frequently encountered problem in the general population. Although true allergic reactions to amide-type LAs probably make up no more than 1% of all LAs adverse reactions, this problem exists and many physicians send their patients to allergy clinics for investigation of LAs hypersensitivity.

Objective

To evaluate the usefulness of our shortened incremental challenge test (ICT) among patients sent to select an LA that could be safely used. These patients reported a history of adverse reactions to other drugs (Group 1), or LAs (Group 2), or negative for drug adverse reactions (Group 3).

Methods

The ICT was performed on 434 consecutive subjects (321 female) with LAs: mepivacaine 3%, lidocaine 2%, prilocaine 5% or bupivacaine 0.25% with no vasoconstrictors or preservatives. The evaluation protocol was composed of one skin prick test (1:1), one intradermal test (1:100), followed by two subcutaneous challenges (1:10 and 1:1). Chi-square test was performed to evaluate the existence of different predisposition to ICT positivity among subjects of the 3 groups studied.

Results

Fifty patients showed positive skin tests: 45 with positive intradermal test (10.3%) underwent the subsequent challenge with no reactions; 3 (0.6%) with positive prick test, and 2 (0.4%) with systemic adverse reaction after subcutaneous challenge (1 patient developed dyspnea and uvular oedema, and 1 urticaria) completed ICT with a different LA with no adverse events occurring. Chi-square did not show any significant difference.

Conclusions

Our results confirm allergic reactions to LAs to be very rare. All the ICT have been completed in all the subjects, and nobody reported reactions after the clinical use (within the two

successive weeks). Therefore, our ICT is a safe and effective method of distinguishing those patients with an adverse reaction history to LA thereby indicating to the physician LAs that may be used for future procedures. Since numerous false positive intradermal tests have been reported, we also suggest shortening the standard protocol by omitting intradermal tests.

Introduzione

Dal debutto nel 1884 in terapia della cocaina da parte di Koller, gli anestetici locali (AL) sono ampiamente utilizzati in medicina per le loro proprietà di bloccare, reversibilmente, i canali del sodio e di compromettere il flusso di ioni sodio attraverso la membrana neuronale; ne consegue la riduzione della velocità e dell'ampiezza di depolarizzazione, e quindi degli impulsi nervosi nelle fibre sensitive ¹.

Gli AL contengono un anello aromatico idrofobico, che è connesso ad un'ammina idrofila secondaria o terziaria mediante una catena alchilica intermedia costituita o da un'amide o da un'estere. Sulla base appunto di questo legame all'anello aromatico, gli AL vengono classificati in amino-esteri (come la cocaina, la procaina, la clorprocaina, l'ametocaina) ed amino-amidi (ad esempio, la lidocaina, la bupivacaina, l'etidocaina, la ropivacaina) (Tab. I ²). I primi, gli esteridi degli acidi benzoico, aminobenzoico e meta-aminobenzoico, ormai praticamente abbandonati, almeno nella loro forma iniettiva, sono idrolizzati nel plasma dalla pseudocolinesterasi ad acido para-aminobenzoico, mentre i secondi, le amidi dell'acido benzoico, oggi comunemente usati, sono metabolizzati più lentamente dagli enzimi microsomiali epatici a metaboliti inattivi.

Tab. I. Classificazione degli anestetici locali ².

Esteri di	Non esteridi
Acido benzoico	Amidi
Cocaina	Dibucaina
Mepirilcaina	Bupivacaina
Acido para-aminobenzoico	Lidocaina
Benzocaina	Mepivacaina
Butetamide	Prilocaina
Butacaina	Etidocaina
Clorprocaina	Pramoxina
Procaina	Fenacaina
Tetracaina	Eteri
Acido meta-aminobenzoico	Pramoxina
Metabutetamide	Ketoni
Isobucaina	Diclonina
	Antistaminici
	Clorfeniramina

In odontoiatria gli studi epidemiologici riportano un'incidenza di reazioni avverse ad AL del 2,5-10%. Le reazioni avverse possono essere di tipo: 1) tossico ³⁻⁶, per un loro iperdosaggio o alterato assorbimento, cui consegue iperattivazione del sistema nervoso centrale con agitazione, ansia, convulsioni e tremori, ed a più alte dosi, depressione e coma; 2) psicosomatico, con coinvolgimento del sistema nervoso autonomo, con vertigini, iperdiaforesi, sindrome da iperventilazione, bradicardia e sincope ⁷; 3) idiosincrasico (da deficienze enzimatiche), dose-dipendente, con convulsioni, blocco respiratorio, e metemoglobinemia ⁸; 4) allergico o pseudoallergico, IgE-mediato/non IgE-mediato, da liberazione dei mediatori della flogosi allergica, con o senza il coinvolgimento delle IgE specifiche, con orticaria, angioedema, asma bronchiale e shock ⁸.

Reazioni allergiche vere, IgE-mediate, agli AL sono state dimostrate con estrema rarità: dallo 0,1 al 5% delle casistiche riportate ^{2 4 5 8-20}, anche nei bambini asmatici ²¹. Inoltre gran parte delle statistiche, quelle meno recenti, ha preso in considerazione anche le reazioni avverse agli AL del tipo estere, che attualmente sono usati solo sporadicamente per via iniettiva ²². Eventi avversi sono stati dimostrati anche con i conservanti (parabens, metabisolfiti) ²³ e l'adrenalina ²⁴ (Tab. II). Tra gli additivi, i metabisolfiti, presenti nelle preparazioni degli AL contenenti un vasocostrittore adrenergico per prevenirne l'ossidazione, hanno dato luogo a reazioni avverse anche di tipo IgE-mediato ²⁵. L'adrenalina, che viene associata all'anestetico locale allo scopo di prolungare, per le sue proprietà vasocostrittrici, la durata dell'anestesia regionale e di rendere ischemica la zona da operare, può indurre eventi avversi, anche clinicamente rilevanti, in presenza di concomitanti malattie cardiovascolari, come prolasso della mitrale e cardiopatia ischemica, ma non nel soggetto "normale" ²⁶. In questo caso entrano in gioco un'esagerata risposta individuale o un elevato e rapido passaggio in circolo come succede nel caso di puntura accidentale di un vaso ²⁷. È noto, infatti, che l'infiltrazione locale dei 18 mcg di adrenalina presenti in una tubofiala di mepivacaina da 1,8 ml con adrenalina 1:100.000, aumenta la concentrazione plasmatica di questa catecolamina al pari di un'anestesia locale senza vasocostrittore od il solo intervento odontoiatrico ²⁸.

Dal punto di vista allergologico riveste cruciale importanza la possibilità di cross-reazioni all'interno del gruppo degli AL e di quello degli additivi ¹³, e fra

Tab. II. Reazioni avverse ad anestetici locali: manifestazioni cliniche.

Non correlate all'anestetico locale

- Psicomotorie: iperventilazione, vasovagali, adrenergiche
- Stimolazione del simpatico (cardiopalmo, angoscia, sudorazione, crisi ipertensiva)
- Trauma operatorio

Tossiche (dose-dipendenti): le dosi massime consentite nell'adulto sono di 4 mg/Kg per l'anestetico puro, 7 mg/Kg quando è associato ad un vasocostrittore, 2 mg/Kg se somministrato per via endovenosa.

- Effetti locali (nevrite tossica locale, blocco neurale prolungato)
- Effetti regionali
 - sindrome di Horner: blocco delle radici T1-T4
 - ritenzione urinaria da blocco sacrale
 - ipoglicemia da blocco extradurale alto
- Effetti neurologici focali (convulsioni, emiparesi, afasia, letargia profonda, diplopia, amaurosi)
- Effetti ematologici (metemoglobinemia da metaboliti della procaina e della prilocaína)
- Effetti sistemici
 - sul S.N.C.
 - per concentrazioni plasmatiche di 2-4 mcg/ml: vertigini, acufeni, parestesie periorali, linguali e secchezza del cavo orale
 - per concentrazioni plasmatiche superiori a 8 mcg/ml: confusione, disartria, tremori, mioclonie, convulsioni, sincope, coma, arresto respiratorio
 - cardiovascolari per concentrazioni plasmatiche superiori a 20 mcg/ml: bradicardia, riduzione della gittata cardiaca, vasodilatazione, ipotensione, collasso, fibrillazione ventricolare, arresto cardiaco

Dovute ad additivi o all'iniezione

- Epinefrina, solfiti, parabens, antibiotici, analgesici
- Enfisema sottocutaneo traumatico

Idiosincrasiche (convulsioni ed arresto cardiorespiratorio da lidocaina)

Allergiche (orticaria/angioedema, asma bronchiale, shock anafilattico, dermatite da contatto)

Pseudoallergiche (da instabilità mastocitaria)

AL ed additivi. Tale eventualità è stata dimostrata tra gli AL esteri dell'acido benzoico²⁹ e tra questi ed i parabens¹³. I composti amidici, invece, non causano di norma cross-reazioni^{6,9,30} ad eccezione del paziente descritto da Cuesta-Herranz et al.³¹, nel quale il test di provocazione risultò positivo sia con la mepivacaina sia con la lidocaina, e di quello riportato da Warrington e McPhillips³² con cross-reazione tra lidocaina, prilocaína e bupivacaina.

L'esecuzione del test di tolleranza suggerito nel 1989 dal Memorandum della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica (Tab. III³³) ha dato la possibilità in concerto con altri Autori d'identificare un anestetico locale "sicuro"^{2,8,10,12,13,34-38}. Le prove cutanee classiche – "scratch test", "prick test" ed intradermoreazione – quando utilizzate singolarmente, hanno infatti scarsa attendibilità diagnostica sia perché il meccanismo patogenetico della reazione avversa è solo eccezionalmente IgE-mediato^{9,31} sia per l'alta incidenza di reazioni falsamente positive^{10,11}. Nella pratica clinica, d'altronde, l'interesse primario è in fondo solo quello di trovare un anestetico locale alternativo a quello di cui si sospetta la responsabilità nell'aver provocato una reazione avversa, il più delle volte anamnestica, ed il test di tolleranza è utile ap-

punto per questo fine, utilizzando la formulazione farmaceutica senza conservanti e senza adrenalina, che sarà poi usata nell'anestesia³⁹.

Alla luce di queste premesse è stato disegnato questo studio prospettico con lo scopo di utilizzare un protocollo diagnostico semplificato del test di tolleranza in pazienti con o senza reazioni avverse ad AL, od altri farmaci, nell'anamnesi.

Casistica e metodi

Sono stati arruolati nello studio 434 pazienti, 321 femmine (73,8%) e 113 maschi (26,1%), di età da 9 a 70 anni (media: 40 ± 17), inviati al Centro Allergologico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara dal 1° gennaio 1999 al 31 dicembre 2002 per eseguire test di tolleranza per AL. La prova era stata richiesta da odontoiatri (42,8% dei casi), dermatologi (32%), anestesisti (6,9%), chirurghi (3%) o dal medico di famiglia spesso per sollecitazione degli stessi pazienti (15,2%). Trentatré soggetti erano atopici (7,6%).

I pazienti sono stati divisi in 3 gruppi (Tab. IV). Il 1° gruppo comprendeva 247 (56,9%) soggetti con, nel-

Tab. III. Test di tolleranza per anestetici locali (*Memorandum della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica*)³³.

Tempo	Diluizione	Test
	1:1	"prick"
Dopo 15 m'	1:100	0,02 ml ID
Dopo 15 m'	1:10	0,02 ml ID
Dopo 15 m'	1:10	0,1 ml SC
Dopo 15 m'	1:1	0,1 ml SC
Dopo 15 m'	1:1	0,5 ml SC
Dopo 15 m'	1:1	1 ml SC
Dopo 15 m'	1:1	2 ml SC

l'anamnesi, reazioni avverse a farmaci diversi dagli AL (acido acetilsalicilico e F.A.N.S. [56,8%], antibiotici betalattamici [15,5%], cotrimoxazolo [4,4%], chinoloni [2%], macrolidi [1,8%] ed altri farmaci [19,1%]). Il 2° gruppo era formato da 67 (15,3%) soggetti che riferivano eventi avversi ad AL: in 3 casi alla lidocaina, in 13 casi alla mepivacaina; purtroppo in 51 casi non si è riusciti ad identificare l'anestetico locale, presunto responsabile dell'evento avverso, nonostante ci si sia rivolti in molti casi per un approfondimento anamnestico al Collega che aveva praticato l'anestesia locale. I quadri clinici riferiti erano orticaria-angioedema in 25 casi (37,3%), sincope o lipotimia in 19 (28,3%), dispnea in 5 (7,46%), sensazione di calore in 4 (5,9%), vomito in 4 (5,9%), eritema in 2 (2,9%), shock in 2 (2,9%), cefalea in 2 (2,9%) e parestesie in 2 casi (2,9%). Il 3° gruppo era costituito da 120 soggetti (27,6%) senza eventi avversi a farmaci nell'anamnesi.

Sono stati eseguiti nei 434 pazienti test di tolleranza con AL senza adrenalina e senza conservanti. In 363 casi (83,6%) è stata usata la mepivacaina (Carbocaina 3%, f; AstraZeneca, Milano); in 51 casi (11,7%) la prilocaina (Xylonest 5%, f; AstraZeneca); in 13 casi (2,9%) la lidocaina (Xylocaina 2%, f; AstraZeneca) ed in 7 casi (1,6%) la bupivacaina (Marcaina 0,25%, f; AstraZeneca).

Nei pazienti del 1° gruppo che presentavano nell'anamnesi reazioni avverse a farmaci diversi dagli AL, sono stati eseguiti test di tolleranza alla mepivacaina,

nel 2° gruppo, sulla base delle consolidate conoscenze sulla non cross-reattività fra gli anestetici amidici^{9 30}, nei 3 casi con reazioni avverse alla lidocaina sono stati eseguiti test di tolleranza alla mepivacaina, nei 13 casi con reazioni avverse alla mepivacaina il test di tolleranza è stato praticato con la lidocaina, e nei rimanenti 51 casi con anamnesi non conclusiva con la prilocaina. Nel 3° gruppo di 120 soggetti senza reazioni avverse a farmaci sono stati eseguiti test di tolleranza in 113 con la mepivacaina ed in 7 con la bupivacaina per richiesta esplicita dell'odontoiatra (Fig. 1).

Il nostro test di tolleranza è stato eseguito con le seguenti modalità (Tab. V): all'inizio è stato praticato un "prick test" con il farmaco non diluito; se negativo, dopo 15 m', seguiva un'intradermoreazione con una diluizione 1:100 del farmaco (0,02 mL: 0,006 mg di mepivacaina, 0,004 mg di lidocaina, 0,010 mg di prilocaina o 0,005 mg di bupivacaina); se questa era negativa, ad intervalli di 20 m', il paziente riceveva per via sottocutanea 0,1 mL del farmaco diluito 1:10 (0,3 mg di mepivacaina, 0,2 mg di lidocaina, 0,5 mg di prilocaina o 2,5 mg di bupivacaina), ed infine del farmaco non diluito 0,1 mL (3 mg di mepivacaina, 2 mg di lidocaina, 5 mg di prilocaina o 2,5 mg di bupivacaina). Tutti i test sono stati eseguiti con specialità senza vasocostrittori e conservanti³⁹.

Al tempo del test di tolleranza, tutti i soggetti erano esenti da patologie rilevanti ed in fase acuta e non assumevano antistaminici e corticosteroidi da almeno una settimana. Tutti gli altri trattamenti farmacologici prescritti per malattie croniche ed in fase stabilizzata erano stati concessi.

I test di tolleranza sono stati eseguiti in un poliambulatorio dell'Azienda ove erano contemporaneamente presenti colleghi anestesisti-rianimatori. Tutti i pazienti rimanevano in osservazione in un'apposita sala d'attesa per almeno 4 ore dopo la fine del test di tolleranza e venivano rivisti il giorno dopo allo scopo di raccogliere notizie di eventuali reazioni tardive. Venivano infine invitati a comunicare, anche telefonicamente, l'eventuale insorgenza o no di eventi avversi nell'occasione dell'anestesia locale (entro le due settimane successive).

Come analisi statistica per il confronto fra i gruppi è stato utilizzato il Chi-quadrato.

Tab. IV. Caratteristiche dei pazienti.

Gruppo	Numero	Maschi	Femmine	Età Media	Atopia
1° (con reazioni avverse a farmaci)	247	56	191	47	9
2° (con reazioni avverse ad anestetici locali)	67	26	41	36	5
3° (senza reazioni avverse a farmaci)	120	31	89	37	19

Tab. V. Test di tolleranza per anestetici locali in questo studio.

Tempo	Diluizione	Test
	1:1	"prick"
Dopo 15 m'	1:100	0,02 ml ID
Dopo 15 m'	1:10	0,1 ml SC
Dopo 20 m'	1:1	0,1 ml SC

Risultati

Nel 1° gruppo, 247 pazienti con reazioni avverse a farmaci diversi dagli AL nell'anamnesi, sono stati portati a termine 243 test di tolleranza, di cui 43 con positività all'intradermoreazione (pomfo, con o senza pseudopodi, ed eritema di diametro medio superiore di 2 mm o più rispetto alla soluzione salina di controllo). I 4 pazienti, nei quali il test di tolleranza era stato interrotto, 2 al "prick test" e 2 al primo test sottocutaneo, sono stati ritestati non meno di una settimana dopo con la prilocaína senza eventi avversi.

Nel 2° gruppo, 67 pazienti con reazioni avverse ad AL, uno è risultato positivo al "prick test" con prilocaína, mentre nei 2 pazienti positivi all'intradermoreazione, uno con lidocaína e l'altro con prilocaína, i test sono stati interrotti e poi reiniziati e portati a termine senza reazioni avverse con prilocaína e lidocaína rispettivamente.

Il 3° gruppo, 120 pazienti senza eventi avversi a farmaci, ha portato a termine tutti i test di tolleranza senza reazioni (Fig. 2).

In sintesi, nei 434 pazienti sono risultati positivi 4 test con la mepivacaína (0,92%), 1 test con la lidocaína (0,23%) e 2 test con la prilocaína (0,46%).

In 2 casi sono stati registrati eventi avversi di tipo sistemico, entrambi con la mepivacaína sottocute alla dose di 0,1 ml del farmaco diluito 1:10 (0,1 mg): nel primo dispnea ed edema dell'ugola, nel secondo orti-

caria alla base del collo. Appartenevano entrambi al 1° gruppo per allergia alla penicillina e pseudoallergia all'acido acetilsalicilico rispettivamente.

Negli atopici la prevalenza di reazioni avverse ad AL o di test di tolleranza positivi non differiva significativamente dagli altri soggetti.

Nel 1° gruppo, in assenza di eventi avversi ad AL nell'anamnesi, in presenza di un'intradermoreazione positiva, il test di tolleranza non è stato interrotto ed è arrivato alla fine senza reazioni avverse. Nel 2° gruppo, quello con anamnesi positiva per eventi avversi in corso di anestesi locali, un'intradermoreazione positiva ha consigliato l'interruzione del test. Il successivo test di tolleranza con AL alternativo non ha dato luogo a reazioni avverse.

Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa fra i gruppi all'analisi con il Chi quadrato. Nessun paziente ha avuto reazioni avverse nel successivo uso clinico (entro due settimane).

Discussione

In questo studio la prevalenza (< 1%) dei test di tolleranza positivi per AL si allinea con quanto riportato da altri Autori^{4 5 8-13 15 17 19-21 27 40-41} e conferma la rarità delle reazioni allergiche a questi composti. In accordo con Haddi et al.⁴², ma non con Hogdson et al.¹¹, la prevalenza di reazioni avverse ad AL o di test di tolleranza positivi non era significativamente diversa negli atopici e negli altri soggetti.

Vi è d'altronde da considerare che la positività del test non è sempre indicativa di allergia, di reazione IgE-mediata. Nei 43 casi del 1° gruppo in cui l'intradermoreazione è risultata positiva, il test di tolleranza non è stato interrotto ed è stato portato a termine senza eventi avversi. I casi aneddotici di allergia ad AL riportati in letteratura si riferiscono probabilmente ad interpretazioni di intradermoreazioni falsamente positive^{27 43}. Nel 2° gruppo, invece, stante la probabilità di un'allergia all'AL, l'intradermoreazione

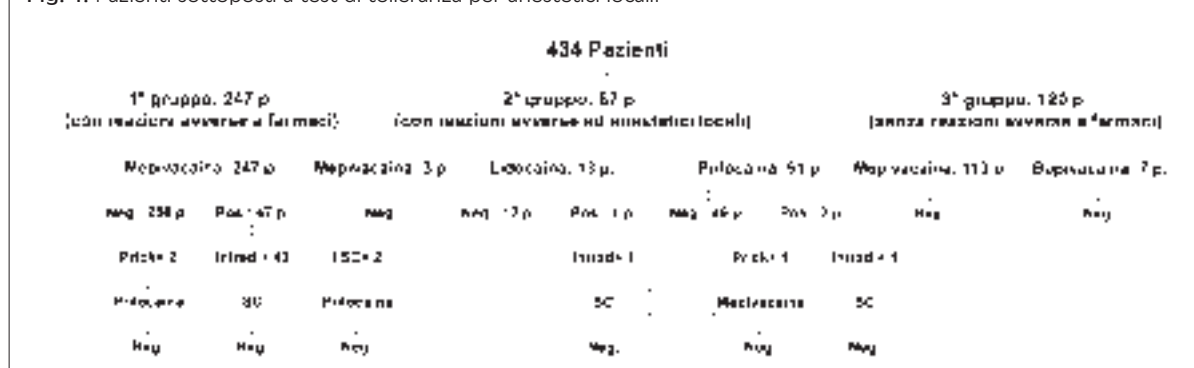
Fig. 1. Pazienti sottoposti a test di tolleranza per anestetici locali.

Fig. 2. Test di tolleranza eseguiti, interrotti e portati a termine.

Incremental challenge test n. 434							
Mepivacaina n. 363 (83,6%)		Lidocaina n. 13 (2,9%)		Prilocaina n. 51 (11,7%)		Bupivacaina n. 7 (1,6%)	
Negativi n. 316	Interrotti n. 4 (1,1%)	Negativi n. 12	Interrotti n. 0	Negativi n. 49	Interrotti n. 1 (1,9%)	Negativi n. 7	Interrotti n. 0
· dopo Prick: 2				dopo Prick: 1			
· dopo Ia I SC: 2							

se positiva ha indotto a sospendere il test ed a rivolgersi ad altro AL. Ma non sappiamo se i test di tolleranza interrotti dopo i "prick" o dopo l'intradermoreazione avrebbero potuto essere continuati fino alla fine senza eventi avversi. Certamente diligenza e prudenza impongono di interrompere il test di tolleranza se il "prick" è positivo e se l'intradermoreazione è positiva in presenza di un'anamnesi con reazioni avverse ad AL, per indirizzarsi poi verso un altro composto amidico. Rimane, però, francamente un dubbio sulla natura allergica della reazione positiva, dubbio che, in mancanza di prove diagnostiche *in vitro*, potrà essere risolto solo dall'eventuale tolleranza a quell'anestetico locale somministrato inavvertitamente "per errore". Vi è inoltre da considerare che, quantunque le reazioni avverse veramente IgE-mediate siano, come si è visto, molto rare, gran parte di esse vengono erroneamente etichettate come "allergiche" ⁴⁴ per la presenza di un'anamnesi troppo spesso vaga ed equivoca e per la mancanza di test immunologici in grado di identificare l'antigene ⁹, le IgE anestetico locale-specifiche ³⁹ o l'immunocomplesso anestetico locale-apteno + carrier ¹⁰, con l'ovvia conseguenza che i soggetti che le riferiscono nell'anamnesi si vedono rifiutare anestesie locali per piccoli interventi chirurgici od odontoiatrici od addirittura si vedono proporre un'anestesia generale (previo consenso che non è certamente preceduto da una corretta informazione).

Rimane inoltre, francamente, difficilmente interpretabile sul piano etiopatogenetico quel 37,3% di pazienti, risultati poi negativi al test di tolleranza, che hanno riferito l'orticaria/angioedema come reazione avversa ad AL (anamnesi non attendibile, intolleranza ad additivi? coinvolgimento di altri farmaci? reazione psicosomatica? ⁴⁵).

Solo nei 2 pazienti nei quali il test sottocutaneo (0,1 ml del farmaco diluito 1:10) si è associato a dispnea ed edema dell'ugola, o orticaria, una patogenesi anafilattica/oide ci sembra invece molto verosimile.

Sulla base di questo e di tutti gli studi casistici pubblicati in letteratura, si è indotti pertanto a ritenere che la maggior parte delle richieste di prove allergiche ad AL, formulate sulla base della presenza anamnestica di atopia, sindromi allergiche respiratorie e reazioni avverse a farmaci diversi dagli AL, siano ingiustificate. Solo uno studio epidemiologico corretto potrebbe contribuire a risolvere il problema sulla reale incidenza dell'allergia ad AL. L'attuale stato delle conoscenze si fonda, infatti, solo sull'analisi di dati che provengono dalla divulgazione di personali esperienze casistiche. Pertanto, in mancanza di osservatori epidemiologici od almeno di sistemi di monitoraggio informativo, noi non conosciamo la reale incidenza delle reazioni avverse ad AL.

Attualmente, la sensazione comune è che i timori nei confronti di possibili reazioni avverse di tipo anafilattico/oide verso gli AL non siano fondati ⁴⁶.

Se si tiene conto però del numero elevato di anestesie locali che vengono effettuate, e di conseguenza del numero delle reazioni avverse segnalate, non si può non convenire che obiettivamente il problema esiste ed è molto coinvolgente sul piano della responsabilità professionale nell'attuale medicina "difensiva". I test di tolleranza ad AL alternativi senza adrenalina e senza conservanti/stabilizzanti, pur non essendo in grado di garantire una certezza assoluta, offrono, allo stato attuale delle conoscenze, un indice di probabilità assai elevato in base al quale l'uso di quell'anestetico "meno probabilmente" darà luogo in quel paziente ad eventi avversi di tipo anafilattico/oide ^{11 18 37}. La negatività del test di tolleranza contribuirà pertanto da un lato ad instaurare un clima sereno in paziente, medico e specialista e dall'altro a ridurre l'incidenza delle reazioni avverse di tipo psicosomatico che hanno una prevalenza, come si è visto, non trascurabile ⁴⁵.

In conclusione, riteniamo indicazione assoluta all'esecuzione di tali test la presenza di una pregressa reazione avversa ad AL nell'anamnesi (che deve essere

raccolta in modo assai accurato, e non con la mera compilazione di un modulo affidata al paziente) ed indicazione relativa la presenza di una condizione psicologica di avversione o di fobia nei confronti dell'anestesia locale.

Bibliografia

- ¹ Strichartz GR. *Neural physiology and local anaesthetic action*. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. *Neural blockade in clinical anaesthesia and management of pain*. 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998:35-54.
- ² Nettis E, Napoli G, Ferrannini A, Tursi A. *The incremental challenge test in the diagnosis of adverse reactions to local anesthetics*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;91:402-5.
- ³ Milam SB, Giovannitti JA, Bright D. *Hypersensitivity to amide local anesthetics*. Oral Surg 1983;56:593.
- ⁴ Berkun Y, Ben-Zvi A, Levy Y, Galili D, Shalit M. *Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients*. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;91:342-5.
- ⁵ Andri L, Senna GE, Betteli C, Givanni S, Faccioni F, Cavalleri MP. *Reazioni avverse ad anestetici locali (studio su di una casistica di 194 soggetti)*. Giornale Italiano di Allergologia e Immunologia Clinica 1992;2:385-91.
- ⁶ Adriani J, Coffman VD, Narghi M. *The allergenicity of lidocaine and other amide and related local anesthetics*. Anesth Rev 1986;13:30-6.
- ⁷ Baluga JC, Casamayou R, Carozzi E, Lopez N, Anale R, Borges R, et al. *Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality?* Allergol Immunopathol 2002;30:14-9.
- ⁸ Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. *Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases*. J Allergy Clin Immunol 1996;97:933-7.
- ⁹ Incaudo G, Shatz M, Patterson R, Rosenberg M, Yamamoto F, Hamburger RN. *Administration of local anaesthetics to patients with an history of prior adverse reaction*. J Allergy Clin Immunol 1978;61:339.
- ¹⁰ Schatz M. *Skin testing and incremental challenge in the evaluation of adverse reactions to local anesthetics*. J Allergy Clin Immunol 1984;74:606.
- ¹¹ Hodgson TA, Shirlaw PJ, Challacombe SJ. *Skin testing after anaphylactoid reactions to dental local anesthetics*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;75:706-11.
- ¹² Wasserfallen JP, Frei PC. *Long-term evaluation of usefulness of skin and incremental challenge tests in patients with history of adverse reaction to local anesthetic*. Allergy 1995;50:162.
- ¹³ Eggleston ST, Lush LW. *Understanding allergic reactions to local anesthetics*. Ann Pharmacother 1996;30:851-7.
- ¹⁴ Seng GF, Kraus K, Cartwright G, Nerone R, Pacione R. *Confirmed allergic reactions to amide local anesthetics*. Gen Dent 1996;44:52-4.
- ¹⁵ Fisher MM, Bowey CJ. *Alleged allergy to local anaesthetics*. Anaesth Intensive Care 1997;25:611-4.
- ¹⁶ Ogunsalu CO. *Anaphylactic reaction following administration of lignocaine hydrochloride infiltration. Case report*. Aust Dent J 1998;43:170-1.
- ¹⁷ Wildsmith JA, Mason A, McKinnon RP, Rae SM. *Alleged allergy to local anaesthetic drugs*. Br Dent J 1998;184:507-10.
- ¹⁸ Tamayo E, Perez M, Gomez JJ, Alvarez FJ. *Allergy of anaesthetizing agents in Spain*. Br J Anaesth 1999;83:336-7.
- ¹⁹ Bourrain JL. *Allergy to local anesthetics*. Rev Stomatol Chir Maxillofac 2000;101:174-9.
- ²⁰ Astarita C, Gargano D, Romano C, Cutajar M, Manguso F, Montanaro D, et al. *Long-term absence of sensitization to mepivacaine as assessed by a diagnostic protocol including patch testing*. Clin Exp Allergy 2001;31:1762-70.
- ²¹ Cetinkaya F. *Sensitivity to local anaesthetics among asthmatic children*. Int J Paediatr Dent 2001;11:405-8.
- ²² Errigo E. *Reazioni avverse da anestetici locali*. Giorn It Allergol Immunol Clin 1995;5:164.
- ²³ Aldrete JA, Johnson DA. *Evaluation of intracutaneous testing for the investigation of allergy to local anesthetic agents*. Anesth Analg 1970;49:173-81.
- ²⁴ Cawson RA, Curson I, Wittington DR. *The hazard of dental local anesthetics*. Br Dent J 1983;154:253-8.
- ²⁵ Campbell JR, Maestrello CL, Campbell RL. *Allergic response to metabisulfite in lidocaine anesthetic solution*. Anesth Prog 2001;48:21-6.
- ²⁶ Negrini CA. *L'allergia agli anestetici locali: mito o realtà?* Not Allergol 1994;13:87.
- ²⁷ Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Croizier A. *Anestetici locali*. In: Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, eds. *Il rischio allergico in anestesia e rianimazione*. Milano: Masson 1992:64.
- ²⁸ Chernow B, Balestrieri F, Ferguson CD. *Local dental anesthesia with epinephrine. Minimal effects on the sympathetic nervous system or on hemodynamic variables*. Arch Intern Med 1983;143:2141.
- ²⁹ Nagel JE, Fuscaldo JT, Fireman PL. *Paraben allergy*. JAMA 1977;237:1594.
- ³⁰ Schatz M, Fung DL. *Anaphylactic and anaphylactoid reaction due to anesthetics agents*. Clin Rev Allergy 1986;4:215.
- ³¹ Cuesta-Herranz J, de las Heras M, Fernandez M, Lluch M, Figueredo E, Umpierrez A, et al. *Allergic reaction caused by local anesthetic agents belonging to the amide group*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:427-8.
- ³² Warrington RJ, McPhillips S. *Allergic reaction to local anesthetic agents of the amide group*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:855.
- ³³ SIAIC Memorandum. *Diagnostica di allergia a farmaci*. Folia Allergol Immunol Clin 1989;36:437.
- ³⁴ Fisher MM, Graham R. *Adverse responses to local anaesthetics*. Anaesth Intensive Care 1984;12:325-7.
- ³⁵ Boncinelli S, Lorenzi P, Marsili M, Nerucci P, Emmi L, Stendardi L. *Problemi di sicurezza nell'impiego degli anestetici locali in ambito odontostomatologico*. G Anest Stomatol 1989;18:7-26.

- ³⁶ Escolano F, Aliaga L, Alvarez J, Alcon A, Olive A. *Reacciones alérgicas a los anestésicos locales*. Rev Esp Anestesiol Reanim 1990;37:172-5.
- ³⁷ Troise C, Voltolini S, Minale P, Modena P, Negrini AC. *Management of patients at risk for adverse reactions to local anesthetics: analysis of 386 cases*. J Investig Allergol Clin Immunol 1998;8:172-5.
- ³⁸ Ball IA. *Allergic reactions to lignocaine*. Br Dent J 1999;13:186:224-6.
- ³⁹ D'Amato G, Giannetti A, Marone G, Moscato G, Meneghini A, Negrini AC, et al. *Memorandum SIAIC sulla diagnosi di allergia-intolleranza a farmaci*. Giornale Italiano di Allergologia e Immunologia Clinica 1998;8:568-95.
- ⁴⁰ Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA. *Il rischio allergico in anestesia-rianimazione*. Milano: Masson Italia 1992.
- ⁴¹ Vervloet D, Pradal M. *Local anaesthetics*. In: *Drugs allergy*. Uppsala (Sweden); Kabi Pharmacia Uppsala 1992:6.
- ⁴² Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kliesabauer J, et al. *Atopy and systemic reactions to drugs*. Allergy 1990;45:236-9.
- ⁴³ Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Boisson-Bertrand S. *Additivi, Solventi ed altre sostanze*. In: Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, eds. *Il rischio allergico in anestesia e rianimazione*. Milano: Masson S.p.A. 1992:71.
- ⁴⁴ Milam SB, Giovannitti JA, Bright D. *Hypersensitivity to amide local anesthetics? Report of a case*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1983;56:593-6.
- ⁴⁵ Rood JP. *Adverse reaction to dental local anaesthetic injection: "allergy" is not the cause*. Br Dent J 2000;189:380-4.
- ⁴⁶ Selcuk E, Erturk S, Afrashi A. *An adverse reaction to local anaesthesia: report of a case*. Dent Update 1996;23:345-6.
- ⁴⁷ De Swarte RD, Schatz M. *Local anesthetics*. In: Patterson R, ed. *Allergic diseases (diagnosis and management)*. Philadelphia: JB Lippincott 1985:622.
- ⁴⁸ De Shazo RD, Nelson HS. *An approach to the patients with a history of local anesthetics hypersensitivity: experience with 90 patients*. J Allergy Clin Immunol 1979;63:387.
- ⁴⁹ Halpern BB, Amache N. *Diagnosis of drug allergy "in vitro" with the lymphocyte transformation test*. Allergy 1976;40:168.