

**S.A.R.N.e P.I.**

Società di Anestesia e Rianimazione  
Neonatale e Pediatrica Italiana

Presidente Leonardo Bussolin  
Tesoriera Roberta Silipo  
Past President Simonetta Tesoro  
Incoming President Sergio Picardo  
Direttore Scientifico Giorgio Conti

Referente Europeo Andrea Moscatelli  
Responsabile Italia Settentrionale Milo Vason  
Responsabile Italia Centrale Alberto Lai  
Responsabile Italia Meridionale Carmelo Minardi

## **Raccomandazioni vaccinazione Covid-19**

È noto che il periodo perioperatorio influisce sulla risposta immunitaria; sia la chirurgia che l'anestesia generale esercitano, infatti, alcuni effetti sul sistema immunitario. Lo stress associato alla chirurgia è stato dimostrato essere immunosoppressivo in quanto induce un aumento di catecolamine e cortisolo, capaci di sopprimere l'attività di macrofagi, linfociti T e la produzione di anticorpi<sup>i,ii,iii,iv</sup>. Molti farmaci anestetici modulano la risposta immunitaria attraverso differenti meccanismi, la maggior parte dei quali con effetti sull'immunità innata, ed in parte sulla risposta umorale<sup>1</sup> diminuendo la capacità dell'organismo di avviare determinate risposte infiammatorie e dei neutrofili di uccidere eventuali agenti patogeni<sup>2,3,4</sup>.

Gli effetti dell'anestesia sulla risposta immunitaria sono in gran parte basati su studi in vitro ed in vivo, in pazienti senza alcuna manifestazione clinica. Quelli svolti sulla popolazione pediatrica suggeriscono una lieve neutropenia e linfopenia dopo chirurgia e anestesia generale nei bambini, ma tale tendenza non è stata osservata nei neonati; la maggior parte di questi effetti sono citati dalla letteratura come minori e transitori, con dunque solo effetti teorici degli anestetici sull'efficacia del vaccino<sup>1,v</sup>.

L'effetto sul sistema immunitario esercitato dai farmaci usati in anestesia è riassunto nella tabella sottostante dove si può evincere che, scelte anestesilogiche diverse, possono avere un ruolo diverso, negativo o positivo, sulla risposta immunitaria sia allo stress chirurgico che alla stessa anestesia.

TABLE 4 Anesthetic effects on immune response

Volatile anesthetics	Inhibits lymphocyte proliferation and neutrophil activity; decreases NK cell numbers and proinflammatory cytokine levels <sup>a,b</sup>
Propofol	Inhibits neutrophils, monocytes and macrophages; increases tissue infiltration of NK cells and helper-T cells <sup>b</sup>
Midazolam	Inhibits lipopolysaccharide-evoked proinflammatory response in macrophages <sup>b,c</sup>
Nitrous oxide	Inhibits monocyte activity <sup>d</sup>
Ketamine	Impairs innate immunity and reduces the number and activity of NK cells in animal models <sup>b</sup>
Fentanyl	Inhibits NK cell activity <sup>b</sup>
Morphine	Inhibits neutrophil, monocyte, macrophage, and lymphocyte functions; depresses NK function; alters the T-helper lymphocytes differentiation <sup>a,b,e</sup>
Local anesthetics	In the setting of regional and neuraxial anesthesia, attenuates the surgical stress by blocking the sympathetic nervous system and, therefore, does not have any immunocompromising effects <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth* 2008; 22:263-277.

<sup>b</sup>Siebert JN, Posfay-Barbe KM, Habre W, Siegrist CA. Influence of anesthesia on immune responses and its effect on vaccination in children: review of evidence. *Paediatr Anaesth* 2007; 17:410-420.

<sup>c</sup>Horiguchi Y, Ohta N, Yamamoto S, et al. Midazolam suppresses the lipopolysaccharide-stimulated immune responses of human macrophages via translocator protein signaling. *Int Immunopharmacol* 2019; 66:373-382.

<sup>d</sup>Fleischmann E, Lenhardt R, Kurz A, et al. Nitrous oxide and risk of surgical wound infection: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366:1101-1107.

<sup>e</sup>McCarthy L, Wetzel M, Sliker JK, et al. Opioids, opioid receptors, and the immune response. *Drug Alcohol Depend* 2001; 62:111-123.

La relazione tra vaccinazione ed anestesia diventa più rilevante nel mezzo della pandemia globale in corso, laddove spesso i pazienti pediatrici si trovano a dover posticipare vaccinazioni di routine. Effettuare la vaccinazione durante l'anestesia generale potrebbe emergere come un modo per recuperare (o evitare) tale ritardo; in tal caso, sarebbe auspicabile somministrare il vaccino dopo il completamento dell'intervento chirurgico, o al momento della dimissione, per ridurre al minimo la confusione nel caso in cui si dovessero verificare effetti collaterali legati al vaccino<sup>vi</sup>.

L'*American Academy of Pediatrics* afferma che non esistono controindicazioni alla somministrazione del vaccino in prossimità di interventi chirurgici e/o anestesia, e che la vaccinazione durante il ricovero o alla dimissione è anzi

preferibile<sup>vii</sup>; l'unica eccezione è rappresentata dal vaccino MMR (l'Accademia consiglia di posticiparlo dopo trasfusioni di sangue o emoderivati a causa del rischio di interazione tra il vaccino vivo e gli anticorpi presenti nel prodotto trasfuso). Il comitato consultivo del CDC (*The Centers for Disease, Control and Prevention*) sulle pratiche di immunizzazione raccomanda che i vaccini vengano eventualmente somministrati prima dell'intervento chirurgico o non appena le condizioni del paziente siano stabili dopo la procedura<sup>viii</sup>.

Senza dimenticare i rischi teorici di diminuita o alterata risposta alla vaccinazione in pazienti sottoposti ad anestesia generale, ad oggi non esiste una controindicazione assoluta alla vaccinazione effettuata durante l'anestesia generale; tuttavia, gli effetti sistemici della vaccinazione, come ad esempio febbre e malessere, potrebbero potenzialmente complicare il decorso postoperatorio<sup>x</sup>.

Attualmente non esiste un consenso univoco sulla vaccinazione durante il periodo perioperatorio.

In un sondaggio internazionale condotto dalla *Leeds General Infirmary* nel Regno Unito, la maggior parte degli anestesisti ha preferito ritardare interventi chirurgici in elezione due o tre settimane dopo l'immunizzazione con vaccini vivi attenuati<sup>ix</sup>; molti hanno espresso dubbi circa le complicazioni correlate al vaccino e la possibilità di interpretare erroneamente eventuali effetti collaterali dovuti al vaccino e/o complicanze postoperatorie.

Nel 2018 ISS raccomanda di posticipare un qualsiasi vaccino dopo una settimana dall'anestesia generale.

L'attuale pratica clinica generale è quella di ritardare la chirurgia elettiva per 3/7 giorni dopo la vaccinazione effettuata con un vaccino inattivo, e per 14/21 giorni dopo un vaccino vivo attenuato<sup>x</sup>, sebbene articoli più recenti sottolineano la possibilità di ritardare di sole 48 ore la chirurgia elettiva dopo la vaccinazione con un vaccino inattivato<sup>1,10,xi</sup>

Per quanto concerne il SARS-CoV-2, attualmente, i vaccini autorizzati in Italia per la popolazione pediatrica (dai 5 anni in su) sono due: Comirnaty (mRNA BNT162b2) sviluppato da Pfizer/BioNTech, e Spikevax (mRNA-1273) sviluppato da Moderna (quest'ultimo autorizzato nella fascia di età  $\geq 12$  anni). Entrambi sono basati sulla **tecnologia a RNA messaggero (mRNA)** la quale inocula la sequenza genetica (l'mRNA che codifica la proteina *spike*, presente sulla superficie esterna del virus ed utilizzata per entrare nelle cellule e replicarsi) con le istruzioni per produrre l'antigene. L'antigene prodotto viene quindi espresso sulla superficie delle cellule dell'individuo vaccinato e identificato dal sistema immunitario, stimolando l'attivazione delle cellule T e la produzione di anticorpi specifici CD4 e CD8<sup>xii</sup>.

I produttori di vaccini non hanno emesso nessun avvertimento circa eventuali interazioni legate alla somministrazione di un anestetico dopo aver effettuato una vaccinazione contro COVID-19.

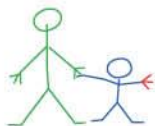
Gli anestetici, tuttavia, potrebbero interferire con il modo in cui un vaccino insegna al corpo a combattere le infezioni.

*L'American Society of Anesthesiologists* consiglia di attendere almeno due settimane dopo la dose di richiamo finale prima di sottoporsi a un intervento chirurgico in elezione che utilizzerà anestetici.

*L'Istituto Superiore di Sanità* contempla la possibilità di sottoporsi ad eventuale intervento chirurgico anche dopo 2 giorni dalla prima dose vaccinale, per proseguire con il ciclo vaccinale dopo almeno 7 giorni.

La SARNePI sulla base delle attuali conoscenze (Experts Opinion) raccomanda:

- di attendere almeno 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose del vaccino anti-Covid per interventi in elezione;
- di attendere 7 giorni dalla negativizzazione dopo infezione asintomatica per interventi in elezione;
- di attendere 15 giorni dalla negativizzazione dopo infezione sintomatica per interventi in elezione;
- in caso di sintomatologia clinica attribuibile a long Covid e in caso di patologia neoplastica o di trattamenti



**S.A.R.N.e.P.I.**

Società di Anestesia e Rianimazione  
Neonatale e Pediatrica Italiana

Presidente Leonardo Bussolin  
Tesoriere Roberta Silipo  
Past President Simonetta Tesoro  
Incoming President Sergio Picardo  
Direttore Scientifico Giorgio Conti

Referente Europeo Andrea Moscatelli  
Responsabile Italia Settentrionale Milo Vason  
Responsabile Italia Centrale Alberto Lai  
Responsabile Italia Meridionale Carmelo Minardi

chirurgici o procedurali non procrastinabili, si consiglia una presa in carico multidisciplinare del paziente in tutto il perioperatorio (Anestesista, Chirurgo, Pediatra) con il coinvolgimento dei genitori o tutori;

- in caso d'intervento in urgenza la vaccinazione anti-Covid non rappresenta una controindicazione;
- risulta essenziale eseguire un tampone molecolare entro le 72 ore precedenti l'ammissione in Ospedale per ricovero programmato o procedura ambulatoriale medico/chirurgica; tale indicazione si estende a paziente e caregiver indipendentemente dallo status vaccinale;
- in caso di ricovero protratto, al fine di evitare il nascere di cluster epidemici, si consiglia l'esecuzione di tampone antigenico a paziente e caregiver ogni 5/7 giorni.

<sup>i</sup> Gershman J. CDC: Drop in pediatric vaccines during COVID-19 causes concern. Pharmacy Times Website. May 2020.

<sup>ii</sup> Rossaint J, Zarbock A. Perioperative inflammation and its modulation by anesthetics. *Anesth Analg*. 2018;126:1058-1067.

<sup>iii</sup> Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth*. 2008;22:263-277

<sup>iv</sup> Stollings LM, Jia LJ, Tang P, Dou H, Lu B, Xu Y. Immune modulation by volatile anesthetics. *Anesthesiology*. 2016;125(2):399-411.

<sup>v</sup> Kurz R, Pfeiffer KP, Sauer H. Immunologic status in infants and children following surgery. *Infection*. 1983;11:104-113.

<sup>vi</sup> Lin, C., Vazquez-Colon, C., Geng-Ramos, G., & Challa, C. (2021). *Implications of anesthesia and vaccination. Pediatric Anesthesia, 31(5), 531–538.*

<sup>vii</sup> American Academy of Pediatrics. Vaccination during hospitalization, including anesthesia and surgery. In Kimberlin, DW, Brady, MT, Jackson, MA, Long, SS, eds. *Red Book®: 2015 report of the committee on infectious diseases*. American Academy of Pediatrics; 2015:98.

<sup>viii</sup> Siebert JN, Posfay-Barbe KM, Habre W, et al. Influence of anesthesia on immune responses and its effect on vaccination in children: review of evidence. *Pediatr Anesth*. 2007;17:410-420.

<sup>ix</sup> Short JA, van der Walt JH, Zoanetti DC. Immunization and anesthesia - an international survey. *Pediatr Anesth*. 2006;16:514-522

<sup>x</sup> Bertolizio G, Astuto M, Ingelmo P. The implications of immunization in the daily practice of pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2017; 30: 368e7

<sup>xi</sup> Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Center for Disease Control website. July 23, 2020. Accessed July 30 2020.

<sup>xii</sup> Lee YJ, Lee JY, Jang YH, Seo S-U, Chang J, Seong BL. Non specific effect of vaccines: immediate protection against respiratory syncytial virus infection by a live attenuated influenza vaccine. *Front Microbiol* 2018; 9: 83

Documento redatto da:

Astuto Marinella  
Mossetti Valeria  
Somaini Marta  
Triolo Tania

Direttivo SARNEPI

Presidente  
Leonardo Bussolin

*Leonardo Bussolin*