

Efficacia della premedicazione in soggetti con pregressa reazione avversa a farmaci sottoposti ad anestesia generale

Effects of premedication in subjects with previous adverse drug reaction submitted to general anaesthesia

G. LOMBARDO, P.L. MINCIULLO, M. PATAFI, B. FERLAZZO, S. GANGEMI

Scuola e Unità Operativa Complessa di Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Patologia Umana, Policlinico Universitario di Messina

Parole chiave

Anestesia generale • Premedicazione • Reazione avversa a farmaci

Key words

General anaesthesia • Premedication • Adverse drug reaction

Riassunto

Introduzione

Le reazioni avverse in corso di anestesia generale, sempre più in aumento, possono riconoscere un meccanismo IgE-mediato o scaturire dalla liberazione di istamina in maniera aspecifica. Poiché i soggetti con una pregressa reazione a farmaci hanno un rischio maggiore di sviluppare una reazione in corso di anestesia generale, ci sembra opportuno effettuare in tali pazienti una premedicazione con antistaminici e cortisonici prima di un intervento chirurgico in narcosi.

Materiali e metodi

Per valutare l'efficacia di tale provvedimento, abbiamo condotto uno studio retrospettivo su 126 pazienti con pregressa reazione avversa a farmaci sottoposti a premedicazione pre-operatoria.

Risultati e conclusioni

Nessuno dei soggetti in esame ha riportato una reazione avversa nel periodo intra- e post-operatorio. Lo studio evidenzia, inoltre, come nei pazienti con patologie allergiche respiratorie e/o asma bronchiale, che nel gruppo preso in esame rappresentavano il 26%, la premedicazione sembra essere efficace alla stessa maniera dei soggetti non atopici. Tuttavia, poiché non è facile riuscire a distinguere una reazione IgE-mediata, da una reazione da rilascio aspecifico di istamina, e nemmeno prevedere una possibile reazione in corso di anestesia in soggetti con precedenti reazioni avverse a farmaci, l'utilizzo della premedicazione ci sembra utile anche nei soggetti con pregresse reazioni allergiche o pseudo-allergiche non affetti da patologie atopiche o da asma bronchiale.

Introduzione

Le reazioni allergiche o pseudoallergiche che si verificano in corso di anestesia sono in continuo au-

Summary

Introduction

Adverse drug reactions during general anaesthesia may be related to an IgE-mediate mechanism or to an aspecific histamine release.

Since subjects with a previous adverse drug reaction have an increased risk of intraoperative reactions, we carry out in these patients a premedication with antihistamines and corticosteroids before general anaesthesia.

Materials and methods

To value the efficacy of this practice, we studied 126 patients with previous adverse drug reaction undergone pre-operative premedication.

Results and conclusions

None of the patients reported adverse reaction during and after general anaesthesia. Moreover, this study shows the same efficacy in patients with allergic respiratory diseases and/or bronchial asthma, who represented the 26% in the study group, and non-atopic patients.

However, since is difficult to distinguish an IgE-mediate reaction from that related to an aspecific histamine release and it is impossible to foresee an adverse reaction during anaesthesia in subjects with previous adverse drug reactions, premedication seems to be also useful in non-atopic and/or non asthmatic subjects with previous adverse drug reactions.

mento, con una frequenza estremamente variabile che va da 1/600 a 1/20000^{1 2 3-8} e una mortalità annua di 0,05%⁹.

Poiché nel corso di anestesia generale vi è la con-

temporanea somministrazione di farmaci appartenenti a diverse categorie, quali curarizzanti, anestetici, oppiacei, benzodiazepine, succedanei del plasma ecc., in caso di reazione avversa, appare difficile risalire al farmaco implicato.

Diversi sono, inoltre, i fattori di rischio individuati per le reazioni allergiche in corso di anestesia, quali il sesso femminile nell'allergia a tiopentale e miorilassanti, una precedente anestesia generale nell'allergia al tiopentale, un'anamnesi positiva per reazioni allergiche verso altri farmaci, un'allergia alimentare nel caso della chimopapaina¹⁰. Dubbio è il ruolo dell'atopia¹¹, mentre fattori aggravanti sembrano essere l'asma bronchiale¹² e l'uso di farmaci beta-bloccanti^{13 14}.

I curarici sono i farmaci maggiormente responsabili di reazioni avverse in corso di anestesia generale^{15 16}. La succinilcolina è il curarizzante più frequentemente implicato in reazioni allergiche, seguita da vecuronio, pancuronio, alcuronio, atracurium⁹.

Le reazioni avverse a curarici possono manifestarsi con meccanismo IgE mediato, in cui i determinanti antigenici sono rappresentati dai gruppi ammonio quaternario¹⁷, oppure con meccanismi che portano alla liberazione di istamina per azione diretta sui mastociti o azione indiretta per attivazione di anafilattossine del complemento.

La liberazione di istamina varia in base alla capacità di ogni singola molecola e alla predisposizione individuale al rilascio di mediatori.

Gli ipnotici e gli oppioidi, nonostante siano utilizzati più frequentemente dei curarici, hanno percentuali di reazioni anafilattiche rispettivamente 20 e 40 volte minori rispetto a questi ultimi⁹. Circa la metà delle reazioni da ipnotici riconosce un meccanismo immunologico. Alcuni ipnotici, quali il tio-

pentale e il propofol, possono avere sia un'azione istamino-liberatrice aspecifica dipendente dalla concentrazione, che mediata da IgE^{18 19}; il tiopentale, inoltre, sembra poter indurre anche la formazione di immunocomplessi²⁰.

Secondo il Memorandum della SIAIC i pazienti con pregresse reazioni avverse a mezzi di contrasto radiografico, poiché presentano un rischio maggiore di presentare reazioni ad una successiva somministrazione, prima di effettuare un ulteriore esame contrastografico, devono essere sottoposti a profilassi secondo un preciso protocollo che comprende l'uso cortisonici ed antistaminici⁹.

Visto il crescente numero di reazioni avverse in corso di anestesia generale, visto che le reazioni non riconoscono sempre un meccanismo IgE mediato ma, come precedentemente detto, possono scaturire da liberazione di istamina per azione diretta o indiretta e dal momento che una pregressa reazione allergica ad un altro farmaco costituisce un fattore di rischio, ci sembra opportuno effettuare il protocollo di premedicazione suggerito dalla SIAIC anche nei soggetti con pregresse reazioni avverse a farmaci non anestetici generali, che debbano subire intervento chirurgico in narcosi. Pertanto, i soggetti che, inviati alla nostra osservazione per consulenza preoperatoria dai vari reparti di Chirurgia Generale o Chirurgie Specialistiche del Policlinico Universitario di Messina, riferiscono una pregressa reazione avversa, presumibilmente di natura allergica o comunque, da liberazione di istamina, vengono sottoposti a premedicazione con cortisonici e antistaminici secondo lo schema visibile in Tabella I.

Questo studio retrospettivo ha lo scopo di valutare l'efficacia della premedicazione pre-operatoria in soggetti con pregresse reazioni avverse a farmaci.

Tab. I. Schema di premedicazione.

Protocollo standard		
<i>Farmaco</i>	<i>Dose</i>	<i>Periodo di Somministrazione</i>
Prednisone	50 mg/os	13 ore prima dell'intervento
Prednisone	50 mg/os	7 ore prima dell'intervento
Prednisone	50 mg/os	1 ora prima dell'intervento
Clorfenamina maleato	10 mg/i.m.	1 ora prima dell'intervento
Protocollo rapido		
<i>Farmaco</i>	<i>Dose</i>	<i>Periodo di Somministrazione</i>
Idrocortisone	200 mg/e.v.	Immediatamente prima dell'intervento
Clorfenamina maleato	10 mg/i.m.	Immediatamente prima dell'intervento

Materiali e Metodi

Nel periodo compreso tra Gennaio e Dicembre 2004, 126 pazienti, giunti alla nostra osservazione per consulenza preoperatoria per una pregressa reazione avversa ad almeno un farmaco, sono stati sottoposti a protocollo di premedicazione standard o urgente. I pazienti, 84 F, 42 M, di età compresa tra 18 e 81 anni, riferivano reazioni rappresentate da orticaria, orticaria-angioedema, broncospasmo o shock anafilattico. Le categorie di farmaci prevalentemente coinvolte erano antibiotici e farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). In particolare 24 pazienti riferivano reazioni avverse ad uno o più antibiotici, 17 pazienti ad antibiotici ed altre categorie di farmaci (anestetici locali, mesoglicano, carbocisteina, metoclopramide, omeprazolo, ticlopidina, paracetamolo, sobrerolo, floroglucinololo+meglucinololo, vitamina B12); 26 pazienti riferivano reazione ad uno o più FANS, 10 a FANS ad altre categorie di farmaci (lacidipina, ACE-inibitori, ambroxolo, tiocolchicoside, paracetamolo, floroglucinololo+meglucinololo, metoclopramide); 39 pazienti riportavano reazioni avverse a FANS e antibiotici, due di essi riferivano reazione anche ad altre categorie di farmaci (betametasona, domperidone); infine 10 pazienti riportavano reazioni ad altre categorie di farmaci (metoclopramide, omeprazolo, paracetamolo, floroglucinololo+meglucinololo, vitamina B12, domperidone, atropina, betametasona) (Tab. II). I pazienti sono stati sottoposti a interventi chirurgici differenti per tipologia e durata ed i farmaci più frequentemente utilizzati sono mostrati in Tabella III. I pazienti con anamnesi personale positiva per allergopatie respiratorie erano 33 su 126 (26%) e specificatamente 13 erano affetti da rinite allergica, 4 da oculorinite, 6 da asma bronchiale e 10 da rasma.

Risultati

In nessuno dei 126 pazienti sottoposti a premedicazione è stata riportata una reazione avversa nel periodo intra-operatorio e nel periodo post-operatorio della degenza. Inoltre, non sono stati osservati effetti negativi causati dalla premedicazione. Per i pazienti diabetici e/o ipertesi, infatti, è stato consigliato il monitoraggio pre-, intra- e post-operatorio dei valori glicemici e pressori.

Conclusione

Alla luce di questi dati possiamo ritenere che il protocollo di premedicazione attuato prima di un intervento chirurgico in anestesia generale nei pazienti con pregresse reazioni a farmaci dimostra essere alquanto efficace nel prevenire reazioni avverse in corso di anestesia. Tale protocollo, secondo i nostri dati, sembra avere un buon grado di prevenzione anche nei soggetti con pregresse reazioni avverse di grado severo. Sebbene il ruolo dell'atopia nelle reazioni avverse a farmaci, come precedentemente riportato, sembra essere incerto, è stato dimostrato che i basofili di pazienti asmatici e soggetti atopici hanno una maggiore tendenza a rilasciare istamina in seguito all'uso di anestetici generali^{21,22}. Pertanto, per ridurre il rischio di liberazione aspecifica di istamina nei pazienti predisposti, è stato ipotizzato l'uso di un protocollo anestesilogico concernente il tipo di farmaco utilizzato e la metodica di somministrazione ed, eventualmente, l'associazione di una premedicazione per prevenire il rilascio aspecifico di istamina²³. Tuttavia in letteratura esistono pochi dati di dubbio significato riguardo l'efficacia di premedicazioni con anti-H1, anti-H2, cortisonici o con l'associazione di più farmaci²⁴. È stato proposto l'uso di anti-H1 in associazione o no con an-

Tab. II. Numero di pazienti con reazioni avverse ad una o più categorie di farmaci.

	Antibiotici	Antibiotici + altro	FANS	FANS + altro	Antibiotici + FANS + altro	Altro
N° pazienti	24	17	26	10	39	10

Tab. III. Principali farmaci utilizzati in corso di anestesia generale.

Curarici	Oppioidi	Gas	Alogenati
Cisatracurium	Propofol Fentanest	Protossido di azoto	Sevoflurano

ti-H2 per prevenire il broncospasmo causato dal rilascio aspecifico di istamina^{25,26}. Non esistono, invece, dati sull'utilizzo di premedicazione in soggetti con pregresse reazioni avverse né IgE-mediate, né non IgE-mediate.

Il nostro studio retrospettivo evidenzia nei pazienti con patologie allergiche respiratorie, che nel gruppo preso in esame rappresentavano il 26%, la premedicazione sembra essere efficace alla stessa maniera dei soggetti non atopici. Pure i soggetti affetti da asma bronchiale, che sembra essere un fattore di rischio per

le reazioni in corso di anestesia, non hanno presentato alcun sintomo di reazione allergica dopo premedicazione. Tuttavia, poiché non è facile riuscire a distinguere una reazione IgE-mediata, da una reazione da rilascio aspecifico di istamina, e nemmeno prevedere una possibile reazione in corso di anestesia in soggetti con precedenti reazioni avverse a farmaci, l'utilizzo della premedicazione ci sembra utile anche nei soggetti con pregresse reazioni allergiche o pseudo-allergiche non affetti da patologie atopiche o da asma bronchiale.

Bibliografia

- 1 Laxenaire MC. *Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996)*. Ann Fr Anesth Reanim 1999;18:796-809.
- 2 Mertes PM, Laxenaire MC. *Anaphylaxis during anaesthesia. Prevention and management*. CNS Drugs 2000;14:115-33.
- 3 Fisher MM. *Intradermal testing after severe istamine reactions to intravenous drugs used in anaesthesia*. Anaesth Intens Care 1976;4:97-104.
- 4 Clarke RS. *Epidemiology of adverse reactions in anaesthesia in the United Kingdom*. Klin Wochenschr 1982;60:1003-5.
- 5 Clarke RS, Watkins J. *Drugs responsible for anaphylactoid reactions in anaesthesia in the United Kingdom*. Ann Fr Anesth Réanim 1993;12:105-8.
- 6 Fisher MM, Baldo BA. *The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia*. Ann Fr Anesth Réanim 1993;12:97-104.
- 7 Birnbaum J, Porri F, Pradal M, Charpin D, Vervloet D. *Allergy during anaesthesia*. Clin Exp Allergy 1994;24:915-21.
- 8 Fisher MM. *Anaphylactoid reactions during anaesthesia*. In: Pry-Roberts C, ed. *International Practice of Anaesthesia*. Oxford: Butterworth-Heinemann 1996:1-13.
- 9 D'Amato G, Giannetti A, Marone G, Moscato G, Meneghini A, Negrini AC, et al. *Memorandum SIAIC sulla diagnosi di allergia/intolleranza a farmaci*. Giorn It Allergol Immunol Clin 1998;8:568-95.
- 10 Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. *The risk of allergy related to general anaesthesia*. Clin Exp Allergy 1993;23:629-33.
- 11 Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, et al. *Atopy and systemic reactions to drugs*. Allergy 1990;45:236-9.
- 12 Cladwell JE, Lau M, Fisher DM. *Atracurium versus vecuronium in asthmatic patients. A blinded, randomized comparison of adverse events*. Anaesthesiology 1995;83:986-91.
- 13 Jacobs RL, Rake GW Jr, Fournier DC, Chilton RJ, Culver WG, Beckmann CH. *Potential anaphylaxis in patients with drug induced beta-adrenergic blockade*. J Allergy Clin Immunol 1981;68:125-7.
- 14 Toogood JH. *Betablocker therapy and the risk of anaphylaxis*. Can Med Assoc J 1987;136:929-33.
- 15 Laxenaire MC, Mertes PM and Groupe d'études des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques. *Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France*. Br J Anaesth 2001;87:549-58.
- 16 Laxenaire MC. *Substances responsable for perianesthetic anaphylactic shock. A third French multicenter study (1992-94)*. Ann Fr Anesth Réanim 1996;15:1211-8.
- 17 Baldo BA, Fisher MM. *Substituted ammonium ions as allergic determinants in drug allergy*. Nature 1983;306:262-4.
- 18 Baldo BA, Fisher MM, Harle DG. *Allergy to thiopentone*. Clin Rev Allergy 1991;9:295-308.
- 19 de Leon-Casasola OA, Weiss A, Lema MJ. *Anaphylaxis due to propofol*. Anesthesiology 1992;77:384-6.
- 20 Wild G, Watkins J. *Immune complex involvement in non immune anaphylactoid reactions to thiopentone*. Br J Anaesth 1983;55:237-9.
- 21 Marone G, Stellato C, Mastronardi P, Mozzarella B. *Non-specific istamine-releasing properties of general anesthetic drugs*. Clin Rev Allergy 1991;9:269-80.
- 22 Laxenaire MC, Mata E, Gueant JL, Moneret-Vautrin DA. *Basophil histamine release in atopic patients after in vitro provocation with thiopental, diprivan and chlormethiazole*. Acta Anaesthesiol Scan 1991;35:706-10.
- 23 Moneret-Vautrin DA. *Anaphylactic and anaphylactoid reactions during general anaesthesia and their prevention*. In: Bonifazi F, Pietropaoli P, Bilò MB, Antonicelli L, ed. *Anafilassi in ambiente ospedaliero*. Torino: Minerva Medica 1997:11-7.
- 24 Ledford DK. *Allergy, anaphylaxis, and general anesthesia*. Immunol Allergy Clin North America 2001;21:795-812.
- 25 Societe Francaises D'anesthesie et de Reanimation. *Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia*. Ann Fr Anesth Réanim 2002;21(Suppl 1):7s-23s.
- 26 Laxenaire MC. *Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia*. Rev Fr Allergol immunol Clin 2002; 42:650-65.