

# La prevenzione e la gestione delle reazioni anafilattiche e anafilattoidi da Mezzi di contrasto iodati

Elio Carchietti, Adriana Cecchi \*

Prof. inc. Scuola di spec. Anest. Rianimazione - Università Campus Bio Medico, Roma

Direttore S.C. 118 - elisoccorso regionale FVG -

\* Dirigente Farmacista. Azienda Ospedaliero Universitaria "S. Maria della Misericordia" - Udine

**G**li eventi avversi da farmaci, ossia gli effetti inattesi e/o dannosi che possono verificarsi in seguito alla somministrazione di un farmaco alle dosi indicate, costituiscono la causa di circa il 12% degli accessi nei dipartimenti di emergenza, e il 60% circa di tali eventi potrebbe essere prevenuto con adeguate procedure di identificazione del rischio e appropriati pre-trattamenti farmacologici.<sup>1</sup>

I Mezzi di contrasto iodati (mdc) sono farmaci non medicamentosi e, pertanto, potenzialmente esposti al rischio di indurre reazioni avverse.<sup>2,3,4,5</sup>

L'introduzione nella pratica clinica dei mdc non ionici a bassa osmolarità ha ridotto significativamente il verificarsi di tali reazioni, tuttavia l'incidenza delle stesse conserva una frequenza variabile dello 0.7-3.1% per le manifestazioni di intensità e gravità moderata e dello 0.02-0.04% per le manifestazioni cliniche più gravi.<sup>6,7,8,9,10</sup>

Le reazioni avverse più temute sono le reazioni anafilattiche e anafilattoidi che si caratterizzano per essere imprevedibili, non dose-dipendenti e potenzialmente pericolose per la vita.

Le reazioni anafilattiche riconoscono una patogenesi immunologica IgE-mediata e compaiono entro i primi 5-30 minuti dalla somministrazione del mdc.<sup>11</sup> Le reazioni anafilattoidi differiscono dalle precedenti perché nella maggior parte dei casi non sono IgE mediate, mentre sono caratterizzate dalla stessa tempestività d'insorgenza e dallo stesso quadro clinico.

I meccanismi coinvolti nella patogenesi delle reazioni avverse da mdc, sono numerosi ed alcuni di essi non sono ancora del tutto noti. Ciò rende difficoltoso ogni tentativo di identificare con accuratezza i fattori di rischio e di definire una efficace strategia di prevenzione e protezione del paziente.

L'istamina unanimemente riconosciuta come il mediatore principale delle reazioni anafilattiche e anafilattoidi, è presente nei basofili e nei mastociti e viene rilasciata dalla degranolazione di queste cellule che possono liberare anche una varietà numerosa di citochine.

Il meccanismo di attivazione della degranolazione mastocitaria da parte dei mdc non è ancora del tutto conosciuto anche se si ritiene molto probabile un effetto diretto del farmaco sui basofili e sui mastociti. L'osmolarità dei mdc può svolgere un ruolo determinante nel processo di degranolazione mastocitaria per effetto di stimolo chimico-fisico,<sup>12</sup> anche se tutti i mdc, indipendentemente dall'osmolarità che li caratterizza, possono indurre il rilascio di istamina dai basofili e dai mastociti in quantità proporzionali alla dose somministrata ed al tempo di contatto. Il rilascio di istamina è indipendente dalla presenza di calcio extracellulare.<sup>13</sup>

## ■ IL RISCHIO DI REAZIONE

Alcuni fattori di rischio per reazioni da mdc sono comuni a molti farmaci e sono, in particolare:

- l'età
- il sesso femminile
- i fattori genetici
- le atopie trattate, o in trattamento, farmacologico<sup>14</sup>

- una precedente reazione da farmaci o da mdc (rischio elevato di reazione IgE mediata)
- l'asma (eleva di circa 6-7 volte il rischio di reazione grave)<sup>15</sup>
- le ipossie acute e croniche
- le iperosmolarità plasmatiche
- le neoplasie maligne (incremento del rilascio di istamina)<sup>2</sup>
- la gravidanza
- il trattamento con Interleukina-2 fino a 2 anni prima<sup>16</sup>
- il trattamento con ipoglicemizzanti orali escreti prevalentemente per via renale
- il trattamento con B-bloccanti <sup>17</sup>

## ■ LA PREMEDICAZIONE

Il trattamento del paziente a rischio di reazione da mdc con antistaminici e corticosteroidi si è caratterizzato nel corso degli anni per entusiasmi eccessivamente rassicuranti in alcuni casi, e delusioni in altri, generando sfiducia nella prevenzione delle reazioni anafilattiche e anafilattoidi.<sup>18</sup> E' dimostrato che l'associazione di glucocorticoidi ed antistaminici H<sub>1</sub> riduce significativamente la frequenza di reazioni anafilattiche e anafilattoidi.<sup>19</sup>

### La Premedicazione con Antistaminici

L'Istamina agisce per mezzo dei recettori specifici 1 (H<sub>1</sub>) e 2 (H<sub>2</sub>) causando la contrazione dei muscoli lisci delle vie aeree e del tratto gastrointestinale, incrementando la vasodilatazione e la permeabilità vascolare, causando ipersecrezioni mucose, prurito, e secrezione acida gastrica.

L'attività dell'Istamina dipende dalla distribuzione e disponibilità dei recettori istaminergici H<sub>1</sub> presenti sulle cellule bersaglio. Questi recettori, in condizioni fisiologiche, si presentano in due forme isomeriche spontanee: una forma attiva ed una forma inattiva in equilibrio dinamico.<sup>20</sup>

L'Istamina agisce da mediatore agonista sulla forma isomerica attiva del recettore,<sup>21</sup> mentre i farmaci antistaminici agirebbero come agonisti inversi stabilizzando la forma isomerica non attiva.

### La Premedicazione con Corticosteroidi

La farmacologia dei corticosteroidi è complessa e la loro separazione nelle due classi di azioni: glucocorticoidi e mineralcorticoidi, non può essere assoluta. Tuttavia, per ciascun corticosteroide è rilevabile un'attività farmacologica primaria, e quando è necessario realizzare un trattamento antinfiammatorio acuto o immunosoppressivo, come nel caso della prevenzione e del trattamento delle reazioni anafilattiche e anafilattoidi da mdc, è necessario ricorrere ai cortisonici caratterizzati dalla più bassa attività mineralcorticoide e maggiore attività glucocorticoide.

L'uso dei corticosteroidi a scopo di profilassi per le reazioni da mdc, tuttavia, non deve indurre ad una errata falsa sicurezza non potendo, gli stessi, offrire tutte le garanzie necessarie ad evitare l'insorgenza di un'anafilassi.<sup>22</sup>

I glucocorticoidi hanno molteplici effetti, alcuni tardivi, altri immediati. Gli effetti tardivi sono identificati come "genomici" perché richiedono un certo lasso di tempo per realizzare il legame con i recettori citoplasmatici, penetrare nel nucleo della cellula e interferire con il processo di sintesi dell'RNA che accelera ed incrementa la formazione di enzimi inibitori specifici della sintesi dei mediatori dell'infiammazione. Ad esempio, perché si verifichi un significativo aumento dei livelli funzionali dell'enzima C1-esterasi inibitore, occorrono circa 12 ore.<sup>23</sup> Gli effetti immediati sono subordinati alla somministrazione di elevati dosaggi di farmaco e descritti da Frank Buttegereit col nome di *effetti non-genomici e non-genomici non-specifici*.<sup>24,25,26</sup>

Cortisonici con prevalente azione glucocorticoide e minima azione mineralcorticoide:

- Betametasone
- Desametasone
- Metilprednisolone
- Prednisolone
- Prednisone

I cortisonici con prevalente azione mineralcorticoide:

- Idrocortisone
- Cortisone

### La Potenza Relativa dei Corticosteroidi

La potenza relativa di un farmaco ne indica l'affinità per i recettori specifici ed è correlata alla dose in grado di provocare una determinata risposta.

La potenza relativa glucogenetica e neoglucogenetica dei cortisonici è strettamente parallela alla potenza d'azione antinfiammatoria.<sup>27</sup> I glucocorticoidi sono i cortisonici a più elevata potenza relativa antinfiammatoria.<sup>28</sup>

Nella figura 1 le potenze relative per effetti genomici dei differenti cortisonici vengono indicate in "dosi-equivalenti" riferite al Cortisolo.

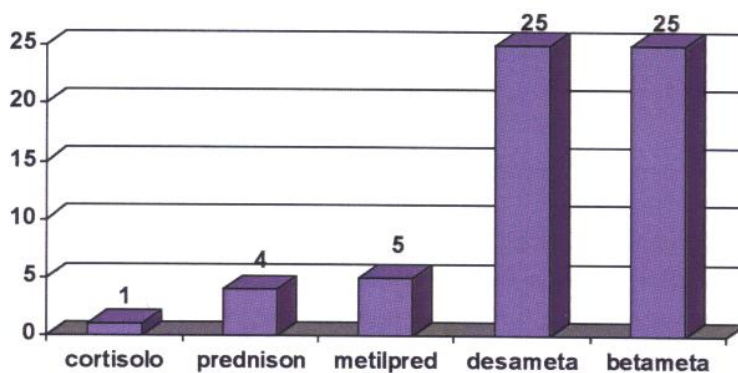


Fig.1 Potenza genomica relativa al Cortisolo

Non è ancora stabilita una precisa relazione dose-risposta fra azione genomica e non-genomica dei glucocorticoidi, tuttavia per ottenere evidenti effetti non-genomici sono necessarie dosi equivalenti di glucocorticoidi superiori alla dose di 100 mg di prednisone.<sup>29</sup>

In presenza di grave reazione anafilattica, quando è necessario associare all'azione dell'adrenalina un rapido effetto antinfiammatorio, il farmaco di scelta è un glucocorticoide con elevata potenza relativa non-genomica.<sup>30</sup>

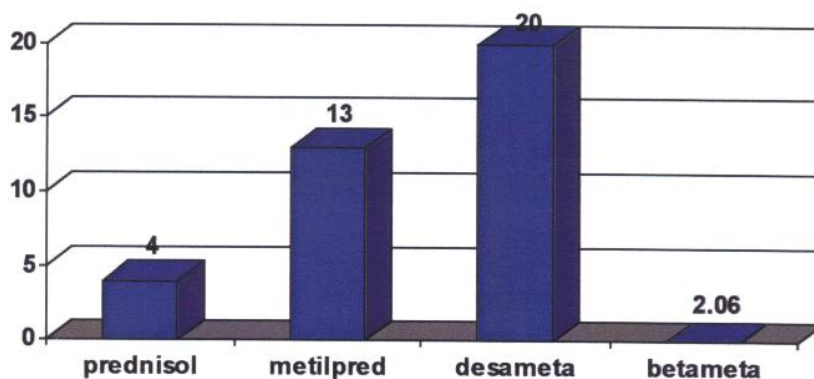


Fig. 2 Potenza relativa per effetti non-genomici. Fonte<sup>29</sup>

### Dosi efficaci e Dosi equivalenti

Sono considerate **basse** le dosi giornaliere di cortisonici  $\leq 7.5$  mg prednisone-equivalenti\* perché legano meno del 50% dei recettori citosolici.

Sono considerate **medie** le dosi giornaliere  $>7.5$  mg e  $\leq 30$  mg di cortisonici prednisone - equivalenti\* perché legano più del 50% ma meno del 100% dei recettori citosolici.

Sono considerate **alte** le dosi giornaliere  $>30$ mg fino a 100 mg di cortisonici prednisone-equivalenti\* perché legano progressivamente la maggior parte dei recettori citosolici.<sup>31</sup>

Sono considerate **molto alte** le dosi giornaliere  $>100$  mg di cortisonici prednisone-equivalenti\* e sono necessarie per ottenere le azioni e gli effetti non-genomici di tipo specifico e non specifico.

\* Dosi di corticosteroidi equivalenti a 20 mg di idrocortisone.<sup>32</sup>

- prednisone 5 mg
- prednisolone 5 mg
- metilprednisolone 4 mg
- desametasone 0.75 mg
- betametasone 0.6 mg

### Emivita Biologica

La durata dell'effetto biologico (emivita biologica) dei corticosteroidi è più lunga dell'emivita plasmatica. L'emivita biologica di un cortisonico indica la durata degli effetti di inibizione-soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene determinata dal singolo cortisonico, la quale coincide con la durata dell'effetto antinfiammatorio.

Emivita biologica dei principali cortisonici<sup>32</sup>

- Idrocortisone, Prednisone, Prednisolone, Metilprednisolone 1 gg
- Desametasone 2,5 gg
- Betametasone 3 gg.

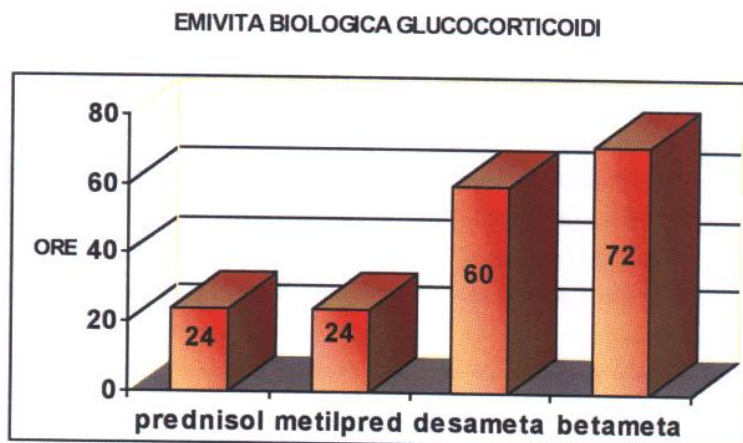


Fig.3 Emivita biologica dei glucocorticoidi

### Caratteristiche farmacologiche del Desametasone

Il Desametasone è un cortisonico sintetico long-acting che deprime la formazione, il rilascio e l'attività dei mediatori endogeni dell'infiammazione. È un glucocorticoide ad elevata potenza genomica particolarmente adatto per le terapie ad alto dosaggio e a maggiore potenza relativa bilanciata di tipo genomico e non-genomico. Alla dose di 15 mg equivalenti a 100 mg di Prednisone realizza il legame con la quasi totalità dei recettori citosolici e di membrana.

### Il Metilprednisolone cortisonico di emergenza

Il Metilprednisolone alla dose unica di 250-500 mg è molto efficace per attività non-genomica specifica e aspecifica

e gli stessi effetti non risultano prodotti da dosi inferiori a 250 mg né incrementati da dosi maggiori di 500 mg. Nel caso delle reazioni da mdc il Metilprednisolone è indicato in dose elevata (500 mg in bolo) quale cortisonico a rapida azione non-genomica con effetti antinfiammatori e stabilizzatori di membrana sui mastociti, sui basofili e sui lisosomi.

Nelle stesse circostanze **non** trova indicazione la somministrazione di **Betametasona** perché caratterizzato da una limitata azione non-genomica, né la somministrazione di **Idrocortisone** per la sua elevata attività mineralcorticoide.

### Diagnostica di emergenza con mdc e premedicazione del paziente a rischio di reazione

Nei casi in cui si è costretti ad operare in emergenza/urgenza su pazienti portatori di fattori di rischio predisponenti, è utile e prudente somministrare almeno 1 ora prima del mdc, 500 mg di Metilprednisolone e.v. per inibire il movimento transmembrana del Na<sup>+</sup> e del Ca<sup>++</sup>.

#### Premedicazione del paziente a rischio in emergenza/urgenza

cortisonico	H <sub>1</sub> Recettoriali	H <sub>2</sub> Recettoriali
<b>Metilprednisolone</b> 500 mg e.v.	<b>Clorfenamina</b> 10 mg i.m.	<b>no</b>

### ■ LA PREMEDICAZIONE BILANCIATA

Una premedicazione bilanciata richiede la somministrazione di un glucocorticoide caratterizzato da azione genomica e non-genomica.

*Possibile schema di premedicazione con Prednisone dei pazienti con probabile ipersensibilità congenita o accertata ipersensibilità specifica. (Modello JAMA modificato)*

cortisonico	H <sub>1</sub> Recettoriali	H <sub>2</sub> Recettoriali
<b>Prednisone</b> 50 mg per os 18-12-6 ore prima del mdc.	<b>Cetirizina</b> 10 mg per os 6 ore prima della somministrazione del mdc	<b>Ranitidina</b> 150 mg per os ogni 12 ore durante l'assunzione del cortisonico
<b>Metilprednisolone</b> 250 mg e.v. 1-2 ore prima del mdc.		

*Possibile schema di premedicazione con Desametasone dei pazienti con probabile ipersensibilità congenita o accertata ipersensibilità specifica.*

cortisonico	H <sub>1</sub> Recettoriali	H <sub>2</sub> Recettoriali
<b>Desametasone</b> 1.5 mg ogni 6 ore nelle 60 ore che precedono l'esame con mdc.	<b>Cetirizina</b> 10 mg per os 6 ore prima della somministrazione del mdc	<b>Ranitidina</b> 150 mg per os ogni 12 ore durante l'assunzione del cortisonico

### ■ DIAGNOSI E TRATTAMENTO DI REAZIONE

#### L'Anafilassi

La gravità delle reazioni anafilattiche non è dose-dipendente, e le conseguenze sono imprevedibili; sono possibili manifestazioni cliniche limitate ai tessuti cutanei fino alla compromissione delle funzioni vitali.<sup>33</sup>

L'anafilassi è una reazione acuta sistemica caratterizzata nella fase precoce dalla comparsa di sintomi prevalentemente cutanei con manifestazioni a carico dell'apparato respiratorio nel 69% dei casi, dell'apparato cardiovascolare nel 41%, e a carico dell'apparato oro-gastro-intestinale nel 24% dei pazienti.<sup>34,35,36</sup>

L'American College of Radiology (ACR) classifica le reazioni in:

- *fisiologiche*: non rivestono interesse clinico terapeutico;
- *lievi*: richiedono la somministrazione di un antistaminico;
- *moderate*: richiedono un immediato intervento terapeutico e un adeguato periodo di monitoraggio;
- *gravi*: richiedono un immediato intervento di rianimazione.

Classificazione delle reazioni. (ACR modificata).

<b>fisiologiche</b>	<b>lievi</b>	<b>moderate</b>	<b>gravi</b>
Nausea	Prurito	Dispnea	Insufficienza respiratoria
Vomito	Rash cutaneo	Broncospasmo	Alterazioni della coscienza
Alterazioni gusto	Orticaria lieve	Lieve stridore laringeo	Convulsioni
Ansia	Tosse	Tachicardia sintomatica	Aritmie
Sudorazione	Starnuti	Bradycardia sintomatica	Arresto cardiaco
Calore	Naso chiuso	Ipotensione	Angioedema progressivo
Rossore	Lieve edema orbitario	ipertensione	

La sintomatologia compare abitualmente entro pochi secondi o al massimo entro i primi 5-10 minuti dalla somministrazione del mdc.<sup>37</sup> L'ipotensione e lo shock possono essere la conseguenza della perdita di volume intravascolare che può raggiungere il 50% del volume circolante totale in 10 minuti.

### **Le Reazioni Anafilattoidi**

Sono reazioni mediate dall'attivazione diretta non immunologica dei mastociti con rilascio dei mediatori senza coinvolgere specifici recettori e per mezzo di meccanismi non ancora del tutto noti.<sup>38</sup> Il quadro clinico può mimare del tutto o in parte la reazione anafilattica.

### **Razioni non idiosincrasiche**

Sono riconducibili all'azione inotropica negativa diretta dei mdc sul miocardio e all'iperattivazione del sistema parasimpatico. Le manifestazioni cliniche di più frequente riscontro sono:

- bradicardia
- ipotensione
- aritmie cardiache
- nausea
- vomito
- sindrome vaso-vagale
- disfunzioni sfinteriche.

La nausea e il vomito sono manifestazioni cliniche correlabili spesso ad una somministrazione del mdc eccessivamente rapida.<sup>39,40</sup>

## **■ II TRATTAMENTO DI EMERGENZA**

Come per tutte le emergenze di interesse medico-chirurgico è necessario intervenire rapidamente per assicurare la protezione ed il sostegno delle funzioni vitali ed in particolare:

**A:** le vie aeree

**B:** il respiro

**C:** la circolazione ematica.

Il farmaco di prima scelta è l'Adrenalina.<sup>38</sup> La dose e la via di somministrazione dell'adrenalina sono subordinate alla tipologia e gravità della reazione e alla presenza o assenza di una circolazione ematica adeguata all'assorbimento ed al trasporto del farmaco.