

REFERATE GENERALE

Abordarea clinică practică a pacientului cu risc de reacție alergică perianestezică – perspectiva alergologului**A practical clinical approach to the patient at risk of perianaesthetic anaphylaxis – the allergist perspective**

Nadia Onitiu-Gherman

First published: 01 martie 2018

Editorial Group: MEDICHUB MEDIA

DOI: 10.26416/Aler.2.1.2018.1469

Abstract

Perianaesthetic anaphylaxis is rare, but often a severe condition. Common causative culprits are neuromuscular blocking agents, antibiotics and latex. The allergologic survey of the patient with perianaesthetic anaphylaxis includes skin prick and intradermal tests, in vitro tests (specific IgE measurements, basophil activation tests) and, in selected cases, drug provocation tests, and identifies the substances responsible for the perianaesthetic anaphylaxis. It also offers safe alternative substances for subsequent anaesthesia. The experienced allergist has a central role in the allergoanaesthetic team, taking into account that the skin tests are the primary tools for diagnosis and in vitro tests are not a substitute for skin tests.

Keywords

perianaesthetic anaphylaxis, allergologic survey, skin tests, neuromuscular blocking agents

Rezumat

Anafilaxia perianestezică reprezintă un eveniment rar, însă adesea sever. Agenții etiologici cel mai frecvent implicați sunt curarele, antibioticele și latexul. Bilanțul alergologic al pacientului cu anafilaxie perianestezică include teste cutanate prick și intradermice, teste in vitro (dozări de IgE specifice, teste de activare a bazofililor) și, în situații selecționate, teste de provocare la medicamente. Demersul identifică substanțele incriminate în declanșarea accidentului anafilactic perianestezic. De asemenea, bilanțul oferă și alternative sigure pentru pacient în cazul unei intervenții ulterioare. Alergologul cu experiență în efectuarea și interpretarea testelor la medicația specifică anestezică are un rol central în echipa de algeroanestezie, dat fiind faptul că testele cutanate reprezintă teste de referință în cadrul bilanțului și nu pot fi substituite de către testele in vitro.

Cuvinte cheie

[anafilaxie perianestezică \(/reviste/alergologia?tag=anafilaxie+perianestezică\)](#)[bilanț alergologic \(/reviste/alergologia?tag=bilanț+alergologic\)](#)[teste cutanate \(/reviste/alergologia?tag=teste+cutanate\)](#)[curare \(/reviste/alergologia?tag=curare\)](#)**Introducere**

Bilanțul alergologic al pacientului cu risc de anafilaxie perianestezică reprezintă o etapă importantă în stabilirea diagnosticului și contribuie la reducerea riscului de anafilaxie la pacientul chirurgical. La acest demers participă o echipă multidisciplinară care cuprinde anesteziști, alergologi cu training în algeroanestezie și medici de laborator cu experiență în realizarea și interpretarea tehnicilor de laborator, cum sunt dozările de IgE specifice la agenți farmacologici, dozări de mediator ai anafilaxiei sau teste celulare, cum ar fi activarea bazofilului în citometrie de flux. Bilanțul alergologic are rolul de a identifica prin teste alergologice specifice substanța/substanțele care sunt incriminate în reacția anafilactică perianestezică și de a oferi alternative sigure care vor putea fi utilizate cu ocazia unei noi intervenții. Bilanțul se realizează de către alergolog cu ajutorul testelor cutanate prick și intradermice și este completat cu rezultatele testelor *in vitro* la medicamente. Sinteza rezultatelor este înmănată medicului anestezist, care va folosi informațiile pentru alegerea unei tehnici anestezice cu risc minim pentru pacient. Identificarea unor factori de risc semnificativi pentru anafilaxia perioperatorie de către anestezist în cursul consultației preanestezice constituie motivația pentru efectuarea bilanțului alergologic și a altor investigații în cadrul unui serviciu de algeroanestezie⁽¹⁾.

Manifestări clinice

Reacțiile anafilactice perianestezice, ca și reacțiile anafilactice apărute în context diferit, sunt în principal consecința eliberării masive de mediatori din mastocitele și bazofilele sensibilizate. O parte dintre reacțiile alergice anafilactice sunt IgE mediate, iar altele sunt non-IgE mediate, după cum arată nomenclatura revizuită pentru alergii pentru uz global, în Raportul Comitetului pentru Revizuirea Nomenclaturii al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), încă din 2003⁽²⁾. Aproximativ 60-70% dintre reacțiile anafilactice perioperatorii sunt IgE mediate⁽³⁾. Manifestările clinice cele mai sugestive pentru reacțiile IgE mediate sunt urticaria, angioedemul, bronhospasmul și șocul anafilactic. În cazul agenților medicamentoși, se acceptă un interval de până la 6 ore din momentul contactului cu alergenul până la declanșarea manifestărilor clinice, deși uzual ele au loc în prima oră de la contact⁽⁴⁾. Treptele de severitate pentru reacțiile de hipersensibilitate de tip imediat sunt ilustrate în tabelul 1. În general, reacțiile cu mecanism IgE mediat tind să fie mai severe decât cele non-IgE mediate. Simptomele apar frecvent imediat după administrarea medicației care induce anestezia; simptomele care apar mai târziu (până la o oră sau mai mult) pot fi cauzate de latex sau coloranți⁽³⁾.



Tabelul 1. Gradele de severitate ale reacțiilor de hipersensibilitate de tip imediat⁽³⁾

(/image/4868/0/gradele_de_severitate_ale_reactiilor_de_hipersensibilitate_de_tip_imediat_3_4868.png)

Date epidemiologice

Șocul anafilactic perianestezic nu constituie o manifestare frecventă. Conform datelor publicate de către autorii australieni, șocul anafilactic este raportat în 1/10000-20000 de proceduri anestezice⁽⁵⁾, iar unele date anterioare menționează o incidență a șocului anafilactic între 1/900 și 1/22000 (Boston Drug Surveillance)⁽⁶⁾. În Franța, frecvența reacțiilor este cuprinsă între 1/3500 și 1/13000 de intervenții^(7,8). Cu toate că șocul anafilactic perianestezic este relativ rar, el reprezintă o manifestare cu o severitate deosebită, amenințătoare de viață^(9,10). Mortalitatea în șocul anafilactic perianestezic este de 4%, iar 2% dintre pacienții afectați prezintă leziuni severe ale sistemului nervos central⁽⁵⁾.

Etiologie

Agenții care pot să declanșeze reacții de hipersensibilitate perianestezice de tip imediat sunt multipli. În declanșarea reacțiilor IgE mediate au fost identificate antibiotice, agenți blocați neuromusculari (curare), latex, unele antiinflamatoare nesteroidiene, gelatine, dezinfectanți, coloranți, hipnotice, heparine, substanțe de contrast și anestezice locale. În reacțiile non-IgE mediate (așa-zis anafilactice), pot fi incriminate unele curare, opioide, antiinflamatoare nesteroidiene sau unele substanțe de contrast⁽¹¹⁾. Există diferențe semnificative între rapoartele diferitelor țări în ceea ce privește implicarea substanțelor în declanșarea anafilaxiei. Curarele au fost implicate în 93,2% din cazuri în Norvegia, 58,08% în Franța, 37% în Spania și în 11,1% din cazuri în SUA. Pentru antibiotice, raportările sunt de 50% în SUA, 44% în Spania, de 12,85% în Franța și lipsesc pentru Norvegia. Pentru latex, avem 19,65% în Franța, 16,6% în SUA, 7,4% în Spania și 5% în Norvegia⁽¹²⁾. În România, agenții cauzali identificați au fost curarele (50%), hipnoticele (17%), latexul (11%), antibioticele (11%) și anestezicele locale (6%)⁽¹³⁾.

Factori de risc

Se recomandă identificarea sistematică a factorilor care favorizează materializarea unei reacții anafilactice perianestezice în cursul consultației preanestezice^(1,3,12). Pacienții care sunt alergici la una dintre substanțele care ar putea fi administrate în cursul anesteziei și al căror diagnostic a fost stabilit prin investigații alergologice, pacienții care au avut semne sugestive de reacție alergică în cursul anesteziilor anterioare, cei care au dezvoltat manifestări clinice de alergii când au fost expuși la latex (inclusiv cei care relatează alergii la fructe exotice), copiii cu *spina bifida* sau alte intervenții multiple în antecedente și pacienții cu alergii la factori care pot da reacții încrucișate cu substanțele folosite în perioada perioperatorie sunt considerați a fi la risc din punct de vedere alergologic în cursul unei anestezii^(1,3,12,14,15). De asemenea, istoricul personal de anafilaxie de orice origine ar putea fi un factor de risc semnificativ pentru alergii perianestezice⁽¹⁶⁾ și ar putea fi inclus în anamneza din cadrul consultației preanestezice. Episoadele alergice severe perianestezice și reacțiile neexplicate în cursul anesteziei reprezintă factori de risc pentru anafilaxia perianestezică⁽¹⁷⁾. Comorbiditățile pot predispuce la declanșarea reacțiilor perioperatorii sau pot influența nefavorabil evoluția acestora⁽¹⁾. Mastocitoza predispuce la reacții non-IgE mediate, iar deficitul de C1 inhibitor predispuce la apariția de edeme laringiene, cutanate sau ale peretelui intestinal în cursul intervențiilor chirurgicale⁽¹⁸⁾. Astmul bronșic la pacienții operatori nu crește frecvența reacțiilor anafilactice perianestezice, dar astmul necontrolat crește riscul de deces prin anafilaxie, dacă aceasta apare în cursul anesteziei⁽¹⁹⁾. Cardiomiopatia ischemică și insuficiența cardiacă sunt agravate de un episod anafilactic⁽²⁰⁾. Tratamentele cu α -blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau inhibitori de angiotensină II modifică răspunsul la tratamentul de urgență al șocului anafilactic⁽¹⁾.

Algoritm decizional la pacientul care raportează o reacție anafilactică perianestezică

Bilanțul alergologic nu este recomandat populației chirurgicale în general, ci se adresează numai acelui subset de pacienți la care se identifică factori de risc semnificativi^(1,3). Pacienții care au prezentat reacții anafilactice documentate cu ocazia unor operații anterioare sau pacienții care au prezentat reacții suspecte, sugestive pentru o posibilă anafilaxie perianestezică, reprezintă grupul la care bilanțul alergologic este obligatoriu^(1,3,17).

Situațiile întâlnite în practica medicală, referitoare la pacienții cu istoric de anafilaxie perianestezică, pot fi diferite, iar acest lucru implică o abordare diferențiată.

În cazul unei intervenții chirurgicale în regim de urgență, atunci când timpul nu permite efectuarea unui bilanț alergologic, se recomandă un mediu fără latex, alegerea anesteziei locale/regionale sau, dacă anestezia generală este obligatorie, evitarea substanțelor histamino-elibérate și evitarea curarelor.

În cazul unei intervenții programate, există timpul și resursele necesare pentru un bilanț alergologic standardizat. Întotdeauna se va cere protocolul anestezic de la intervenția în cursul căreia s-a declanșat reacția anafilactică perianestezică relatată în istoric. Acesta oferă informații clare asupra tuturor substanțelor administrate și cronologia administrării, precum și asupra momentului declanșării reacției în raport cu expunerea la medicația specifică anestezică. Putem să întâlnim două situații posibile:

Situația în care protocolul anestezic nu este disponibil. În acest caz, după consultația de algeroanestezie, se vor testa obligatoriu cutanat (prick, intradermic) toate curarele în uz și latexul, iar opțional se pot efectua și determinări de IgE specifice pentru acestea.

Situația în care avem acces la protocolul anestezic. În acest caz, se verifică dacă istoricul este compatibil cu un diagnostic de anafilaxie, iar dacă răspunsul este afirmativ, după consultația de algeroanestezie, se efectuează testele alergologice specifice. Se vor testa obligatoriu cutanat (prick, intradermic) toate substanțele utilizate și latexul. În cazul în care testul cutanat este pozitiv pentru curara menționată în protocolul anestezic, trebuie testate cutanat toate curarele în uz, pentru identificarea reactivităților încrucișate posibile. Opțional se pot efectua dozări de IgE specifice. Pentru anestezicele locale, dacă testele cutanate (prick, intradermice) sunt negative, este necesară efectuarea testului de provocare subcutanat⁽³⁾.

Deși ghidurile de specialitate încă nu recomandă de rutină efectuarea testelor de activare a bazofilelor în citometrie de flux^(3,21), această metodă de diagnostic câștigă din ce în ce mai mult teren și este utilă în identificarea medicamentului incriminat în reacție, în special în situațiile în care testele cutanate sunt negative^(22, 23).

Investigații recomandate în cadrul bilanțului alergologic perianestezic

Pacientul care a reprezentat subiectul unei reacții clinice sugestive pentru anafilaxie perianestezică trebuie să efectueze atât investigații imediate, care se realizează în momentul reacției, după recunoașterea și tratamentul prompt al acesteia, cât și investigații la distanță, ideal la 4-6 săptămâni de la reacție (această perioadă reprezintă o fereastră negativă, în care testele cutanate pot să fie fals negative), dar nu mai mult de 6 luni de la reacție, dacă este posibil^(3,21,24).

Investigațiile imediate se referă în special la dozarea de mediatori specifici ai anafilaxiei, și anume triptaza și histamina, însă opțional se pot doza și IgE specifice^(3,18,21,24).

Dozarea triptazei în plasmă este recomandată de rutină⁽¹⁾. Triptaza este o serinprotează neutră cu origine mastocitară. Structural, este o moleculă tetramerică ce se găsește sub două forme, α și β , care prezintă o omologie de 90% în secvența lanțului de aminoacizi. Pro- α triptaza este secretată constituțional de către mastocite și poate servi la aprecierea numerică a acestora. α -triptaza matură reflectă activarea mastocitară. Bazofilele conțin o cantitate de triptază de 300-700 de ori mai redusă decât mastocitele, astfel că dozarea triptazei plasmatice arată în special activarea mastocitelor în cursul anafilaxiei sistemice^(1,25). În cursul anafilaxiei, triptaza realizează un peak la 15-60 de minute de la debutul reacției. Timpul de înjumătățire al triptazei în ser este de aproximativ 90 de minute. Momentul optim pentru recoltarea probei este între 60 și 120 de minute de la debutul reacției^(3,26). Valorile net crescute (peste 25 $\mu\text{g/ml}$) comparativ cu valoarea bazală, determinată după rezoluția completă a reacției, sugerează un mecanism IgE mediat. Valorile normale ale triptazei nu exclud total anafilaxia⁽³⁾.

Investigațiile la distanță în raport cu momentul anafilaxiei au ca obiectiv diagnosticul etiologic al reacțiilor anafilactice perianestezice și se realizează prin determinări *in vivo*, cum sunt testele cutanate și testele de provocare, și teste *in vitro*, cum sunt IgE specifice sau activarea bazofilelor^(1,3,21,24). Descrierea testelor *in vitro* nu reprezintă obiectivul acestei lucrări, acestea nefiind realizate în mod nemijlocit de către specialistul alergolog, care folosește rezultatele testelor de laborator pentru optimizarea diagnosticului.

Testele cutanate la medicația specifică anestezică reprezintă la ora actuală testele de referință pentru identificarea substanței/substanțelor implicate în declanșarea anafilaxiei perianestezice^(1,3,21). Aceste teste trebuie efectuate numai de către medicul specialist alergolog cu experiență în interpretarea testelor cutanate la medicamente, și în special în algeroanestezie, efectuarea lor de către personal neexperimentat nefiind recomandată^(3,21). De asemenea, testarea cutanată la medicația anestezică specifică nu este un mijloc de screening pentru populația chirurgicală în general^(3,21,27).

Pentru toate investigațiile alergologice realizate este obligatorie obținerea consimțământului informat al pacientului, etapă în cadrul căreia i se explică pacientului riscurile și beneficiile acestor metode diagnostice^(1,3,21). Efectuarea testelor *in vivo* se face numai în unități cu facilități de terapie intensivă, ținând cont de faptul că aceste teste prezintă un risc de a declanșa reacții sistemice severe^(1,3,21). Tehnica de realizare a TCP și TCID respectă recomandările din ghidurile de specialitate^(3,4,21,27). Se testează numai produse comerciale sigilate, cu termen de valabilitate neexpirat și cu documentație atașată, în condiții de aseptie⁽¹⁾.

Testul cutanat prick presupune așezarea unei picături din soluția de testat pe fața anterioară a antebrațului, urmată de înțeparea superficială, strict epidermică, a tegumentului, prin picătura de soluție. Înțeparea se realizează cu o lantetă prick, dar poate fi realizată și cu vârful unui ac de 25G^(21,28). Diluțiile de alergen se realizează pornind de la preparatul comercial, cu ajutorul soluției saline fiziologice, până la concentrația dorită. Interpretarea rezultatelor se realizează la 15-

Rolul alergologului în echipa multidisciplinară de algeroanestezie este esențial în identificarea substanței incriminate în anafilaxie. Testele cutanate sunt teste de referință în diagnosticul alergiei de tip imediat la medicația specifică anestezică (testele de provocare nu sunt etic acceptate la curare) și au rol important în diagnosticul alergiei la alte medicamente. Concentrațiile corecte sunt esențiale pentru un rezultat valid la testarea cutanată și în acest sens există recomandări ferme în ghiduri. Testele biologice susțin, completează, dar nu înlocuiesc rezultatele de la testele cutanate. Testele de provocare la medicamente, unde este cazul, sunt efectuate de o echipă alergolog – anestezist, în condiții de siguranță (facilități ATI). Impactul bilanțului alergologic sistematizat asupra anesteziilor ulterioare este benefic, reducând riscurile pacientului legate de reexpunere. Mai mult, o consultație complexă, cu o discuție pertinentă între anestezist și alergolog, legată de caz, ajută la o interpretare cu o acuratețe optimă a testelor cutanate alergologice.

Bibliografie

- Gherman-Ionică N, Bologa R, Indrei C, Hagău D, Dirzu D, Trancă S, Hagău N. The allergologic survey of the patient at risk of perioperative anaphylaxis. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*, 2009;16(1):44-54.
- Johansson SG, 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;113:832-836.
- Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L; Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, Demoly P; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(6):442-53.
- P. Demoly, N. F. Adkinson, K. Brockow et al., International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr; 69(4):420-37.
- Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12:97-104.
- Porter J, Jick H. Drug related deaths among medical inpatients. *JAMA* 1977; 237:879-881.
- Murat I. Anaphylactic reactions during paediatric anaesthesia; results of the survey of the French Society of Paediatric Anaesthetists (ADARPEF). *Paediatr Anaesth* 1993; 3:339-343.
- Laxenaire MC. Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996). *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 18:796-809.
- Levy JH, Yegin A. Anaphylaxis: what is monitored to make a diagnosis? How is therapy monitored? *Anesthesiol Clin North Am* 2001; 19:705-715.
- Moss J. Allergy to anesthetics. *Anesthesiology* 2003; 99:521-523.
- Trautmann A, Seidl C, Stoevesandt J, Seitz CS, General anaesthesia-induced anaphylaxis: impact of allergy testing on subsequent anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2016 Jan;46(1):125-32.
- Galvão VR, Giavina-Bianchi P, Castells M. Perioperative anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 Aug; 14(8):452.
- Gherman-Ionică N, Brezowski ES, Sfichi M, Bologa R, Hagau N. Perianaesthetic anaphylaxis. Initial results of the first Romanian allergeo-anaesthesia center. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*, 2011, 18:87-94.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15(2): 91-101.
- Ewan PW, Dugué P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM; BSACI. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2009; 40(1): 15-31.
- Freundlich RE, Duggal NM, Housey M, Tremper TT, Engoren MC, Kheterpal S. Intraoperative medications associated with hemodynamically significant anaphylaxis. *J Clin Anesth*. 2016 Dec;35:415-423.
- Fisher MM, Doig GS. Prevention of anaphylactic reactions to anaesthetic drugs. *Drug Safety* 2004; 27(6): 393-410.
- Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy* 2007; 62: 471-487.
- Simons FER. Anaphylaxis, killer allergy: Long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 367-377.
- Pascale Dewachter. Perioperative Anaphylaxis. Pichler WJ (ed). *Drug Hypersensitivity*. Basel, Karger, 2007; 204-215.
- Kolawole H, Marshall SD, Crilly H, Kerridge R, Roessler P. Australian and New Zealand Anaesthetic Allergy Group/Australian and New Zealand College of Anaesthetists Perioperative Anaphylaxis Management Guidelines. *Anaesth Intensive Care*. 2017 Mar; 45(2):151-158.
- Eberlein B, Wigand S, Lewald H, Kochs E, Ring J, Biedermann T, Darsow U. Utility of basophil activation testing to assess perioperative anaphylactic reactions in real-world practice. *Immun Inflamm Dis*. 2017 Dec; 5(4):416-420.
- Petrișor C, Sfichi M, Gherman N, Cocis M, Hagau N. The performance of flowcytometry-assisted basophil activation tests in the diagnosis of drug-induced immediate-type hypersensitivity reactions. In *Proof and Concepts in Rapid Tests and Technologies*. Ed. InTech Open 2016 Croatia. <http://dx.doi.org/10.5772/64178>.
- Dong SW, Mertes PM, Pettipain N, Hasdenteufel F, Malinovsky JM; GERAP. Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005-2007). *Minerva Anesthesiol*. 2012 Aug; 78(8):868-78.
- Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1411-1414.
- Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. *Anesthesiology* 1991; 75: 945-949.
- Ewan PW, Dugué P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM; BSACI. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2010 Jan; 40(1):15-31.
- Fisher MM, Bowey CJ. Intradermal compared with prick testing in the diagnosis of anaesthetic allergy. *Br J Anaesth* 1997; 79: 59-63.
- Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI DrugAllergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013 Jun;68(6):702-12.
- Hagau N, Bologa R, Indrei C, Longrois D, Dirzu D, Gherman-Ionică N. Maximum non-reactive concentration of midazolam and ketamine for skin testing study in nonallergic healthy volunteers. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38:513-518.
- Floorvaag E, Johansson SG, Oman H et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 437-444.
- Florvaag E, Johansson SG. IgE-mediated anaphylactic reactions to neuromuscular blocking agents: can they be prevented? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008 Sep; 8(5):375-6.
- Harboe T, Johansson SG, Florvaag E, Oman H. Polcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy*. 2007 Dec; 62(12):1445-50.
- de Pater GH, Florvaag E, Johansson SG, Irgens Å, Petersen MN, Guttormsen AB. Six years without polcodine; Norwegians are significantly less IgE-sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents. *Allergy*. 2016 Nov 9. doi: 10.1111/all.13081.
- Baldo BA, Fisher MM, Pham NH. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. *Clin Exp Allergy*. 2009 Mar;39(3):325-44.
- Tamayo E, Alvarez FJ, Rodriguez-Ceron G, Gomez-Herreras JJ, Castrodeza J. Prevalence of positive prick test to anaesthetic drugs in the surgical population. *Allergy* 2006; 61(8): 952–953.
- Hagau N, Gherman-Ionică N, Hagau D, Petrișor C, Tranca S, Sfichi M, Longrois D. Is a positive history of non anaesthetic drug allergy a predictive factor for positive allergy tests to anaesthetics? *Br J Clinical Pharmacology* 2012.
- Hagău N, Gherman N, Cocis M, Petrișor C. Antibiotic-induced immediate type hypersensitivity is a risk factor for positive allergy skin tests for neuromuscular blocking agents. *Allergy International* 2016;65:52-55.
- Trautmann A, Seidl C, Stoevesandt J, Seitz CS, General anaesthesia-induced anaphylaxis: impact of allergy testing on subsequent anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2016 Jan; 46(1):125-32.

Tabelul 1 Gradele de severitate ale reacțiilor de hipersensibilitate de tip imediat⁽³⁾

GRADUL	TABLOU CLINIC
I	Semne cutanate: eritem generalizat, urticarie, angioedem
II	Semne obiective, dar care nu amenință viața: cutanate, respiratorii (tuse, dificultate respiratorie), cardiovasculare (tahicardie, hipotensiune)
III	Manifestări amenințătoare de viață: colaps, tahicardie sau bradicardie, bronhospasm
IV	Stop cardiac și/sau respirator

Tabelul 2 Concentrații maxime nonreactive pentru diferite substanțe utilizate perioperator^(3,4,18)

Substanța testată	Concentrație maximală TCP publicată (mg/ml)	Concentrație maximală TCID publicată (mg/ml)
Curare/ABNM		
Atracurium	1	0,01
Cis-atracurium	2	0,02
Mivacurium	0,2	0,002
Rocuronium	10	0,05
Vecuronium	4	0,4
Pancuronium	2	0,2
Suxamethonium	10	0,1
Decurarizante		
Sugammadex	-	1
Neostigmina	2,5	-
Hipnotice		
Midazolam	5	0,5
Etomidat	2	0,2
Ketamină	10	1
Propofol	10	1
Thiopental	25	2,5
Opioide		
Fentanyl	0,05	0,005
Alfentanyl	0,5	0,05
Sufentanyl	0,005	0,0005
Remifentanyl	0,05	0,005
Morfină	1	0,01
Meperidină	25	0,0025
Anestezice locale		
Bupivacaină	2,5	0,25
Lidocaină	10	1
Mepivacaină	10	1
Ropivacaină	2	0,2
Antiseptice		
Clorhexidină	0,5	0,005
Iod povidonă	100	10
Coloranți		
Albastru patent	25	2,5
Albastru metilen	10	0,1
Altele		
Protamină	50	0,05
Oxytocină*	1	0,1
Aprotinină*	10 000	100

TCP - test cutanat prick; TCID - test cutanat Intradermic; * UI/ml - nu sunt date