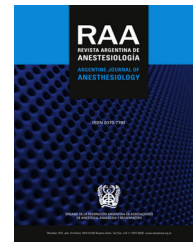




REVISTA ARGENTINA DE ANESTESIOLOGÍA

www.elsevier.es/raa



REVISIÓN

Manejo anestésico de la alergia a los relajantes musculares



Emiliano Bevilacqua-Alén^{a,*}, Gustavo Illodo-Miramontes^b,
José Manuel López-González^c, Bárbara María Jiménez-Gómez^c,
Sara López-Freire^d y Francisco Carballada-González^d

^a Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital do Salnés, Villagarcía de Arosa, Pontevedra, España

^b Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital do Salnés. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^c Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

^d Servicio de Alergología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

Recibido el 22 de septiembre de 2016; aceptado el 20 de enero de 2017

Disponible en Internet el 28 de marzo de 2017

PALABRAS CLAVE

Alergia
perioperatoria;
Anestesia;
Bloqueantes
neuromusculares;
Efectos secundarios;
Anafilaxia

KEYWORDS

Perioperative allergy;
Anesthesia;
Neuromuscular
blocking agents;
Side effects;
Anaphylaxis

Resumen La alergia perioperatoria puede ser un cuadro clínico que amenaza la vida del paciente. El primer causa es la alergia a relajantes musculares. El objetivo de este artículo es hacer una revisión del diagnóstico y el tratamiento de estas reacciones. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed en enero del 2015 con las palabras clave indicadas.

© 2017 Federación Argentina de Asociaciones, Anestesia, Analgesia y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Anesthetic management of muscle relaxant allergy

Abstract perioperative allergy may be a life threatening clinical condition. The most commonly involved agent are muscle relaxant. The aim of this article was to review diagnosis and treatment of these reactions. We performed a search in PubMed in January 2015 using keywords above.

© 2017 Federación Argentina de Asociaciones, Anestesia, Analgesia y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Emiliano.Bevilacqua.Alen@sergas.es (E. Bevilacqua-Alén).

Introducción

El objetivo de este artículo es realizar una revisión del diagnóstico y tratamiento de las reacciones alérgicas a los relajantes musculares en el periodo perioperatorio. Para ello, se realizó una primera búsqueda bibliográfica en PubMed en enero del 2015. Se utilizaron los siguientes términos en inglés para dicha búsqueda: «perioperative allergy», «muscle relaxant», «neuromuscular blocking agents», «anesthesia», «side effects» y «anaphylaxis». No se limitó por año de publicación. La búsqueda se limitó a artículos publicados en inglés, español y francés. Se asignaron los artículos a los autores de manera aleatoria para su revisión, resumen y puesta en común. Se realizó una segunda búsqueda bibliográfica en PubMed en junio del 2016 con la misma metodología para actualizar los datos.

Las reacciones adversas a fármacos son eventos graves que, además de producir un importante gasto sanitario, constituyen una de las causas principales de muerte en la práctica médica. Su incidencia en pacientes hospitalizados pueden llegar a un 17%¹.

Se clasifican en dos tipos¹:

1. Tipo A: suponen un 85-90%. Son predecibles, dependientes de la dosis, secundarias al efecto del fármaco y presentan una baja mortalidad.
2. Tipo B (hipersensibilidad): suponen un 10-15%, generalmente son impredecibles, independiente de la dosis, con una alta mortalidad, mediadas o no por mecanismos inmunológicos que ocurren en individuos susceptibles. Estas, a su vez, pueden subdividirse en:
 - Intolerancia o sensibilidad exagerada a un fármaco.
 - Reacciones idiosincrásicas.
 - Reacciones inmunológicas (alérgicas).

Las reacciones alérgicas se pueden clasificar:

1. Según la cronología de la aparición de los síntomas:
 - Inmediatas: los síntomas aparecen en la primera hora tras la exposición. Se correspondería con la tipo I de la clasificación de Gell y Coombs (mediada por IgE)².
 - Retardadas: los síntomas aparecen a partir de la primera hora postexposición.
2. Según su gravedad, siguiendo la clasificación de Ring y Messmer³ en:
 - Grado I: signos mucocutáneos: eritema, urticaria, angioedema.
 - Grado II: afectación multivisceral moderada: signos mucocutáneos, hipotensión arterial (> 30%), taquicardia, hiperreactividad bronquial (tos, dificultad ventilatoria).
 - Grado III: síntomas que suponen riesgo vital: colapso cardiovascular, taquicardia o bradicardia severas, otras arritmias, broncoespasmo, los signos mucocutáneos pueden estar ausentes.
 - Grado IV: parada cardiorrespiratoria.

La anafilaxia es una reacción aguda y muy grave; es un síndrome complejo que requiere la aparición de síntomas y signos indicativos de una liberación generalizada de mediadores como eritema (flushing), prurito generalizado,

urticaria o angioedema asociados a síntomas que impliquen afectación del sistema gastrointestinal, respiratorio o cardiovascular. Algunos autores reservan el término anafilaxia exclusivamente para las reacciones dependientes de IgE y reacciones anafilactoides (seudoalérgicas) para definir las independientes de esta inmunoglobulina, aunque clínicamente no puedan distinguirse⁴.

Epidemiología

La incidencia real de reacciones adversas perianestésicas es difícil de determinar. Por un lado, tenemos la dificultad a la hora del diagnóstico, que no siempre es evidente ni se presenta con los mismos signos; por otro lado, la falta de declaración de casos, las diferentes prácticas anestésicas en los diferentes países, la dificultad a la hora de determinar el número de pacientes expuestos, etc.

Según datos de hace 10 años, la incidencia aproximada de reacciones de hipersensibilidad inmediata perianestésica varía entre 1/3.500 a 1/20.000 anestésias, siendo aproximadamente en un 72% mediadas por IgE (reacciones alérgicas tipo I)⁵. En España, la incidencia se ha estimado en 1/4.480 anestésias⁶. Las reacciones de hipersensibilidad suponen entre un 9 a un 19% de las complicaciones asociadas a la anestesia, con una mortalidad de entre un 5 a un 7%, según el estudio de Mertes et al.⁷. La mayoría son causadas por agentes bloqueadores neuromusculares (54-70%), seguida por látex (15-22%) y antibióticos (14,7%)⁵. Este dato contrasta con el estudio publicado por Lobera et al.⁶, en el que la principal causa de reacciones de hipersensibilidad inmediata perianestésica la componen los antibióticos (betalactámicos). La explicación a esta diferencia podría radicar en las diferentes prácticas terapéuticas en los diferentes países, sobre todo en lo que refiere al uso de betalactámicos de forma profiláctica en diferentes cirugías⁶.

En un estudio reciente realizado en EE. UU., se estima que la incidencia de anafilaxia es de 1/4.583 anestésias, lo que equivale a 2 casos por cada 10.000 cirugías. Ningún paciente falleció a causa de una reacción por hipersensibilidad⁸.

Este tipo de reacciones son más frecuentes en el sexo femenino (63-81%)⁹, lo que también ocurre en reacciones adversas a proteínas, pero en el caso de los NMBA (compuestos de bajo peso molecular) se ha relacionado con la exposición a compuestos de amonio cuaternario presentes en productos de belleza¹⁰.

La exposición a compuestos de amonio cuaternario contenidos en cosméticos y productos de peluquería ha intentado explicar las reacciones alérgicas a los relajantes musculares en una primera anestesia¹¹. Además, se ha descrito en trabajadores de centros de estética y peluquerías una mayor prevalencia de IgE frente a folcodina (derivado de la morfina con una estructura similar a los compuestos de amonio cuaternario de los relajantes musculares) en relación con otras profesiones, como panadería¹².

En el caso específico de los relajantes musculares ocurre el mismo problema a la hora de determinar la incidencia, ya que el uso de determinados fármacos está más extendido en unos países que en otros y es difícil estimar la exposición real al fármaco. Entre los NMBA, el que ocupa el primer lugar es la succinilcolina, con un 33%, seguido del rocuronio (29%) y

del atracurio (19%)⁷. En EE. UU., sin embargo, se han publicado estudios que atribuyen igual incidencia de anafilaxia al rocuronio que al vecuronio¹³.

La reactividad cruzada por test cutáneos es aproximadamente del 65%, mientras que por test in vitro puede llegar hasta el 80%¹⁴, aunque con menor valor clínico.

Factores de riesgo

En varios estudios se han reconocido factores de riesgo de presentar anafilaxia perioperatoria, entre los que se encuentran¹⁵⁻¹⁷: antecedentes de signos o síntomas de alergia en anestesia previa, diagnóstico de alergia a algún fármaco habitualmente empleado en anestesia, antecedente de varias intervenciones (alergia al látex en espina bífida), signos de alergia al látex o a frutas como kiwi, plátano, etc. (debido a reacciones cruzadas con látex), pacientes con mastocitosis¹⁸, etc.

No se han podido detectar factores de riesgo de anafilaxia causada por NMBA que nos permitan realizar un screening en el paciente sano, únicamente una historia de reacción de hipersensibilidad inmediata previa, durante una anestesia anterior en que se haya usado un miorelajante parece ser un factor de riesgo claro¹⁹⁻²².

Tanto los antecedentes de asma, como los de atopia o alergia alimentaria, no se relacionan con una mayor incidencia de este tipo de eventos durante la anestesia. Tampoco supone un factor de riesgo el haberse sometido a una anestesia previa, salvo en el caso de que en dicho procedimiento anestésico se hayan presentado reacciones adversas⁷. De hecho, un amplio porcentaje de casos^{7,23-25} de anafilaxia por NMBA ocurren en la primera exposición, hasta en el 75% de las reacciones²⁶ posiblemente debido a una hipotética exposición previa no solo a cosméticos, ya comentada anteriormente, sino también a medicamentos. Tal como sucede en Noruega, donde se ha detectado aumento de la sensibilización a relajantes musculares por IgE frente a suxametonio, por los hábitos farmacológicos de la población por el uso extendido de derivados opiáceos como antitusivos, en relación con otros países de su área geográfica, como Suecia, donde apenas se utilizan^{27,28}.

Los medicamentos antitusivos conteniendo folcodina fueron retirados del mercado en Noruega en marzo del 2007, como consecuencia de estos hallazgos^{29,30}.

Esta medida llevó a una disminución significativa de los niveles de IgE frente a folcodina, morfina y suxametonio, y de la frecuencia de reacciones anafilácticas asociadas a los relajantes musculares³¹.

En resumen, estará recomendado realizar un screening en el caso de:

- Pacientes con antecedente de alergia a algún NMBA o con historia de reacción de hipersensibilidad inmediata en una anestesia anterior con relajantes musculares.
- Paciente con antecedente de reacción inexplicada en una anestesia general previa, incluyendo hipotensión severa, broncoespasmo o edema.

Manifestaciones clínicas

Solo por la manifestación clínica resulta imposible discernir si una reacción de hipersensibilidad es de origen alérgico (mediada por IgE) o no. Sin embargo, según Mertes et al., las reacciones alérgicas suelen ser más graves (grado III) que las no alérgicas (grado I)⁷, y además, en el caso específico de los NMBA, más graves que con otros fármacos^{32,33}, con afectación cardiovascular y pulmonar más frecuente y de mayor severidad. También se han encontrado diferencias en cuanto a los signos presentes en reacciones mediadas por IgE vs. no IgE, según datos del Grupo de estudio de reacciones alérgicas perioperatorias (GERAP), de forma que los signos cutáneos están presentes en un 70% de las reacciones mediadas por IgE (95% no IgE), mientras que el angioedema, la afectación cardiovascular (con mayor incidencia de colapso) o el broncoespasmo (41% vs. 19%) son más frecuentes en las mediadas por IgE.

El cuadro clínico puede presentarse en cualquier momento durante el acto anestésico, pese a que en la mayoría de los casos ocurre en pocos minutos tras la administración del fármaco³⁴. En el caso de reacciones anafilácticas, la forma de presentación más frecuente es la dificultad ventilatoria con desaturación y la repercusión hemodinámica con hipotensión severa³⁵. Sin embargo, existen otros casos reducidos a un único signo que pueden pasar infradiagnosticados, recuperándose sin tratamiento específico pero que con una próxima exposición podrían resultar fatales, siendo necesario un estudio de la causa y el mecanismo para reducir el riesgo^{19,36,37}.

Es importante resaltar que en el paciente anestesiado los síntomas como disnea no estarán presentes, por lo que mantener una estrecha vigilancia será fundamental, atendiendo a signos de alarma, como reacciones cutáneas, dificultad en la ventilación, alteraciones hemodinámicas.

Medidas preventivas

Es esencial, antes de someter a cualquier paciente a un procedimiento anestésico, realizar una buena historia clínica en busca de antecedentes de reacciones adversas a fármacos.

La sociedad francesa de Anestesiología y Reanimación ha publicado en 2011 una actualización de las guías clínicas con el objetivo de reducir el riesgo alérgico perianestésico³⁸. Se resalta en este texto la importancia de realizar una prevención primaria, que supondría la no exposición primaria al medicamento o al material desencadenante de la reacción, cosa que en el caso de la anestesia es imposible, pero puede evitarse por ejemplo en el caso de la exposición a materiales como el látex, trabajando en un ambiente libre de látex. También es importante la prevención secundaria, que se basa en evitar la exposición al agente al cual el paciente esté sensibilizado.

Entre las recomendaciones que se encuentran en este texto publicado por la sociedad francesa, en primer lugar se recomienda remitir al servicio de Alergología a todo paciente que haya presentado una reacción a un agente no identificado en una anestesia previa, así como a los alérgicos a algún tipo de fármaco que se vaya a emplear en la anestesia.

Ninguna medicación es eficaz³⁹ a la hora de evitar una reacción alérgica, pudiendo enmascararse además los signos iniciales de estas reacciones. Los antihistamínicos han demostrado reducir la intensidad y la incidencia de las reacciones a nivel cutáneo pero no sobre las manifestaciones respiratorias y/o cardiovasculares más graves.

En caso de urgencia en el que no se conozcan los antecedentes del paciente, se recomienda evitar en la medida de lo posible los NMBA y fármacos histaminoliberadores, así como reducir en lo posible la exposición al látex. Los fármacos reconocidos con menor capacidad de liberación de histamina («menos histaminoliberadores») son: etomidato, propofol, vecuronio, cisatracurio, midazolam, fentanilo, etc.

En el paciente con antecedente de reacción de hipersensibilidad a un NMBA, es necesaria la realización de pruebas con toda la batería de miorrelajantes disponibles, con el fin de encontrar, si es posible, un fármaco seguro para próximas intervenciones y evitar aquellos a los que el paciente presente pruebas positivas⁴⁰. En caso de que esto no fuera posible, se debe optar por anestésicos regionales o locorreccionales y, en caso de que fuera imprescindible, la anestesia general usar los fármacos menos histaminoliberadores, mencionados anteriormente.

Diagnóstico

Es esencial reconocer rápidamente las diferentes formas de presentación de este cuadro para evitar el retraso en la administración del tratamiento efectivo.

El diagnóstico inicial se basa fundamentalmente en la exploración del paciente, requiriendo posteriormente, junto con la historia clínica del paciente, test *in vivo* y/o *in vitro* para continuar con el estudio. Para realizar un diagnóstico rápido y efectivo de una reacción adversa a un fármaco es pues de vital importancia la vigilancia clínica del paciente, atendiendo a las distintas formas de presentación de este cuadro. Siempre debe sospecharse una reacción anafiláctica en aquellos casos en los que se presente hipotensión asociada a broncoespasmo, ya que un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento puede tener consecuencias fatales⁴¹.

Los criterios diagnósticos de la reacción anafiláctica fueron publicados en 2005 y 2006 en el Simposium para la definición y manejo de anafilaxia⁴²⁻⁴⁴:

1. Criterio 1: presentación aguda de signos cutáneos, mucosos o ambos y uno de los siguientes:
 - Compromiso respiratorio.
 - Hipotensión o signos y síntomas asociados (hipotonía, síncope, incontinencia).
2. Criterio 2: aparición rápida de 2 o más de las siguientes manifestaciones tras la administración de un posible alérgeno:
 - Signos mucocutáneos.
 - Compromiso respiratorio.
 - Hipotensión o signos y síntomas asociados (hipotonía, síncope, incontinencia).
 - Signos y síntomas gastrointestinales persistentes.
3. Criterio 3: hipotensión tras la exposición a un alérgeno conocido para el paciente.

Cualquier reacción sospechosa que se presente durante el acto anestésico debe ser estudiada. Además de una buena historia clínica, incluyendo alergias previas, disponemos de métodos perioperatorios y postoperatorios que nos ayudan a determinar el mecanismo, el fármaco causal, la presencia de reacciones cruzadas, etc.

Se han publicado numerosos estudios para determinar cuál de estos es el mejor test diagnóstico, sin embargo, no existe un gold standard^{20-22,45}, de modo que el diagnóstico de confirmación debería basarse en varios test. Se realizará un estudio inmediato que incluye la medición de mediadores (triptasa e histamina)⁴⁶ y la medición de IgE específica en el momento de la reacción y 6 semanas después^{34,46}. Pasadas 6 semanas, se realizará un estudio mediante test cutáneos⁴⁷ y otros test como la liberación de histamina o la activación de basófilos^{34,48}. Los test tempranos se emplean sobre todo para determinar si la reacción presenta o no un mecanismo inmunológico, mientras que los posteriores nos servirían para determinar el agente causal.

La triptasa es una proteasa producida por las células cebadas que aumentan en casos de anafilaxia, indicando un mecanismo inmunitario mediado por IgE. Puede detectarse en plasma a los 30 min de la aparición de los primeros síntomas y se correlaciona con la presencia de hipotensión. La vida media es de 2 h y los niveles van descendiendo gradualmente¹⁰. Se consideran normales niveles menores de 13,5 µg/l. Una elevación de, al menos, 2 veces el valor basal es indicativo de anafilaxia¹⁰. Debe realizarse una determinación a los 90 min, a las 6 h y a las 24 h de los primeros signos de reacción. En algunos estudios, la sensibilidad es de un 65%, la especificidad de un 89,3% y el valor predictivo positivo de un 92,6%¹⁵.

El aumento de niveles de histamina en sangre indica una degranulación de los basófilos mediada por IgE. Los niveles alcanzan un pico de manera inmediata y disminuyen rápidamente, con una vida media de 20 min, por lo que deben determinarse en la primera hora de la reacción. La sensibilidad y la especificidad son menores que con la triptasa¹⁰.

Los test cutáneos (prick test e intradermoreacción)¹⁴ son los métodos diagnósticos preferibles por su sensibilidad y porque permiten el estudio de reactividad cruzada de una forma simple y poco costosa. Se usan también test *in vitro*, como la determinación de IgE específica (solo disponible comercialmente para la succinilcolina, folcodina y morfina)^{14,49} y los test de activación de basófilos, que pueden contribuir a un diagnóstico preciso, aunque son menos sensibles y más específicos que las pruebas cutáneas.

Tratamiento

Las medidas más importantes a tomar en caso de una reacción anafiláctica serían:

- Retirar o interrumpir el fármaco causante.
- FiO₂ 100%.
- Administración temprana de adrenalina, dosis en grados III y IV.
- Pedir ayuda.
- Posición de Trendelenburg.
- Finalizar la intervención quirúrgica, si es posible.

El manejo de la vía aérea y la restitución de la homeostasis cardiovascular suponen la mayor prioridad. Para esto es importante la administración precoz y ajustada de adrenalina cuando la situación lo requiera^{41,45} y también la expansión de volumen con cristaloides debido al aumento de la permeabilidad capilar⁴⁵.

El broncoespasmo se trata con β -2-agonistas, como el salbutamol inhalado o por vía intravenosa, si fuese necesario. En caso de compromiso cardiovascular, puede beneficiarse del efecto β -2-agonista de la adrenalina. También los corticoides son útiles a la hora de reducir la fase tardía debido a su efecto antiinflamatorio, pero su efecto se retrasa 4-6 h⁴⁵ y su uso no ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la anafilaxia, al igual que los antihistamínicos⁴⁵.

Se recomienda un empleo titulado de la adrenalina por vía intravenosa, comenzando con bolos de 5-10 μ g para el tratamiento de la hipotensión hasta 0,1-0,5 mg en caso de colapso cardiovascular, llegando a precisar infusión continua de adrenalina, sobre todo cuando el primer bolo se administra con un retraso mayor de 10 min desde el inicio de los síntomas⁴⁵.

En caso de shock anafiláctico refractario a catecolaminas, puede ser útil el tratamiento con noradrenalina, metaraminol y/o glucagón en caso de pacientes tratados con betabloqueantes^{14,15,45}. También se ha indicado el uso de arginina-vasopresina (a dosis ajustadas y nunca administrada sola en fase inicial) por su efecto vasoconstrictor (receptores V1) y porque disminuye los niveles de guanosina 3-5 monofosfato (segundo mensajero del NO). También el azul de metileno podría ser de utilidad⁴⁵.

En el caso de las reacciones anafilácticas producidas por rocuronio, se han publicado varios casos en los que se indica la administración de sugammadex como una posible alternativa en el tratamiento de las mismas. Este fármaco está compuesto por una molécula modificada de ciclodextrina, con una cavidad hidrofóbica en su interior destinada a albergar la molécula de rocuronio, presentando una elevada afinidad por este y permitiendo una rápida recuperación del bloqueo neuromuscular. Sin embargo, no se ha podido demostrar que, una vez desencadenada la reacción, por la unión de IgE a su epítipo y la subsiguiente liberación de mediadores por los mastocitos, la administración de sugammadex sea capaz de frenar esta cascada alérgica⁵⁰.

Además, aunque la mayoría de las publicaciones proponen el sugammadex como un fármaco seguro y bien tolerado, ya se han reportado casos de reacciones alérgicas al mismo, a dosis bajas, sin exposición previa, lo cual se ha relacionado con la ingesta de ciclodextrinas presentes en alimentos⁵⁰.

Por último, consideramos que la colaboración entre los servicios de Anestesia y de Alergología es imprescindible en la valoración de este tipo de pacientes y en el estudio de las reacciones causadas o asociadas a los relajantes musculares.

Conflicto de intereses

Ningún autor declara tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Miguel A, Azevedo L, Araújo M, Costa A. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:1139-54.
- Gell PGH, Coombs RRA, editores. *Clinical Aspects of Immunology.* 1st ed. Oxford, England: Blackwell; 1963.
- Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet.* 1977;26:466-9.
- Marqués L, Baltasar MA, Granel C, Guspri R. Anafilaxia. En: Pelaez A, Dávila I, editores. *Tratado de alergología.* Tomo II Majadahonda. Madrid: Ergon; 2007. p. 1633-55.
- Escolano Villén F. Reacciones alérgicas durante la anestesia. Situación actual y perspectivas de futuro. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2005;52:67-70.
- Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, Blasco A, Fernández E, Cañada P, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18:350-6.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: Guidelines for clinical practice. *J Invest Clin Immunol.* 2005;15:91-101.
- Saager L, Turan A, Egan C, Mascha EJ, Kurz A, Bauer M, et al. Incidence of intraoperative hypersensitivity reactions. A register analysis. *Anesthesiology.* 2015;122:551-9.
- Light KP, Lovell AT, Butt H, Fauvel NJ, Holdcroft A. Adverse effects of neuromuscular blocking agents based on yellow card reporting in the U.K.: Are there differences between males and females? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15:151-60.
- Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, Lambert M, Iohom G, Gueant-Rodriguez RM, et al. Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am.* 2010;94:761-89.
- Baldo BA, Fischer M. Substituted ammonium ion as allergenic determinants in drug allergy. *Nature.* 1983;306:262-4.
- Dong S, Acouetey DS, Guéant-Rodríguez RM, Zmirou-Navier D, Rémon T, Blanca M, et al. Prevalence of IgE against neuromuscular blocking agents in hairdressers and bakers. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:437-44.
- Bhananker SM, O'Donnell JT, Salemi JR, Bishop MJ. The risk of anaphylactic reactions to rocuronium in the United States. Is comparable to that of vecuronium: An analysis of food and drug administration reporting of adverse events. *Anesth Analg.* 2005;101:819-22.
- Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, Bridts CH, Stevens WJ. Anaphylaxis during anaesthesia: Diagnostic approach. *Allergy.* 2007;62:471-87.
- Galvão VR, Giavina-Bianchi P, Castells M. Perioperative anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14:452.
- Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21:442-53.
- Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anaesthesia: Controversies and new insights. *Anesthesiology.* 2009;111:1141-50.
- Bridgman DE, Clarke R, Sadleir PHM, Stedmon JJ, Platt P. Systemic mastocytosis presenting as intraoperative anaphylaxis with atypical features: A report of two cases. *Anaesth Intensive Care.* 2013;41:116-21.
- Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19:240-62.
- Fisher MM, Doig GS. Prevention of anaphylactic reactions to anaesthetic drugs. *Drug Saf.* 2004;27:393-410.
- Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: Guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005;15:91-101.
- Fisher MM. The preoperative detection of risk of anaphylaxis during anaesthesia. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35:899-902.
- Mertes PM, Aimone-Gastin I, Gueant-Rodriguez RM, Mouton-Faivre C, Audibert G, O'Brien J, et al. Hypersensitivity

- reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2809–25.
24. Laxenaire M, Mertes PM. GERAP. Anaphylaxis during anaesthesia: Results of a 2 year survey in France. *Br J Anaesth.* 2001;21:549–58.
 25. Fisher M. Anaphylaxis to anaesthetic drugs. *Novartis Found Symp.* 2004;257:193–202.
 26. 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;39:325–44.
 27. Florvaag E, Johansson SG, Oman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T, 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;49:437–44.
 28. Florvaag E, Johansson SG. The pholcodine story. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29:419–27.
 29. Florvaag E, Johansson SG, Oman H, Harboe T, Nopp A. Pholcodine stimulates a dramatic increase of IgE in IgE-sensitized individuals: a pilot study. *Allergy.* 2006;61:49–55.
 30. Harboe T, Johanson SG, Florvaag E, Oman H. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy.* 2007;62:1445–550.
 31. Florvaag E, Johansson SG, Ingens A, de Pater GH. IgE sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy.* 2011;66:955–60.
 32. Mertes PM, Alla F, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology.* 2003;99:536–45.
 33. Mertes PM, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001–December 2002). *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004;23:1133–43.
 34. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva Anaesth.* 2004;70:285–91.
 35. Whittington T, Fisher MM. Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 1998;12:301–23.
 36. Kroigaard M, Garvey LH, Menne T, Husum B. Allergic reactions in anaesthesia: Are suspected causes confirmed on subsequent testing? *Br J Anaesth.* 2005;95:468–71.
 37. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pitchler Wj, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005;15:91–101.
 38. Société Française d'Anesthésie et Réanimation (Sfar), Société Française d'Allergologie (SFA). Prévention du risque allergique peranesthésique. Texte court. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30:212–222.
 39. Dewachter P. La prévention du risque allergique peut-elle être assurée par une médication préanesthésique? *Ann Fr Anesth Réanim.* 2002;21 Suppl 1:151–67.
 40. Moneret-Vautrin DA. Réactions croisées entre les curares et prédiction de sécurité d'emploi. *Ann Fr Anesth Réanim.* 2002;21 Suppl 1:108–12.
 41. Harper NJN, Dixon T, Dugué P, Edgard DM, Fray A, Gooi HC, et al. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia.* 2009;64:199–211.
 42. Campbell RL, Hagan JB, Maniannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:748–52.
 43. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Smitch C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:584–91.
 44. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report —Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391.
 45. Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, Johansson SG, Mosbech H, Florvaag E, et al. Scandinavian clinical practice guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:655–70.
 46. Laroche D, Lefrançois C, Gerard JL, Dubois F, Vergnaud MC, Gueant JL, Bricart H. Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth.* 1992;69:611–4.
 47. Mertes PM, Moneret-Vautrin DA, Leynadier F, Laxenaire MC. Skin reactions to intradermal neuromuscular blocking agent injections: A randomized multicenter trial in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2007;107:245–52.
 48. Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Aerts NE, de Clerck LS, Stevens WJ. Basophil activation test by flow cytometry: Present and future applications in allergology. *Cytometry B Clin Cytom.* 2008;74B:201–10.
 49. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anaesthesia in Norway: A 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology.* 2005;102:897–903.
 50. McDonnell NJ, Pavy TJ, Green LK, Platt PR. Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *Br J Anaesth.* 2011;106:199–201.