

Tradus de:

Elena Cristina Bălă, Elena Simona Boldeanu, Ileana Maria Ghiordănescu, Laura Daniela Ionus, Adriana Maria Ștefan, Larisa Ionela Ștefănescu

Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology (RSACI)



Typesetting:

Ileana Maria Ghiordănescu, Raluca Silvia Luțuc, Andreea-Florentina Mitra

Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology (RSACI)

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)

DOCUMENT DE POZIȚIE

Document EAACI – Diagnosticul și managementul anafilaxiei induse de medicamente la copii

Marina Atanaskovic-Markovic¹ | Eva Gomes² | Josefina Rodrigues Cernadas³ | George du Toit^{4,5,6} | Mona Kidon^{7,8} | Semanur Kuyucu⁹ | Francesca Mori¹⁰ | Claude Ponvert^{11,12} | Ingrid Terreehorst¹³ | Jean-Christoph Caubet¹⁴

¹University Children's Hospital, Faculty of Medicine University of Belgrade, Belgrade, Serbia

²Allergy and Clinical Immunology Service, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal

³Department of Allergy and Clinical Immunology, Head of Drug Allergy Clinic - Centro Hospitalar Universitário, Hospital S.João, Porto, Portugal

⁴Paediatric Allergy Group, Department of Women and Children's Health, School of Life Course Sciences, King's College London, London, UK

⁵Peter Gorer Department of Immunobiology, School of Immunology & Microbial Sciences, King's College London, London, UK

⁶Children's Allergy Service, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

⁷Angioedema and Allergy Unit, Pediatric Allergy Clinic, Safra Children's Hospital and the Clinical Immunology, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

⁸Faculty of Pediatric Medicine, Sackler Medical School, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

⁹Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Mersin University, Mersin, Turkey

¹⁰Allergy Unit, Department of Pediatric Medicine, Anna Meyer Children's University Hospital, Florence, Italy

¹¹Pulmonology and Allergy Unit, Department of Paediatrics, Hôpital des Enfants Malades, Paris, France

¹²Faculty of Medicine, Paris Descartes University, Paris, France

¹³Department of ENT, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

¹⁴Pediatric Allergy Unit, Department of Child and Adolescent, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Correspondență

Jean-Christoph Caubet, Pediatric Allergy Unit, Department of Child and Adolescent, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland.
E-mail: Jean-Christoph.Caubet@hcuge.ch

Editat de: Philippe Eigenmann

Abstract

Reacțiile de hipersensibilitate medicamentoasă (RHM) constituie o problemă de sănătate publică majoră și frecvent întâlnită, în special la copii. Una dintre cele mai severe manifestări ale RHM, anafilaxia, prezintă potențial amenințător de viață. De aceea, în ultimele decenii atenția Clinicienilor și a Cercetărilor a fost îndreptată spre această afecțiune și, ca urmare, au fost elaborate ghiduri și recomandări care au fost recent publicate. Întrucât majoritatea publicațiilor raportează anafilaxie indusă de medicamente la adulți, puține sunt cunoscute despre rolul medicamentelor ca inductori ai anafilaxiei în populația pediatrică. Antibioticele beta-lactaminice și antiinflamatoarele nesteroidiene sunt medicamentele inductoare cel mai frecvent implicate, un fenomen care probabil se datorează ratei de prescripție crescute la această grupă de vârstă. Diagnosticul anafilaxiei se bazează pe recunoașterea unei constelații de simptome și pe o evaluare alergologică specifică completă, inclusiv prin teste cutanate și/sau IgE specifice. Chiar și în aceste condiții, valoarea diagnostică reală a acestor teste utilizate

Primit:
18.08.2020

Acceptat:
03.09.2020

Claude Ponvert retired from Faculty of Medicine, Paris Descartes University, Paris, France.

pentru diagnosticul reacțiilor de hipersensibilitate imediate la copii este departe de a fi clar definită în cazul unui număr semnificativ de medicamente. Pentru a confirma sau a infirma o reacție de hipersensibilitate imediată indusă medicamentos la copii trebuie luată în discuție o provocare medicamentoasă. Deși, în general, evitarea medicamentului incriminat (și a substanțelor înrudite) este regula, pentru anumite subgrupuri de pacienți desensibilizarea rapidă poate fi utilă. Sunt necesare studii multicentrice, efectuate pe un număr mare de pacienți, pentru a evalua valoarea diagnostică reală a testelor cutanate care sunt disponibile momentan. De asemenea, dezvoltarea de noi metode de diagnostic, care să îmbunătățească managementul acestor copii pe viitor, este crucială.

CUVINTE CHEIE

alergie la medicamente, anafilaxie, aspecte clinice, copii, management, pediatic, reacții la medicamente.

1 | INTRODUCERE

Anafilaxia este definită ca o reacție de hipersensibilitate cu afectare sistemică, amenințătoare de viață, cu debut brusc, fiind considerată cea mai severă manifestare a unei alergii.^{1,2} În ultimii ani, acestei afecțiuni i-a fost acordată o atenție deosebită în mod justificat, recent fiind publicat un consens internațional privind anafilaxia.³ Cele mai frecvente cauze inductoare de anafilaxie sunt: alimentele, medicamentele și veninurile de himenoptere.³ Au fost raportate diferențe în ceea ce privește triggerii și frecvența manifestărilor clinice între adulți și copii. La copii, alergiile alimentare reprezintă cel mai frecvent trigger, o observație confirmată și de un studiu recent care prezintă 1.970 de cazuri de anafilaxie la copii. În acest studiu, medicamentele au fost raportate ca fiind implicate în doar 5% din totalul cazurilor de anafilaxie.⁴ Chiar dacă anafilaxia medicamentoasă este frecvent descrisă la adulți, puține lucruri sunt cunoscute despre rolul medicamentelor în anafilaxia la copii. Acest manuscris își propune să revizuiască datele disponibile publicate privind anafilaxia medicamentoasă la copii, cu accent pe aspectele epidemiologice, medicația inductoare, manifestările clinice și management.

2 | EPIDEMIOLOGIE

Existența unor definiții diferite pentru anafilaxia indusă medicamentos utilizate în diverse publicații, constituie o problemă majoră atunci când vine vorba de prelevarea de date epidemiologice privind incidența și prevalența, compararea studiilor fiind dificilă. Se constată, de asemenea, o variabilitate semnificativă și în descrierea efectelor anafilaxiei, acestea incluzând vizite la departamentul de urgență, internări în spital, înregistrări în baze de date sau fișe electronice ale pacienților și prescrierea de adrenalină.⁵⁻⁷

În plus, diagnosticul precis al anafilaxiei la copii poate constitui o provocare. Această situație se datorează parțial imposibilității copiilor de a realiza o descriere acurată a simptomelor, lipsei de manifestări cutanate în până la 40% din cazuri, nerecoltării triptazei în cele mai multe situații și dificultății măsurării cu precizie a tensiunii arteriale, mai ales în cazul sugarilor.⁸⁻¹² O analiză recentă a cazurilor de anafilaxie la copiii care se prezintă la Camera de Gardă a arătat că, în aproape 50% din cazuri, diagnosticul este omis.¹³ Din acest motiv, datele privind incidența anafilaxiei în populația pediatrică variază de la 10,5 la 70 episoade la 100.000 indivizi-ani.^{14,15} Majoritatea studiilor raportează o creștere a frecvenței anafilaxiei în ultimele decenii la toate grupele de vârstă, cu risc crescut de evoluție nefavorabilă la adolescenți/adulți tineri, la cei cu astm asociat și severitate crescută a

Mesaj cheie

Reacțiile de hipersensibilitate medicamentoasă (RHM) constituie o problemă de sănătate publică majoră și frecvent întâlnită, în special la copii. Una dintre cele mai severe manifestări ale RHM este anafilaxia, care prezintă potențial amenințător de viață. În ultimii ani, acestei afecțiuni i-a fost acordată o atenție deosebită în mod justificat, recent fiind publicat un consens internațional privind anafilaxia. Acest manuscris are scopul de a revizui datele publicate privind anafilaxia indusă de medicamente la copii, cu accent pe aspectele epidemiologice, medicamentele implicate, manifestările clinice și management.

reacțiilor.^{5,16-19} O analiză retrospectivă recentă publicată în SUA, care evaluează vizitele la camera de gardă pentru anafilaxie (2005-2014), raportează o rată crescută a anafilaxiei la toate grupele de vârstă, cu creșterea cea mai evidentă la grupa 5-17 ani (196% creștere). Frecvența anafilaxiilor de cauză alimentară a crescut, de asemenea, cu 124%, și cea a anafilaxiei medicamentoase înregistrează un trend evident crescător (212%).¹⁸

Reacțiile alergice bifazice, survenite după recuperarea inițială, au fost raportate la până la 15% dintre copiii care se prezintă cu anafilaxie,^{4,20,21} cu o rată care poate fi mai mare în cazul reacțiilor la medicamente.²³

Datele privind anafilaxia fatală sunt, în general, puține. Într-un studiu Australian efectuat pe copii și adulți, cauzele de anafilaxie fatală au fost medicamentele, sau „probabil” medicamente, în 58% din cazuri.²⁴ În Statele Unite, a fost observată o creștere semnificativă a anafilaxiei medicamentoase fatale peste vârsta de 12 ani, de la 0,27 pe milion în 1999-2001 la 0,51 pe milion în 2008-2010, iar medicamentele s-au dovedit a fi cea mai frecventă cauză de deces prin anafilaxie, atât la adulți, cât și la copii.²⁵

Un studiu retrospectiv al anafilaxiei ce raportează 108 cazuri de copii internați într-un spital pentru copii, a arătat o rată a fatalității de 2%. În acest studiu, 25% dintre episoadele anafilactice au fost legate de expunerea la medicamente, dar niciunul dintre cazurile de fatalitate nu a fost provocat de medicamente.²¹ Simptomele cardiovasculare și șocul sunt mai frecvente la pacienții adulți comparativ cu copiii și/sau adolescenții.²⁶ Cu toate acestea, există date care indică o afectare cardiovasculară mai frecventă la copiii cu anafilaxie indusă medicamentos comparativ cu cei cu anafilaxie alimentară sau după înțepătură de insectă.^{11,23,27}

Datele publicate în Registrul European de Anafilaxie în 2016 privind 1.970 de copii cu anafilaxie raportează că, dintre acestea, doar 101 cazuri (5%) au fost induse de medicamente.⁴ Cu toate acestea, alte documente oferă o perspectivă diferită asupra impactului anafilaxiei induse de medicamente în populația pediatrică, prin menționarea creșterii importanței medicamentelor ca triggeri pentru anafilaxie într-o manieră dependentă de vârstă.

Într-un studiu multicentric efectuat în Turcia, în care au fost raportate 224 de cazuri de anafilaxie pediatrică (137 copii), medicamentele au fost implicate în 47 dintre episoade (21,0%). Comparând rezultatele pe grupe de vârstă și etiologie, s-a constatat o rată a anafilaxiilor induse de alimente semnificativ mai mare la grupele de vârstă 0-2 și 3-6 ani (OR: 25,06 și respectiv OR: 5,7), în timp ce anafilaxia la venin de himenoptere a predominat la grupa de vârstă 7-11 ani (OR: 3,6) iar anafilaxia indusă de medicamente la grupele de vârstă 7-11 ani și respectiv > 12 ani (OR: 2,6 și respectiv OR: 2,9).²⁸

Un studiu brazilian efectuat pe 191 pacienți pediatrici cu istoric de anafilaxie remarcă, de asemenea, o creștere a ponderii anafilaxiilor induse de medicamente odată cu înaintarea în vârstă și evidențiază medicamentele ca fiind principalii triggeri pentru anafilaxie (44% din total) după vârsta de 12 ani.²⁹

Într-un alt studiu dedicat anafilaxiei la copii, care a inclus 96 de pacienți evaluați într-o clinică de alergologie pediatrică dintr-un centru terțiar, 27% dintre cazurile de anafilaxie au fost atribuite medicamentelor³⁰ iar, într-o altă raportare ce descrie 34 de cazuri de anafilaxie severă la copii care s-au adresat unui departament de alergologie pediatrică, 61,8% dintre cazurile analizate au fost cauzate de medicamente.¹⁹

Un studiu thailandez care evaluează triggerii și aspectele clinice ale anafilaxiei la copii și raportează 172 de evenimente anafilactice, remarcă implicarea medicamentelor în 33% dintre cazuri²³, procent de altfel similar cu cel identificat într-o serie de cazuri din Singapore.²⁷

Două studii portugheze care se adresează anafilaxiei la copii, raportează medicamentele ca triggeri în 8%³¹ și respectiv 11%³² dintre cazuri.

O analiză sistematică din 2017 privind prevalența alergiei la medicamente, auto-raportate (mostra compozit de la 126.306 participanți) a arătat că anafilaxia și reacțiile sistemice au fost raportate de către 10,8% dintre participanții care au declarat o alergie la medicamente. În studii care au evaluat în mod specific anafilaxia, frecvența în rândul participanților a fost de 7,6% pentru copii și de 9,3% pentru adulți.³³

3 | MEDICAMENTE INCRIMINATE

În mare, informațiile epidemiologice referitoare la anafilaxia survenită la copii tratează anafilaxia ca pe un concept general, fără a se axa pe cazurile induse de expunerea la medicamente, ceea ce face dificilă o evaluare a importanței reale a medicamentelor ca triggeri.

Toate medicamentele, independent de doză, au potențialul de a genera reacții anafilactice însă, la copii, antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) și antibioticele reprezintă cele mai frecvent incriminate medicamente.²⁶ Prevalența mai mare a reacțiilor alergice la aceste clase de medicamente se datorează probabil prescrierii frecvente și la nivel global a acestora la copii.

În mai multe studii, antibioticele, în particular beta-lactaminicele, au fost identificate ca principali inductori ai anafilaxiei la copii.^{11,34} În cazul antibioticelor non-beta-lactaminice, puține cazuri de anafilaxie la macrolide au fost raportate la copii până în prezent. Astfel, anafilaxia indusă de azitromicină a fost confirmată prin testare cutanată la doar 3 copii.³⁵ Anafilaxia indusă de AINS reprezintă cea de-a doua cauză principală a anafilaxiei induse medicamentos în populația pediatrică. *N.B.* Potrivit unui număr mic de studii epidemiologice, hipersensibilitatea la AINS ocupă primul loc în topul cauzelor medicamentoase.^{26,29,31,36}

Ensină și colaboratorii³⁷ au raportat dipirona (metamizol) ca principala cauză a anafilaxiei induse de AINS, urmată de ibuprofen (75%) și acetaminofen (50%), în timp ce Faria și colaboratorii³⁸ identifică ibuprofenul ca principala cauză de anafilaxie, urmat de acidul acetyl salicilic și paracetamol.

În Singapore, au fost analizate registrele ce includ 485 cazuri pediatrice care s-au prezentat cu anafilaxie în departamentul de urgențe pediatrice (2007-2014), iar anafilaxia indusă de ibuprofen a fost identificată ca cea mai frecventă cauză medicamentoasă (39 pacienți, 47,6%).³⁹

În general, inhibitorii preferențiali de COX-1 par să dețină un rol major în anafilaxia indusă de AINS.

Așa cum a fost ilustrat într-un studiu recent efectuat în Portugalia, în care au fost raportate 87 de cazuri de anafilaxie indusă medicamentos, hipersensibilitatea la vaccinuri poate fi suspionată la copii.⁴⁰ Cu toate acestea, hipersensibilitatea de tip imediat reală la vaccinuri rămâne o cauză rară de anafilaxie indusă medicamentos, cu o probabilitate de apariție care variază între 1 la 50.000 și 1 la 1.000.000 de doze.^{41,42}

Referitor la anafilaxia survenită în situații particulare, de exemplu perianestezie, importanța medicamentelor este crucială. Un studiu pediatric francez desfășurat pe o perioadă de 12 ani, evaluează acest scenariu particular și estimează frecvența anafilaxiei IgE-mediate la 1 la 2.100 de proceduri anestezice, agenții blocați neuromusculari și latexul fiind responsabili pentru majoritatea reacțiilor, urmați de antibiotice și AINS. Incidența crescută a fost parțial explicată prin influența exercitată de criteriile de includere pentru populația de studiu, care au dus la înrolarea unui număr mare de copii cu malformații congenitale, ce au necesitat intervenții chirurgicale repetate.⁴³

Într-un studiu mai recent, incidența globală a reacțiilor anafilactice perianestezie a fost estimată la 1:7.741 proceduri iar incidența reacțiilor generate de blocații neuromusculari la 1:81.275 proceduri.⁴⁴ În acest studiu, latexul, și nu medicamentele, a fost cel mai frecvent trigger identificat, rezultatul fiind în acord cu datele ce provin din alte publicații care evaluează anafilaxia perioperatorie la copii.⁴⁵

4 | FACTORI DE RISC

Antecedentele de reacție anafilactică, astm asociat, atopie și afecțiuni atopice sunt raportate ca fiind factori de risc majori pentru reacțiile anafilactice în general, atât în cazul adulților, cât și al copiilor.^{22,46,47}

Cu toate acestea, importanța atopiei ca factor de risc pentru reacțiile anafilactice la copii poate să varieze în funcție de etiologie. Astfel, un studiu multicentric retrospectiv ce a vizat 224 de episoade de anafilaxie la copii, analizează factorii de risc după etiologie, și

TABEL 1 Criterii clinice pentru diagnosticul de anafilaxie

Anafilaxia este foarte probabilă atunci când oricare dintre următoarele trei criterii este prezent după expunere la un alergen medicamentos:

1. Debutul acut al simptomelor (minute până la câteva ore), cu interesarea pielii, mucoaselor sau amândurora (de exemplu urticarie generalizată, prurit sau flushing, angioedem de buze-limbă-uvulă) și cel puțin una dintre următoarele:
 - a Afectare respiratorie (de exemplu dispnee, wheezing, bronhospasm, stridor, PEF redus, hipoxemie)
 - b Hipotensiune arterială sau simptome asociate disfuncției de organe-țintă (de exemplu hipotonie [colaps], sincopă, incontinență)
2. Două sau mai multe dintre următoarele, care apar rapid după expunerea la un alergen probabil pentru pacientul respectiv (minute până la câteva ore):
 - a Interesarea tegumentului și a mucoaselor (de exemplu urticarie generalizată, prurit-flush, angioedem de buze-limbă-uvulă)
 - b Afectare respiratorie (de exemplu dispnee, wheezing, bronhospasm, stridor, PEF redus, hipoxemie)
 - c Hipotensiune arterială sau simptome asociate (de exemplu, hipotonie [colaps], sincopă, incontinență)
 - d Simptome gastro-intestinale persistente (de exemplu crampe abdominale dureroase, vărsături)
3. Hipotensiune arterială după expunerea la un alergen cunoscut pentru pacientul respectiv (minute până la câteva ore):
 - a La sugari și copii: TA sistolică scăzută (pentru categoria de vârstă sau scădere cu >30% a TA sistolice (plecând de la valoarea inițială)*

TA - tensiune arterială, PEF (peak expiratory flow) - debitul expirator maxim instantaneu de vârf.

*Tensiunea arterială sistolică scăzută la copii are valori specifice pentru grupe de vârstă diferite și este definită după cum urmează: <70 mmHg pentru grupa de vârstă 1 lună-1 an; <70 mmHg + [2 × vârstă] pentru grupa de vârstă 1-10 ani; <90 mmHg pentru grupa de vârstă 11-17 ani.

constată o frecvență a bolilor atopice semnificativ crescută la copii cu anafilaxie de cauză alimentară (OR: 3,9, 95% CI: 1,6-9,7) comparativ cu copii cu anafilaxie indusă de veninul de himenoptere (OR: 0,2, 95% CI: 0,09-0,5). În cazul anafilaxiilor de cauză medicamentoasă, studiul nu identifică astmul, atopia sau bolile atopice ca factori de risc semnificativi.²⁸ De asemenea, într-o analiză care raportează 485 de reacții anafilactice la pacienții pediatrici, nu a putut fi identificată o asocieră semnificativă statistic între severitatea reacției anafilactice și factorul etiologic sau istoricul de atopie, singurul predictor independent pentru severitatea reacției identificat fiind istoricul raportat de reacție de hipersensibilitate medicamentoasă.²⁹

O altă publicație ce raportează 264 de cazuri de anafilaxie indusă de medicamente, dintre care 49 la copii, constată chiar o frecvență mai scăzută a reacțiilor severe la pacienții cu astm (38,6% față de 61,4%) sau atopie (43% față de 59%).²⁶

Rolul atopiei în cazul anafilaxiei perioperatorii nu a fost demonstrat nici la adulți, nici la copii.⁴⁵

În condițiile în care evenimentele anterioare reprezintă un factor de risc pentru reacțiile ulterioare, este interesant de remarcat că, până la 65% dintre copii care se prezintă cu anafilaxie, nu relatează o reacție anterioară.^{21,48}

Demografic, anafilaxia de orice cauză, inclusiv medicamentoasă, în populația pediatrică comparativ cu cea adultă, este mai frecventă la băieți, ceea ce o diferențiază de populația adultă.^{4,21,40,49}

Predominanța genului feminin, observată în general în anafilaxia perioperatorie, nu se menține și în populația pediatrică.⁴⁵

Mastocitoza a fost raportată ca fiind un alt factor de risc pentru dezvoltarea anafilaxiei, atât la adulți, cât și la copii. Un studiu care evaluează anafilaxia la pacienții cu mastocitoză, observă o incidență cumulată a anafilaxiei la acești pacienți, mai mare la adulți (49%) comparativ cu copii (9%). Este de menționat că în studiu au fost incluși doar copiii cu forme severe de mastocitoză, interesare cutanată extensivă și/sau nivel crescut al triptazei serice. Din totalul de 46 de cazuri de mastocitoză interesând copiii, un singur caz de anafilaxie, și acesta indus de administrarea unui vaccin, a fost raportat. Ca urmare, s-a elaborat recomandarea ca, la copiii cu formă severă de mastocitoză și/sau istoric de anafilaxie, să se prescrie medicație de urgență.⁵⁰

O publicație spaniolă recentă arată o frecvență a anafilaxiei perioperatorii ce pare să fie mai mare la copiii cu mastocitoză comparativ cu populația generală.⁵¹ În plus, o lucrare ce compară nivelul seric al triptazei bazale la copiii cu reacții de hipersensibilitate medicamentoasă cu grade diferite de severitate cu cel al grupului control de aceeași vârstă și sex și fără istoric de reacții de hipersensibilitate medicamentoasă, nu demonstrează o diferență între cele două grupuri.⁵² Întrucât datele privind contribuția diversilor factori de risc la anafilaxia indusă medicamentos la copii sunt inconsecvente și uneori contradictorii, acesta pare a fi un domeniu care necesită investigare suplimentară.

5 | DIAGNOSTIC

5.1 | Diferențierea anafilaxiei de alte reacții adverse acute induse de medicamente

Diagnosticul de anafilaxie indusă de medicamente se bazează, în principal, pe prezența de semne și simptome clinice sugestive; în multe situații, de exemplu în cazul reacțiilor ce debutează perianestezie, istoricul pacientului înregistrat de către doctor și o descriere detaliată a episodului acut, devin esențiale. Este important ca reacțiile anafilactice să fie diferențiate de alte manifestări clinice care apar concomitent/coincident cu expunerea la un medicament, cum ar fi reacțiile vasovagale sau sindromul oculo-respirator, care a fost descris după administrarea de vaccin antigripal și care se manifestă prin conjunctivită bilaterală, edem facial și simptome la nivelul căilor respiratorii superioare.⁵³

Diagnosticul de anafilaxie este foarte probabil atunci când oricare dintre criteriile enumerate în Tabelul 1 sunt îndeplinite.^{1,54,55}

Majoritatea anafilaxiilor induse de medicamente interesează pielea (simptome cutanate); absența acestora însă nu poate exclude diagnosticul de anafilaxie, așa cum, de altfel, reiese și din criteriile menționate anterior (Tabel 1). În general, testele de laborator nu sunt utile pentru diagnosticul anafilaxiei în faza acută, deși dozarea histaminei și a triptazei serice pot fi de folos. Nivelul histaminei serice crește rapid în paralel cu instalarea simptomelor, dar concentrația serică nu se menține după 30-60 minute.

S-a observat că nivelul triptazei serice este mai frecvent crescut în cazul anafilaxiilor induse medicamentos, comparativ cu anafilaxiile alimentare. Fenomenul ar putea fi explicat printr-un efect alergen-specific, deși doza și calea de expunere par să joace un rol important, numeroase evenimente anafilactice survenind după administrarea

intravenoasă a medicației. Nivelul triptazei serice atinge valoarea maximă la 60-90 minute de la debutul simptomelor și rămâne crescut până la 5 ore. β -triptaza este eliberată prin degranularea mastocitelor activate, în timp ce α -triptaza este secretată constitutiv de către mastocite. Efectuarea raportului triptază totală / β -triptază este utilă pentru efectuarea diagnosticului diferențial între mastocitoză sistemică și anafilaxie. Astfel, un raport ≤ 10 pledează pentru anafilaxie, în timp ce un raport ≥ 20 este sugestiv pentru mastocitoză sistemică.⁵⁹

5.2 | Confirmarea sau identificarea medicației inductoare

Potrivit ghidurilor ENDA (European Network on Drug Allergy) EAACI, la 4-6 săptămâni după remisiunea episodului acut ar trebui efectuate teste *in vitro* (IgE specifice, test de activare a bazofilelor) și/sau testare *in vivo* pentru a se identifica medicația care a generat reacția.^{60,61} În cazul copiilor însă, metodologia folosită pentru diagnostic nu este susținută de dovezi științifice de înaltă calitate. Pentru anumite medicamente, ghidurile actuale recomandă utilizarea testelor cutanate pentru diagnostic.^{60,61} Testarea intradermică la medicamente însă, în general, nu este bine standardizată, necesită resurse logistice pentru organizare, este relativ dureroasă și, din aceste cauze, este mai rar utilizată la copii și sugari comparativ cu grupele de vârstă mai mare.⁶² În momentul de față există ghiduri publicate care detaliază concentrațiile recomandate pentru testarea cutanată cu diverse medicamente.⁶² Prin urmare, chiar dacă numărul de reactivi pentru testarea cutanată este redus (ex: peniciline și blocanți neuromusculari), alte medicamente pot fi testate utilizând concentrații non-iritative. Chiar și în aceste condiții, în cazul majorității medicamentelor, valoarea predictivă a testării cutanate nu este suficientă pentru a schimba decizia clinică. Testarea cutanată inițial cu diluții mai mari, urmată de titrare lentă până la atingerea concentrației uzuale, este, în general, recomandată.⁶³ Informațiile din recomandările actuale, în marea lor majoritate, provin din studiile efectuate pe populația adultă, un număr mic de date specifice populației pediatrică rezultând din cele câteva studii publicate.^{64,65} Cu toate acestea, au fost evidențiate diferențe între adulți și copii. Un exemplu îl reprezintă rata reacțiilor sistemice dezvoltate în timpul testării cutanate cu antibiotice beta-lactamice care este mai redusă la copii comparativ cu adulții. Mai mult decât atât, unele centre folosesc direct concentrația terapeutică pentru testarea cutanată.⁶⁶ Sunt necesare studii suplimentare pentru a se evalua valoarea diagnostică a acestor teste, precum și protocolul optim pentru populația pediatrică. De asemenea, dovezile necesare pentru validarea utilizării dozării serice de IgE specifice la medicamente sunt departe de a fi suficiente.⁶⁷

În marea majoritate a cazurilor, provocarea medicamentoasă ar trebui să fie luată în discuție pentru confirmarea sau infirmarea unei reacții de hipersensibilitate medicamentoasă de tip imediat. Testele de provocare medicamentoasă (TPM) sunt indicate, în principal, la pacienții la care probabilitatea, bazată pe suspiciunea clinică de alergie medicamentoasă, este redusă. La un copil cu diagnostic probabil de anafilaxie indusă medicamentos, TPM nu ar trebuie să fie efectuate, cu excepția situațiilor în care administrarea tratamentului,

dictată de elemente clinice, este imperativă. În cazul în care simptomele sunt înalt sugestive pentru o reacție de hipersensibilitate medicamentoasă sau prezintă grad de severitate crescut, scopul provocării medicamentoase ar trebui să fie mai degrabă identificarea unei alternative sigure, care să poată fi utilizată pe viitor. Au fost propuse diverse protocoale deși, așa cum a fost menționat anterior, nespecifice pentru populația pediatrică.^{60,61,67} Este important de menționat că, atât testarea cutanată, cât și testele de provocare medicamentoasă, ar trebui să se desfășoare în condiții de siguranță, în clinici ambulatorii dotate corespunzător, cu personal experimentat; în cazul pacienților cu risc crescut, monitorizarea într-o unitate spitalicească fiind necesară.⁶³

Referitor la hipersensibilitatea la vaccinuri, ghiduri specifice care se adresează testării diferitelor componente, precum și a vaccinului însuși, au fost recent publicate.^{68,69}

6 | MANAGEMENT

6.1 | Management-ul evenimentelor acute ale anafilaxiei induse medicamentos la copii

Anafilaxia este definită ca o reacție alergică severă, amenințătoare de viață. Caracterul imediat, urgent al reacțiilor și natura amenințătoare de viață, impun tratament imediat. Management-ul anafilaxiilor induse medicamentos se face similar altor situații, independent de mecanismul sau cauza declanșatoare. Într-o instituție medicală este obligatoriu să existe un protocol care să includă și doze adecvate populației pediatrică, echipament pentru resuscitare și personal medical pregătit pentru identificarea și gestionarea anafilaxiilor care interesează această categorie de vârstă. În 2014, EAACI a publicat un ghid pentru management-ul anafilaxiilor, care pune la dispoziția celor interesați un plan general pentru abordarea fazei acute a reacțiilor anafilactice.³ Pe scurt, protocolul ar trebui să includă următoarele³:

- Tratamentul de primă linie care să includă adrenalină, administrată intramuscular înainte de orice altă intervenție. Injectarea intramusculară a adrenalinei (epinefrinei) se face la nivelul feței laterale a coapsei într-o doză de 0,01 mg/kgc până la o doză maximă de 0,5 mg în unitățile medicale, sau cu ajutorul unui dispozitiv de auto-injectare în doză corespunzătoare de 0,15, 0,3 sau 0,5 mg în afara cadrului medical (comunitate). Doza se poate repeta la 5-15 minute. Dacă se instalează stopul cardiorespirator, resuscitarea cardiopulmonară trebuie începută de urgență.
- A doua linie de intervenție o reprezintă îndepărtarea cauzei, după efectuarea unui diagnostic clinic de anafilaxie indusă medicamentos, și necesită implicarea promptă a unei echipe de intervenție specializată în resuscitare pediatrică, dacă o astfel de echipă este disponibilă. În plus, pacienții care dezvoltă o reacție anafilactică trebuie poziționați corect iar administrarea de oxigen în flux trebuie începută. La pacienții instabili hemodinamic, administrarea de perfuzii intravenoase trebuie inițiată prompt iar, în cazul pacienților cu simptome sugestive pentru bronhoobstrucție, se recomandă tratament cu beta-2 agoniști.
- A treia linie de intervenție este reprezentată de administrarea de antihistaminice H1 și H2 și de glucocorticoizi, care sunt considerați

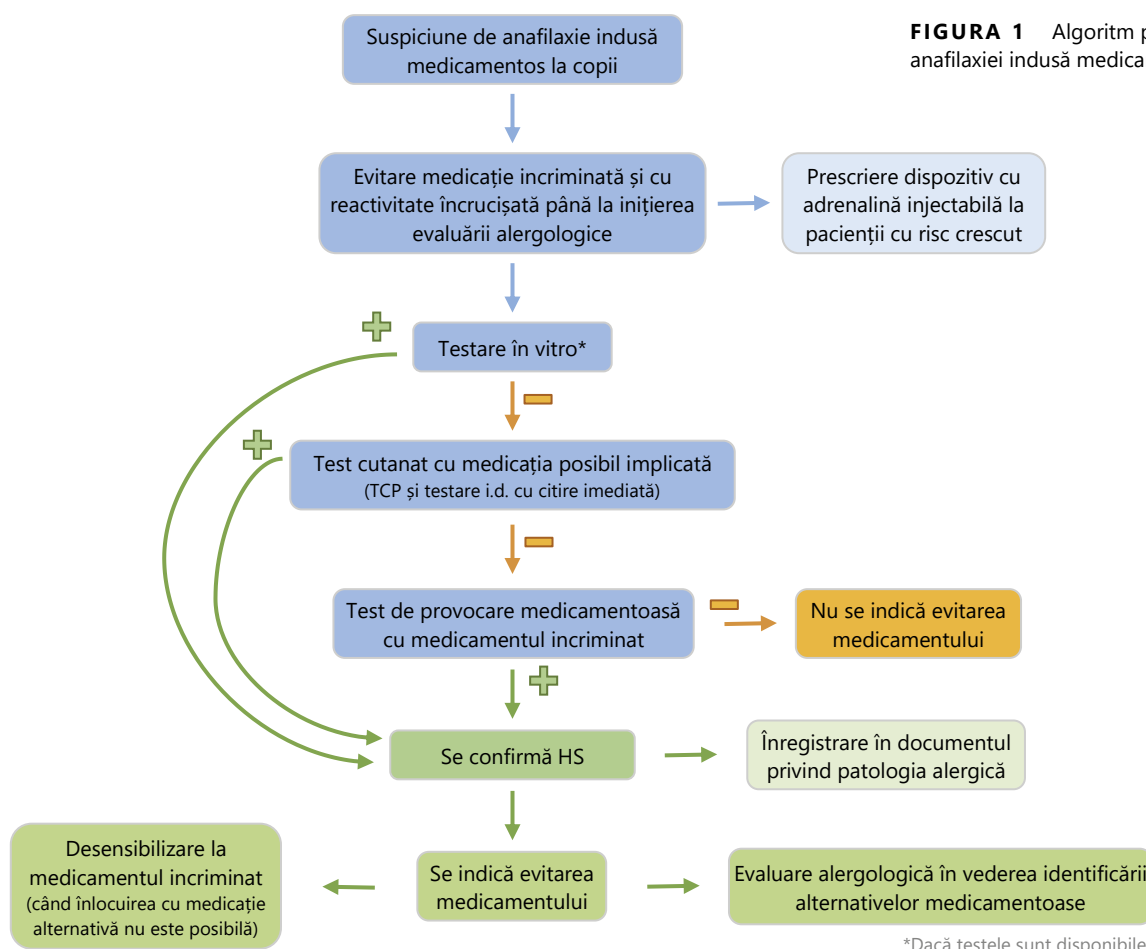


FIGURA 1 Algoritm pentru management-ul anafilaxiei indusă medicamentos la copii

TCP - testare cutanată prick; i.d. - intradermic; HS - hipersensibilitate.

utili pentru prevenirea anafilaxiilor prelungite sau bifazice. *N.B.* Glucocorticoizii ar putea avea, cel puțin teoretic, un rol în gestionarea anafilaxiilor induse de AINS în care mecanismul presupus a fi implicat în generarea reacțiilor este eliberarea de eicosanoide.⁶¹ Cu toate acestea, glucocorticoizii nu ar trebui să fie folosiți ca medicație de primă linie sau ca monoterapie întrucât acțiunea lor nu se instalează suficient de rapid pentru a asigura remisiunea edemului laringian, a bronhospasmului sau a hipotensiunii în timp util.^{70,71}

Perioada de monitorizare postcritic poate fi ajustată în funcție de scenariul clinic individual al fiecărui pacient și ghidată de severitatea reacției, răspunsul la tratament, comorbidități (ex: astm, afecțiuni cardiovasculare) și timpul de înjumătățire al medicației responsabile. Se recomandă ca pacientul să fie ținut sub observație pentru cel puțin 6-8 ore în caz de afectare respiratorie și pentru cel puțin 12-24 ore pentru pacienții care au prezentat hipotensiune. Această abordare facilitează recunoașterea și tratamentul reacțiilor bifazice, care pot să apară la 0-15% dintre copii după remisiunea completă inițială a anafilaxiei și în absența continuării expunerii la alergen. Monitorizarea tensiunii, frecvenței și funcției cardiace și saturației frecvent, la intervale regulate de timp sau monitorizarea continuă ori de câte ori este posibil sunt, de asemenea, recomandate.

6.2 | Management-ul anafilaxiei induse medicamentos la copii, după remisiunea evenimentului acut

După remisiunea evenimentului acut, atenția personalului medical trebuie îndreptată către înregistrarea, atenționarea potențialului inductor al medicamentului și efectuarea de investigații (Figura 1). Se vor lua în considerare aspecte specifice alergiei induse medicamentos. Copiii la care s-a ridicat suspiciunea de anafilaxie indusă medicamentos trebuie îndrumați prompt către un centru de alergologie specializat în diagnosticul și managementul reacțiilor de hipersensibilitate medicamentoasă survenite la această grupă de vârstă. Un bilanț alergologic complet, ca cel descris mai sus, va fi efectuat pentru a se confirma sau infirma diagnosticul și, de asemenea, pentru a se identifica alternative sigure dacă alergia este confirmată.

După stabilirea diagnosticului și demonstrarea implicării unui anumit medicament (sau clasă de medicamente), evitarea completă a medicamentului respectiv reprezintă alegerea cea mai sigură. De cele mai multe ori, după diagnostic, nu este necesară prescrierea de adrenalină injectabilă ca parte a planului de urgență.

Adrenalina auto-injectabilă poate fi însă recomandată părinților pacienților, sau pacienților înșiși, dacă aceștia aparțin unui subgrup cu fenotip de alergii medicamentoase multiple și, implicit, prezintă risc crescut de a reacționa la medicamente neînrudite și în cazurile în care diagnosticul nu a fost confirmat printr-o evaluare alergologică completă. Comunicarea eficientă între pacienți, familie și întregul personal medical reprezintă cheia unui management corect, atât prin instruirea în vederea evitării medicamentelor responsabile de generarea reacției, cât și prin identificarea de alternative sigure. Purtarea de brățări medicale, sau alte dispozitive medicale de alertă, pot fi recomandate copiilor prin programe educaționale.

În situațiile în care alternative terapeutice (preferabil dintr-o clasă diferită) nu sunt disponibile, se poate tenta administrarea medicației incriminate prin protocol de desensibilizare efectuat de către profesioniști din domeniul medical, cu experiență.

7 | PROTOCOALE DE DESENSIBILIZARE

Atunci când înlocuirea cu o alternativă terapeutică nu este posibilă, desensibilizarea rapidă reprezintă soluția clinică pentru prevenirea apariției unei reacții alergice severe la pacienții sensibilizați, care au indicație de continuare/reluare a tratamentului care a produs sensibilizarea. Scopul desensibilizării este de a induce toleranța temporară, care se menține pe toată durata expunerii la medicament. Multiple protocoale de desensibilizare rapidă la medicamente, aparținând unor clase diferite, au fost publicate. Majoritatea presupun creșterea progresivă a dozelor, obținută, în general, prin dublarea dozei precedente la intervale scurte de timp, pe o perioadă de câteva ore, până la atingerea dozei terapeutice. Dintre acestea însă, un număr redus se adresează populației pediatrice.^{72,73}

Copiii la care suspiciunea de anafilaxie indusă de vaccin(uri) este confirmată, pot continua totuși schema de vaccinare dacă administrarea vaccinului se face gradat, de exemplu după protocolul propus de Academia Americană de Pediatrie.^{68,69}

8 | URMĂRIREA EVOLUȚIEI

Evoluția naturală a reacțiilor de hipersensibilitate la majoritatea claselor de medicamente la copii rămâne, în mare parte, necunoscută. O parte dintre alergiile IgE-mediate la peniciline pot să dispară cu trecerea timpului; cu toate acestea, resensibilizarea după expunere a fost documentată.⁷⁴ Anecdotic, se vorbește despre dispariția completă la copii a reacțiilor de hipersensibilitate la AINS, forma cu exacerbarea afecțiunii cutanate preexistente - urticarie cronică, odată cu dispariția fenomenelor de urticarie.⁷⁵

9 | CONCLUZII

Anafilaxia indusă de medicamente, deși rară în rândul copiilor, rămâne o afecțiune amenințătoare de viață. De aceea, identificarea corectă a pacienților la risc, prezintă importanță majoră, nu doar prin potențialul de evitare a reacțiilor severe, ci și pentru reducerea numărului de copii fals etichetați ca alergici. În momentul de față sunt necesare studii multicentrice, efectuate pe un număr mare de pacienți, care să permită evaluarea puterii diagnostice reale a testelor cutanate, în special în cazul pacienților cu anafilaxie. Pentru a se evita

recurgerea la testele de provocare medicamentoasă, este nevoie ca noi metode de diagnostic să fie imaginate, în așa fel încât management-ul copiilor cu anafilaxie să poată fi realizat în condiții de siguranță.

CONFLICTE DE INTERES

G du Toit este membru al Grupului de Dezvoltare a Ghidurilor pentru ghidul „NICE Drug Allergy: diagnosis and management”. Restul autorilor nu au niciun conflict de interes de declarat.

ORCID

Marina Atanaskovic-Markovic  <https://orcid.org/0000-0003-1354-6072>

Mona Kidon  <https://orcid.org/0000-0001-5199-5827>

Semanur Kuyucu  <https://orcid.org/0000-0003-1999-6496>

Claude Ponvert  <https://orcid.org/0000-0002-6564-9359>

Jean-Christoph Caubet  <https://orcid.org/0000-0001-5006-5724>

REFERINȚE

- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69:1008-1025.
- Johansson S, 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.
- Simons F, Arduoso L, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014;7:9.
- Grabenherrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1128-1137.e1.
- Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy*. 2011;66:1-14.
- Kemp AS. EpiPen epidemic: suggestions for rational prescribing in childhood food allergy. *J Paediatr Child Health*. 2003;39:372-375.
- Simons FE, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:647-651.
- Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, et al. Anaphylaxis in infancy compared with older children. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:233-238.
- Rudders SA, Banerji A, Clark S, Camargo Jr CA. Age-related differences in the clinical presentation of food-induced anaphylaxis. *J Pediatr*. 2011;158:326-328.
- Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1125-1131.
- Xing Y, Zhang H, Sun S, et al. Clinical features and treatment of pediatric patients with drug-induced anaphylaxis: a study based on pharmacovigilance data. *Eur J Pediatr*. 2018;177:145-154.
- Goh SH, Soh JY, Loh W, et al. Cause and clinical presentation of anaphylaxis in Singapore: from infancy to old age. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175:91-98.
- Thomson H, Seith R, Craig S. Downstream consequences of diagnostic error in pediatric anaphylaxis. *BMC Pediatr*. 2018;18:40.
- Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:536-542.
- Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the

- Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1161-1165.
16. Dinakar C. Anaphylaxis in children: current understanding and key issues in diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12:641-649.
 17. Worm M, Francuzik W, Renaudin J-M, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: an analysis of data from the European Anaphylaxis Registry. *Allergy.* 2018;73:1322-1330.
 18. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. Risk factors for severe anaphylaxis in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(356–61):356-361.e2.
 19. Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, et al. Severe anaphylaxis in children: a single-center experience. *Pediatr Neonatol.* 2014;55:320-322.
 20. Alqurashi W, Stiell I, Chan K, Neto G, Alsadoon A, Wells G. Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:217-223.e2.
 21. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics.* 2000;106:762-766.
 22. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy.* 2007;62:857-871.
 23. Manuyakorn W, Benjaponpitak S, Kamchaisatian W, Vilaiyuk S, Sasisakulporn C, Jotikasthira W. Pediatric anaphylaxis: triggers, clinical features, and treatment in a tertiary-care hospital. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2015;33:281-288.
 24. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:434-442.
 25. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1318-1328.e7.
 26. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, et al. Drug-induced anaphylaxis in Latin American countries. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:780-788.
 27. Liew WK, Chiang WC, Goh A, et al. Paediatric anaphylaxis in a Singaporean children cohort: changing food allergy triggers over time. *Asia Pac Allergy.* 2013;3:29-34.
 28. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:1767-1776.
 29. Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, et al. Anaphylaxis in Latin American children and adolescents: the Online Latin American Survey on Anaphylaxis (OLASA). *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;40:331-335.
 30. Vezir E, Erkoçoğlu M, Kaya A, et al. Characteristics of anaphylaxis in children referred to a tertiary care center. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34:239-246.
 31. Gaspar A, Santos N, Piedade S, et al. One-year survey of paediatric anaphylaxis in an allergy department. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015;47:197-205.
 32. Silva R, Gomes E, Cunha L, Falcao H. Anaphylaxis in children: a nine years retrospective study (2001–2009). *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;40:31-36.
 33. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119:362-373.e2.
 34. Lee S-Y, Ahn K, Kim J, et al. A multicenter retrospective case study of anaphylaxis triggers by age in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8:535-540.
 35. Mori F, Pecorari L, Pantano S, et al. Azithromycin anaphylaxis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014;27:121-126.
 36. Gabrielli S, Clarke AE, Eisman H, et al. Disparities in rate, triggers, and management in pediatric and adult cases of suspected drug-induced anaphylaxis in Canada. *Immun Inflamm Dis.* 2018;6:3-12.
 37. Ensina LF, de Lacerda AE, de Andrade DM, Machado L, Camelo-Nunes I, Sole D. Drug-induced anaphylaxis in children: nonsteroidal anti-inflammatory drugs and drug provocation test. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:825.
 38. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, et al. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese allergy departments. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24:40-48.
 39. Ganapathy S, Lwin Z, Ting DH, Goh LS, Chong SL. Anaphylaxis in children: experience of 485 episodes in 1,272,482 patient attendances at a tertiary paediatric emergency department from 2007 to 2014. *Ann Acad Med Singapore.* 2016;45:542-548.
 40. Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polonia J, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:673-681.
 41. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics.* 2003;112:815-820.
 42. Zent O, Arras-Reiter C, Broeker M, Hennig R. Immediate allergic reactions after vaccinations—a post-marketing surveillance review. *Eur J Pediatr.* 2002;161:21-25.
 43. Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F, et al. Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center. *Allergy.* 2005;60:828-834.
 44. Dewachter P, Mouton-Faivre C. [Allergic risk during paediatric anaesthesia]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29:215-226.
 45. Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:366-373.
 46. Hsin YC, Huang JL, Yeh KW. Clinical features of adult and pediatric anaphylaxis in Taiwan. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011;29:307-312.
 47. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodriguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1098–104):1098-1104.e1.
 48. Dibs SD, Baker MD. Anaphylaxis in children: a 5-year experience. *Pediatrics.* 1997;99:E7.
 49. Lieberman P. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8:316-320.
 50. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy.* 2008;63:226-232.
 51. Matito A, Morgado JM, Sánchez-López P, et al. Management of anesthesia in adult and pediatric mastocytosis: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA) based on 726 anesthetic procedures. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;167:47-56.
 52. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Arik Yilmaz E, et al. Basal serum tryptase is not a risk factor for immediate-type drug hypersensitivity during childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:736-742.
 53. Skowronski DM, Strauss B, De Serres G, et al. Oculo-respiratory syndrome: a new influenza vaccine-associated adverse event? *Clin Infect Dis.* 2003;36:705-713.
 54. Cheng A. Emergency treatment of anaphylaxis in infants and children. *Paediatr Child Health.* 2011;16:35-40.
 55. Kim H, Fischer D. Anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7(Suppl 1):S6.
 56. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:584-591.
 57. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, 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;117:391-397.
 58. Simons F, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015;8:32.
 59. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:587-593.e1-22.
 60. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002;57:45-51.

61. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy.* 2009;64:183-193.
62. Brockow K, Garvey Lh, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68:702-712.
63. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2778-2791.
64. Atanaskovic-Markovic M, Gavrovic-Jankulovic M, Jankovic S, et al. Immediate allergic reaction to methylprednisolone with tolerance of other corticosteroids. *Srp Arh Celok Lek.* 2012;140:233-235.
65. Milojevic I, Simic D, Markovic M, Atanaskovic-Markovic M, Milosevic K, Trifunovic B. Anaphylactic reaction during general anaesthesia associated with positive skin test to fentanyl. *Anaesth Intensive Care.* 2009;37:502-503.
66. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:411-418.
67. Gomes Er, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy.* 2016;71:149-161.
68. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J.* 2016;9:32.
69. Caubet JC, Rudzевичiene O, Gomes E, Terreehorst I, Brockow K, Eigenmann PA. Managing a child with possible allergy to vaccine. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:394-403.
70. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FE, Sheikh A. H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:126-131.
71. Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;CD007596.
72. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy.* 2010;65:1357-1366.
73. Cernadas JR. Desensitization to antibiotics in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:3-9.
74. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* 2003;58:961-972.
75. Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Plaza-Seron MC, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: cross-intolerance reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25:259-269.

Cum se citează acest articol: Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, et al. Diagnosis and management of drug induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30:269–276. <https://doi.org/10.1111/pai.13034>



Această traducere v-a fost oferită de către membrii Comitetului de Juniori NAS EAACI (NAS-JM):

Dr. **Elena Cristina Bălă**¹
E-mail elena.cristina1793@gmail.com
Dr. **Elena Simona Boldeanu**²
E-mail boldeanu.elena@gmail.com
Dr. **Ileana Maria Ghiordănescu**³
E-mail ileana.ghiordanescu@gmail.com
Dr. **Laura Daniela Ionuș**⁴
E-mail lauradanielavasile@gmail.com
Dr. **Raluca Silvia Luțuc**³
E-mail lutuc_raluca@yahoo.com
Dr. **Andreea-Florentina Mitra**²
E-mail dr.Andreea.Mitra@gmail.com
Dr. **Adriana Maria Ștefan**²
E-mail adriana_stefan2006@yahoo.com
Dr. **Larisa Ionela Ștefănescu**¹
E-mail stefanescularisam@gmail.com

Revizor Senior:
Șef Lucrări **Elena Camelia Berghea**⁵
E-mail bcamelia@gmail.com

1. Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila”, București, România.
2. Spitalul Clinic „Nicolae Malaxa”, București, România.
3. Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București, România.
4. Clinica „Progresul”, București, România.
5. U.M.F. „Carol Davila”, Spitalul Clinic de Urgență pentru copii „MS Curie”, București, România.