

Role of diagnostic and predictive tests for the improvement of patient safety in anesthesia and intensive care: patients with drug allergies, difficult airway and the critically ill

Cristina Petrișor

ABSTRACT

Background: Patient safety is a core principle of anesthesia care worldwide. In the perioperative setting, the patient is exposed to the risk of adverse events, some of which are preventable. My research focuses on preoperative investigations to improve the safety of patients with drug allergies and anticipated difficult airway, with the aim to increase the sensitivity of the diagnosis in the absence of an absolute gold standard. Improvement of current tests is of utmost importance for patient safety.

Part I of the thesis describes my scientific contributions:

A. The optimal management of the patient with drug allergies in the perioperative setting requires correct diagnosis and safe anesthetic plans.

In a retrospective study including 49 patients with betalactam hypersensitivity, we have demonstrated that elevated serum total IgE alter the diagnostic performance of radio-immune assays for specific antibody dosing, inducing bias. The patient could be falsely declared allergic. False positive results do not allow the administration of that specific betalactam, recommended for instance for surgical prophylaxis, which contrasts antibiotic stewardship policies.

In a study including 98 patients with previous antibiotic allergy and 72 controls, we identified that patients with previous antibiotic hypersensitivity present more frequent positive skin tests for neuromuscular blocking agents, with a relative risk of 1.77 (1.15-2.76). This high prevalence might represent local histamine release or latent sensitization.

For the interpretation of the basophil activation tests (BAT), we proposed the use of individualized cutoffs obtained from the receiver operating curves analysis (ROC). For atracurium, after the ROC analysis with 12 patients with atracurium intra-anesthetic anaphylaxis and 15 controls, we proposed a stimulation index of 1.85 (66.66% sensitivity and 100% specificity), together with the use of several dilutions to increase the sensitivity of BAT.

Sevoflurane hypersensitivity with BAT confirmation has been reported. BAT was not performed previously in controls and the chemical properties of sevoflurane include good lipid, but poor water solubility. We performed an in vitro experiment, diluting sevoflurane in dimethyl sulfoxide. For all dilutions, none of the results exceeded the positive threshold. There was a dose-dependent reduction in the percentage of activated gated basophils, suggesting cytotoxicity. Toxicity of the solvent should be considered when performing BAT.

Other research on drug allergy diagnosis, I was involved in, were: (i) drug hypersensitivity in the critically ill population, (ii) the incidence of positive systemic reactions during testing in the allergy unit, (iii) the epidemiological patterns of intra-anesthetic drug allergy in Romania, (iv) the use of CD203c as a marker in BAT, (v) the elaboration of a state-of-the-art book "ALERGOANESTEZIA" and a review chapter on the performance of BAT.

B. Ultrasonography for the prediction of difficult airway could help recognize difficult airway and prepare accordingly in advance. We investigated hyomental distance ratios (HMDR).

In a prospective study on 120 non-obese patients, for HMDR (maximal/neutral), we found a threshold for positivity of 1.24, with 86% sensitivity and 72% specificity. Thus, lengthening the submandibular space in saggital plane from neutral to maximal hyperextension by less than 24%, identifies 86% of the patients.

In a study investigating 25 patients with morbid obesity, we found that the maximal hyperextension/neutral HMDR attained discriminative capacity, with 100% sensitivity and 90.5% specificity for a cutoff of 1.23.

In a third study including both obese and non-obese patients, we investigated clinical versus ultrasound HMDR measurements. Between these, we found a moderate positive linear correlation for the non-obese, but a weak correlation for the morbidly obese (Correlation coefficients of 0.49 and 0.14, respectively). Thus, ultrasound might be more valuable when the palpation of anatomical landmarks is difficult.

In a review article on the predictive accuracy of ultrasound measurements for difficult airway anticipation, we included 16 original studies and found 42-75% sensitivity and 66-100% specificity, with large variability for anterior neck soft tissue thickness, pre-epiglottic, hyomental distance and derived ratios, and tongue thickness measurements. The use of several available ultrasound screening parameters require validation to enter clinical practice.

I have also participated in international groups' research on difficult airway prediction and education on ultrasound measurements using high fidelity simulation.

C. Safety in the critically ill is even more complex than perioperative care.

My diagnostic/predictive studies for the intensive care patients are on: point-of-care ultrasound algorithms, hepcidin-iron relationship, psychological climate of the staff, and a book chapter on intensive care unit associated harm.

Conclusion: Misdiagnosis in drug allergies and the lack of anticipation of difficult airway can place patients at risk for serious harm, thus diagnosis needs high sensitivity. The sensitivity of the work-up can be increased by: the combined use of different investigations; the consensus upon reference standards; optimization of individualized cutoffs; improvement of the laboratory assays; optimal characterization of patient risks; reporting the results according to clearly defined guidelines; pooling results from different studies in order to validate findings.

In Part II of the thesis, I present future research directions, along academic and professional pathways. I consider that medical research faces great challenges nowadays: digitalization and also the use of artificial intelligence. Research teams need to adapt to these challenges and define ethical frameworks for their use, good collaboration being required to improve patient safety.

Rolul testelor diagnostice și predictive pentru îmbunătățirea siguranței pacientului în anestezie și terapie intensivă: pacientul cu alergii medicamentoase, calea aeriană dificilă și pacientul critic

Cristina Petrișor

REZUMAT

Premise: Siguranța pacientului reprezintă un fundament al anesteziei. În perioada perioperatorie, pacientul este expus riscului unor evenimente adverse, unele prevenibile. Activitatea mea de cercetare se concentrează asupra investigațiilor preoperatorii la pacientul cu alergii medicamentoase și cale aeriană dificilă, cu scopul creșterii sensibilității diagnostice în absența unui gold standard. Optimizarea testelor este de importanță vitală pentru siguranța pacientului.

În Partea I a tezei, am descris contribuțiile mele științifice:

A. Managementul perioperator optim al pacientului cu alergii medicamentoase necesită un diagnostic corect și planuri anestezice sigure.

Într-un studiu retrospectiv cu 49 pacienți cu hipersensibilitate la betalactamine, am demonstrat că nivelul seric crescut al IgE total afectează acuratețea diagnostică a radio-imunodozării anticorpilor specifici. Pacientul poate să fie declarat eronat ca fiind alergic. Rezultatele fals pozitive nu permit administrarea aceluși antibiotic, contrar principiilor antibioterapiei.

Într-un studiu ce a inclus 98 pacienți cu alergie la antibiotice și 72 martori fără alergii, am observat că pacienții cu antecedente de alergie la antibiotice prezintă mai frecvent teste cutanate pozitive pentru curare, cu un risc relativ de 1.77 (1.15-2.76). Această prevalență ridicată se poate datora eliberării locale de histamină sau sensibilizării latente.

Pentru testul de activare a bazofilelor (BAT), am propus utilizarea de praguri individualizate pentru pozitivitate, obținute prin analiza ROC (receiver operating curves). Pentru atracurium, prin analiza ROC a 12 pacienți cu antecedente de anafilaxie intra-anesteziacă și test cutanat pozitiv la atracurium și 15 martori, am propus un index de stimulare de 1.85 ca valoare prag (66.66% sensibilitate și 100% specificitate), împreună cu utilizarea mai multor diluții de atracurium.

Un caz de hipersensibilitate la sevoflurane raportat a fost confirmat prin BAT. BAT nu a fost efectuat anterior, iar proprietățile chimice particulare includ liposolubilitate crescută și hidrosolubilitate redusă. Am efectuat un studiu experimental in vitro, prin diluția sevoflurane în di-metil sulfoxid. Nu am observat valori peste pragul de pozitivitate, ci o reducere a numărului de bazofile recrutate, dependent de doză. Citotoxicitatea solventului este de luat în considerare în efectuarea BAT.

Alte activități de cercetare în domeniul alergiei medicamentoase perioperatorii au fost: (i) hipersensibilitatea medicamentoasă la pacientul critic, (ii) incidența reacțiilor sistemice în cursul testărilor alergologice, (iii) epidemiologia alergiei intra-anestezice în România, (iv) utilizarea markerului CD203c în cursul BAT, (v) elaborarea materialului comprehensiv "ALERGOANESTEZIA" și a unui capitol de carte asupra acurateții diagnostice a BAT.

B. Ultrasonografia cu rol predictiv pentru calea aeriană dificilă. Am investigat raportul distanțelor hiomentoniere (HMDR).

Într-un studiu prospectiv, incluzând 120 pacienți non-obezi, pentru HMDR (maxim/neutru), am identificat un prag de pozitivitate de 1.24, cu 86% sensibilitate și 72% specificitate. Alungirea spațiului submandibular în plan sagital cu mai puțin de 24%, identifică 86% dintre pacienții cu cale aeriană dificilă.

Într-un studiu incluzând 25 pacienți cu obezitate morbidă, am demonstrat că HMDR (hiperextensie maximală/neutru) are capacitate discriminativă, cu 100% sensibilitate și specificitate de 90.5% pentru o valoare prag de 1.23.

Într-un al treilea studiu ce a inclus pacienți obezi și non-obezi, am evaluat corelațiile dintre măsurătorile clinic și ecografice ale HMDR. Între acestea, am găsit o asociere lineară pozitivă moderată pentru pacienții non-obezi și o corelație slabă pentru cei cu obezitate morbidă (Coeficient de corelație de 0.49 și respectiv 0.14). Ultrasonografia este de ajutor când palparea reperelor anatomice este dificilă.

Într-o analiză asupra abilității predictive a măsurătorilor ecografice ale căii aeriene, am inclus 16 studii originale și am evaluat sensibilitatea parametrilor mășurați la 42-75%, iar specificitatea 66-100%, cu variabilitate foarte mare pentru grosimea țesuturilor moi anterior de calea aeriană, pre-epiglotic, distanța hiomentonieră și rapoartele derivate, dimensiunile limbii. Utilizarea clinică a parametrilor ultrasonografici ca și screening necesită validare.

Am participat la alte studii de cercetare în cadrul unor grupuri internaționale, asupra evaluării ultrasonografice a căii aeriene dificile și a educației medicale prin simulare pentru această patologie.

C. Tema siguranței pacientului critic este și mai complexă decât siguranța perioperatorie.

Studiile mele diagnostice/predictive pentru pacientul din terapie intensivă se referă la: ecografia țintită asupra afecțiunilor acute, relația fier-hepcidină, climatul psihologic și efectele adverse asociate cu actul medical în terapie intensivă.

Concluzie: Diagnosticul eronat al alergiei medicamentoase și lipsa anticipării căii aeriene dificile atrag riscuri majore pentru pacienți, iar demersul diagnostic necesită sensibilitate mare. Aceasta se poate crește prin: utilizarea mai multor teste diagnostice; consensul asupra testelor de referință; optimizarea pragului de pozitivitate individualizat; îmbunătățirea testelor de laborator; caracterizarea riscului individual; raportarea rezultatelor studiilor în concordanță cu ghidurile existente; compararea rezultatelor din mai multe studii pentru a permite validarea lor.

În Partea II a tezei, elaborez posibilități de cercetare viitoare, alături de dezvoltarea academică și profesională. În momentul de față, cercetarea biomedicală se află în fața unui pas major adus de dezvoltarea tehnologică, digitalizare și utilizare a inteligenței artificiale. Echipele de cercetare se vor adapta la aceste noi posibilități și au de definit cadrul etic al utilizării acestora, colaborarea interdisciplinară fiind necesară pentru siguranța pacientului.